

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 94

6
2016

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. На сайте агентства www.presscave.ru (для Москвы)
3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Реклама

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 94
6
2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АНСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович
д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
г. Новосибирск, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный
диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации
здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна
д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии
и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва,
Россия

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет,
Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская
академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический
центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

ГОЛУБЕВ Дмитрий Николаевич
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, Россия

САФАРЯН Марина Давидовна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет
им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович
д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-
практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ,
г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Информация

- О проведении IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» совместно с заседанием профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте-фтизиатре 30 марта – 01 апреля 2016 г. 5

Оригинальные статьи

- Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Курлаева А. Н., Гурдина Т. И., Трапезникова К. М., Шилова Е. П.**
Локальный туберкулез у детей раннего возраста. 8
- Корнева Н. В., Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Довгало И. Ф.**
Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. 14
- Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Белиловский Е. М.**
Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. 20
- Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П.**
Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области 25
- Шепелева Л. П., Лугинова Е. Ф., Илларионова Т. Г., Черемкина В. И., Титова А. Л.**
Роль рентгенологической диагностики в детском туберкулезном санатории 33
- Фатыхова Р. Х., Алексеев А. П.**
Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан 39

Клинические наблюдения

- Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Панова Л. В., Хитева А. Ю., Полуэктова Ф. А.**
Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания у подростка. 43
- Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Виданова Т. Н.**
Особенности туберкулеза у ребенка с сопутствующей патологией 47

Обзор

- Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю.**
Туберкулез и обмен липидов 53

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

6
2016

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Higher School of Economics, Moscow, Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology
and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School,
Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Dmitry N. GOLUBEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific Practical
Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Information

- About the IVth All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation on Actual Issues of Tuberculosis Prevention, Diagnosis and Treatment in Children and Adolescents jointly with Special Commission of the Russian Ministry of Health for Tuberculosis Control by the Chief External Pediatric TB Doctor March 30 – April 01, 2016. 5

Original Articles

- Poddubnaya L. V., Dubakova G. F., Kurlaeva A. N., Gurdina T. I., Trapeznikova K. M., Shilova E. P.***
Local tuberculosis in children of the tender age 8
- Korneva N. V., Starshinova A. A., Ananiev S. M., Ovchinnikova Yu. E., Dovgalyuk I. F.***
Prognostic factors for tuberculosis development in children with latent tuberculous infection. 14
- Sevostyanova T. A., Aksenova V. A., Belilovskiy E. M.***
Complications after BCG vaccination in a big city 20
- Aleksandrova E. N., Morozova T. I., Doktorova N. P.***
Tuberculosis in children and adolescents of various age groups in Saratov Region . 25
- Shepeleva L. P., Luginova E. F., Illarionova T. G., Cheremkina V. I., Titova A. L.***
Role of X-ray diagnostics in children tuberculosis sanatorium 33
- Fatykhova R. Kh., Alekseev A. P.***
Efficiency of screening for tuberculous infection among children in Tatarstan Republic 39

Clinical Cases

- Ovsyankina E. S., Lovacheva O. V., Panova L. V., Khiteva A. Yu., Poluehktova F. A.***
Valve bronchial block in the integrated treatment of respiratory tuberculosis in the adolescent. 43
- Tyulkova T. E., Chugaev Yu. P., Vidanova T. N.***
Specific features of tuberculosis in the child with concurrent conditions. 47

Review

- Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu.***
Tuberculosis and lipid exchange 53

О ПРОВЕДЕНИИ IV ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ» СОВМЕСТНО С ЗАСЕДАНИЕМ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ МЗ РФ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФТИЗИАТРИЯ» ПРИ ГЛАВНОМ ВНЕШТАТНОМ ДЕТСКОМ СПЕЦИАЛИСТЕ-ФТИЗИАТРЕ 30 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2016 г.

ABOUT THE IVth ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION ON ACTUAL ISSUES OF TUBERCULOSIS PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS JOINTLY WITH SPECIAL COMMISSION OF THE RUSSIAN MINISTRY OF HEALTH FOR TUBERCULOSIS CONTROL BY THE CHIEF EXTERNAL PEDIATRIC TB DOCTOR MARCH 30 – APRIL 01, 2016

Конференция состоялась в соответствии с приказом МЗ РФ «Об утверждении Плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год».

Организаторы конференции – Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Республики Крым, НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Российское общество фтизиатров.

Местом проведения форума был город Ялта, и выбран он не случайно. Еще со второй половины XIX в., когда известные врачи Сергей Боткин и Владимир Дмитриев научно обосновали целебные свойства сухого климата Ялты и ее окрестностей, Южный берег Крыма стал популярным местом для людей с заболеваниями дыхательной системы. А вскоре в «крошечный Неаполь», как тогда именовали Ялту, со всей России за спасением потянулись больные туберкулезом – и простые обыватели, и царственные особы. Врач и писатель С. Елпатьевский отмечал: «Поразило и захватило меня то, что в Ялте выздоравливали такие, которых я раньше считал безнадежными». Доктор А. Бобров, чье имя носит детский санаторий в Алушке, не без оснований считал юг страны, главным образом Южный берег Крыма, местом, «где вся Россия собирает своих чахоточных, и среди них $\frac{3}{4}$ – это люди малосостоятельные или неимущие». Именно этот врач назвал тогда Ялту «столицей чахотки». Начиная с 20-х годов XX в. становление и развитие санаторного лечения больных туберкулезом в России, в том числе и детей, были связаны с Крымом.

Актуальность конференции обусловлена множеством факторов. За последние годы в Российской Федерации удалось снизить заболеваемость и смертность населения от туберкулеза, улучшить профилактику и раннее выявление туберкулеза у детей и подростков. Возникла необходимость по-

вышения качества лечебно-диагностической помощи детям и подросткам. Отличительной особенностью конференции явилось большое внимание вопросам медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения детей и подростков, больных туберкулезом, или из групп повышенного риска заболевания туберкулезом.

Цель конференции: обмен научным и практическим опытом, знакомство с новыми достижениями в профилактике, выявлении, диагностике, лечении, реабилитации больных туберкулезом детей и подростков, налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

По традиции на конференции были проведены образовательные школы для практикующих врачей, в которых прошли обучение 450 человек. Слушателям были выданы удостоверения о краткосрочном повышении квалификации Института инновационного развития и повышения квалификации в системе здравоохранения: тематическое усовершенствование «Фармакотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы: актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулезной инфекции у детей» и тематическое усовершенствование «Фармакотерапия при заболеваниях бронхолегочной системы: детская пульмонология во фтизиатрической практике, санаторно-курортное лечение и медицинская реабилитация детей из групп риска и больных туберкулезом» в объеме 16 ч.

Перед началом работы конференции лучшим специалистам педиатрам-фтизиатрам была объявлена благодарность за личный вклад в развитие детской фтизиатрии, почетные грамоты вручены: Клевню Н. И. (ведущий научный сотрудник отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», главный внештатный детский специалист фтизиатр ЦФО), Лозовской М. Э. (заведующая кафедрой фтизиатрии СПб государственного педиатрического медицинского универси-

тета, главный внештатный детский фтизиатр КЗ Санкт-Петербурга), Стаханову В. А. (заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России»), Чистых Ю. А. (главный врач краевого детского противотуберкулезного санатория «Ирень», Пермский край), Фатыховой Р. Х. (заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ Республики Татарстан, главный внештатный детский специалист-фтизиатр МЗ РТ), Овчинниковой Ю. Э. (заведующая отделением терапии туберкулеза легких у детей № 11 ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России»), Севостьяновой Т. А. (заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Клинико-диагностического центра ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»), Бароновой О. Д. (заместитель главного врача по диспансерной работе ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, главный внештатный специалист детский фтизиатр СКФО), Яворскому Н. И. (главный внештатный специалист детский фтизиатр МЗ Республики Крым), Старостину В. П. [главный врач Республиканского детского туберкулезного санатория им. Т. П. Дмитриевой Республики Саха (Якутия)].

Особо был отмечен директор Российского санаторно-реабилитационного центра для лечения детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, В. Е. Слабинин. В этом центре, расположенном в г. Евпатории, в течение последних 25 лет ежегодно оздоравливались дети из групп риска по туберкулезу из различных регионов России.

О поддержке проблем детского туберкулеза было заявлено в приветствии Минздрава России, направленном от имени заместителя министра здравоохранения РФ Т. В. Яковлевой. Заведующая кафедрой педиатрии Первого Московского ГМУ им. И. М. Сеченова, руководитель Московского общества детских врачей, доктор медицинских наук, профессор Наталья Геппе подчеркнула: «На нашей кафедре трудились ученые и практики, которые занимались респираторными проблемами. Здесь, в Крыму, мы будем не только общаться, учиться, но – самое главное – дышать, потому что этот воздух был и остается целебным, прежде всего для наших пациентов с респираторными проблемами. Наша встреча предопределена тематикой, проблемами, которые мы рассматриваем. Для меня, одного из руководителей Педиатрического респираторного общества, важно тесное сотрудничество с вами, фтизиатрами. Несмотря на те достижения, которых вы добились, перед вами еще очень много задач по искоренению инфекции, которая, к сожалению, уносит жизни наших маленьких пациентов, что несправедливо».

Научная программа конференции началась с доклада главного внештатного детского специа-

листа-фтизиатра Минздрава России, заведующей отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ПМГМУ им. И. М. Сеченова, проф. Аксеновой В. А. «Перспективы и цели в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей на период после 2015 года». На земном шаре, отметила она, туберкулезом ежегодно заболевают более 9,5 млн человек, при этом 1,5 млн погибают, из них 10% составляют дети, это почти 1 млн заболевших детей и 140 тыс. умерших. В нашей стране важным остается вопрос раннего выявления и лечения латентной туберкулезной инфекции. Среди недостатков – недостаточное внедрение бактериологического подтверждения туберкулеза. В новых тест-системах при диагностике туберкулеза у детей следует использовать в качестве исходного материала образцы мокроты. Основными проблемами в XXI в. являются высокая заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза. По-прежнему очень важна вакцинопрофилактика. Малейшее небрежение в этом вопросе может вести к трагедии. Вакцина БЦЖ (БЦЖ-М) обладает доказанным защитным эффектом от развития менингита и милиарного туберкулеза, достоверно снижает смертность.

На пленарных заседаниях, которые проходили два дня, были представлены 26 научных докладов, в которых приоритетное внимание уделено стратегии дальнейшего улучшения противотуберкулезной помощи детям.

В рамках конференции состоялись школы/симпозиумы, посвященные современным методам диагностики и лечения различных проявлений туберкулезной инфекции. Выступающие делились опытом внедрения в регионах страны различных современных методов иммунодиагностики.

На одном из симпозиумов выступающие делились опытом внедрения в регионах страны различных современных методов иммунодиагностики. Подробному, всестороннему рассмотрению и беспристрастному анализу подвергся новый метод скрининга туберкулеза с использованием кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, одобренный Российским обществом фтизиатров и рекомендованный МЗ России в конце 2014 г. Специалисты из многих регионов страны поделились с коллегами своим опытом применения этого метода. Так, О. Баронова, главный детский фтизиатр Северо-Кавказского федерального округа, отметила высокую эффективность использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининге туберкулезной инфекции в Ставропольском крае в 2012-2015 гг. Она сообщила следующее: «Проанализировав за 2007-2008 гг. данные традиционной массовой туберкулинодиагностики у 97% заболевших туберкулезом детей и подростков, мы установили, что она позволила выявить туберкулез у 55%

детей и 24% подростков. В конце 2009 г. мы начали работать с использованием кожной пробы с диаскинтестом и за 2 года (2010-2011 гг.) убедились, что этот метод позволил повысить эффективность почти в 2 раза. Главный детский фтизиатр Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области Л. Васильева представила свои данные: «В Ярославской области проба с диаскинтестом в качестве скрининг-метода используется на протяжении 6 лет. Мы широко обследуем все производственные контакты при выявлении каждого случая туберкулеза у ребенка или подростка. За годы наблюдения выявлен 51 дошкольник по пробе с диаскинтестом, из них только 43,1% могли бы быть выявлены и по результатам пробы Манту, все остальные остались бы недовыявленными. В более старших возрастных группах частота выявления по результатам пробы Манту еще ниже. Из этих данных следует, что проба с диаскинтестом значительно более эффективна. Согласие с таким заключением выразили и другие докладчики. Общее мнение по итогам конференции: на территории нашей страны необходимо продолжить широкое внедрение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для скрининга детского населения на туберкулез. Итоги работы этого симпозиума завершились на профильной комиссии при главном специалисте Минздрава РФ, на которой в присутствии представителей Минздрава России было проведено голосование за быстрое внедрение методических рекомендаций по новому методу иммунодиагностики с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного при скрининге туберкулеза среди детского населения начиная с 8-летнего возраста на всей территории страны. Итоги голосования – единогласно «за». По результатам составлено письмо – заключение профильной комиссии при главном детском специалисте-фтизиатре.

Активно обсуждались проблема лечения детей на фоне отсутствия детских дозировок противотуберкулезных препаратов и необходимость внедрения комбинированных препаратов первого ряда.

В работе симпозиума, посвященного вопросам санаторного лечения, выступающие показали важность сохранения существующей системы санаторно-оздоровительного лечения и необходимость расширения показаний для него у детей из групп риска, особенно из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Особое внимание было уделено санаториям Крыма, обсуждали организационные вопросы направления детей из различных регионов страны для лечения.

Итоги работы симпозиума завершились на профильной комиссии при главном специалисте МЗ РФ, на которой утверждены Федеральные клинические рекомендации по санаторно-курортной помощи детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Заслушаны отчеты главных детских специалистов по фтизиатрии федеральных округов РФ.

В рамках форума было проведено совещание руководителей кафедр фтизиатрии о важности внесения раздела по детскому туберкулезу в программы обучения студентов всех факультетов медицинских вузов.

Особый интерес вызвала лекция, проведенная главным внештатным специалистом МЗ РФ по лучевой диагностике проф. И. Тюриным, он и его ученица д.м.н. Л. Шепелева провели мастер-класс по теме «Компьютерная томография в оценке изменений в грудной полости у детей». Они показали, как при современной лучевой диагностике следует интерпретировать выявленные мелкие изменения легочной ткани, что в последние годы вызывало много вопросов у педиатров.

В работе конференции приняли участие более 800 специалистов. Были представлены все территории Российской Федерации. Присутствовали гости из зарубежных стран: Узбекистана, Таджикистана, Казахстана, Белоруссии.

Среди участников присутствовали директора и заместители по научной работе профильных институтов, 61 главный врач и 45 заместителей главного врача диспансеров, детских туберкулезных больниц, санаториев и санаторно-оздоровительных учреждений, 93 заведующих отделениями противотуберкулезных учреждений, 62 главных внештатных детских специалиста-фтизиатра республик и территорий, 43 представителя кафедр фтизиатрии и фтизиопульмонологии, ведущие специалисты в области инфекционных болезней, эпидемиологии, микробиологии, клинической иммунологии и фармакологии, лабораторной диагностики, около 150 практикующих врачей. Все участники конференции получили сертификаты.

В рамках конференции была проведена выставка, которая явилась неотъемлемой частью научной программы и позволила участникам получить информацию о медицинских препаратах непосредственно от производителя. На площадке перед гостиницей был выставлен современный передвижной флюорограф для скринингового обследования населения на туберкулез в России.

Официальный представитель и технический организатор форума – Региональная общественная организация инвалидов «Здоровье человека».

*Главный внештатный детский специалист-фтизиатр
МЗ РФ, председатель профильной комиссии, зав. отделом
туберкулеза у детей и подростков
НИИ ФП ПМГМУ им. И.М. Сеченова,
д.м.н., профессор В. А. Аксёнова*

*Chief External Pediatric TB Doctor of the Russian Ministry
of Health, Head of Special Commission, Head of Department
for Children and Adolescent Tuberculosis,
Research Institute of Phthisiopulmonology of I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University,
Prof. V.A. Aksenova, Doctor of Medical Sciences*

ЛОКАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Л. В. ПОДДУБНАЯ¹, Г. Ф. ДУБАКОВА², А. Н. КУРЛАЕВА², Т. И. ГУРДИНА², К. М. ТРАПЕЗНИКОВА², Е. П. ШИЛОВА¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «ГОНКТБ филиал "Детская туберкулезная больница"», г. Новосибирск

С целью изучения клинико-рентгенологических проявлений локального туберкулеза у детей раннего возраста и выявления факторов риска, способствующих развитию заболевания и отягощающих течение туберкулезного процесса, проведен анализ 82 историй болезни детей в возрасте до 3 лет, лечившихся в Детской туберкулезной больнице в 2013-2015 гг. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов диагностировали у 68,3%, первичный туберкулезный комплекс – у каждого пятого. Осложненное течение локальных форм – у каждого второго ($n = 42$). Регистрировались: бронхолегочные поражения ($n = 27$), лимфогематогенное прогрессирование ($n = 13$), в том числе с развитием диссеминированного туберкулеза, менингита. Бактериовыделение – у 14 (17,1%) детей, из них с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – у 50,0%. Туберкулез у 10% детей протекал на фоне анергии. К предикторам такого течения отнесены отсутствие прививки БЦЖ, суперинфекция МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, ранний возраст, локальные формы, осложненное течение, прививка БЦЖ.

LOCAL TUBERCULOSIS IN CHILDREN OF THE TENDER AGE

L. V. PODDUBNAYA¹, G. F. DUBAKOVA², A. N. KURLAEVA², T. I. GURDINA², K. M. TRAPEZNIKOVA², E. P. SHILOVA¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Children TB Hospital, Novosibirsk, Russia

The purpose is to study clinical and X-ray manifestations of local tuberculosis in children of the tender age and to detect risk factors promoting the development of the disease and complicating it, thus the analysis included 82 cases of children cases under 3 years old who had been treated in Children TB Hospital in 2013-2015. Tuberculosis of chest lymph nodes was diagnosed in 68.3% of them, and every fifth child had primary tuberculosis complex. Every other child was suffering from the complicated course of local tuberculosis ($n = 42$). The following forms were registered: bronchial pulmonary lesions ($n = 27$), lymphogenic progression ($n = 13$), including development of disseminated tuberculosis and meningitis. Positive results of sputum tests were observed in 14 (17.1%) children, of them 50% had multiple drug resistance. 10% of children suffering from tuberculosis manifested anergy. The predictors of such course of the disease included the absence of BCG vaccination and super infection with *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculosis, tender age, local forms, the complicated course, BCG vaccination.

Туберкулез – медико-социальная проблема, затрагивающая все слои общества и возрастные группы. Заболевание особенно опасно для детей первых трех лет жизни. Дети раннего возраста являются возрастной группой риска по заболеванию туберкулезом, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями организма. Узкий просвет бронхов, мягкие хрящи, большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета способствуют нарушению бронхиальной проходимости. Недостаточная выработка альвеоцитами сурфактанта, дефицит анти-трипсина и ферментов клеточных лизосом приводят к снижению защиты от микроорганизма. Несовершенство иммунологических механизмов проявляется снижением мобилизации полинуклеаров в ответ на воспалительные стимулы в 2-3 раза (по сравнению со взрослыми), понижением функциональной активности альвеолярных и интерстициальных макрофагов. Установлено, что у детей раннего возраста клетки CD4 продуцируют в 10 раз меньше интерферона и интерлейкина-2, что приводит к снижению иммунологической защиты организма [6]. Важным профилактическим мероприятием, направленным на повышение устойчивости организма, является вакцинация БЦЖ [1, 4, 8, 11]. Большое значение

приобретает вакцинация БЦЖ и у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [14].

Известно, что факторы риска отрицательно влияют на состояние механизмов защиты у детей и подростков, а у детей раннего возраста сочетание факторов риска увеличивает риск заболевания туберкулезом в 17 раз [12]. Дети раннего возраста являются «индикатором» семейного туберкулеза, так как они чаще заболевают в очагах туберкулезной инфекции [5]. У детей из контактов с больным туберкулезом диагностируют тяжелые формы заболевания и осложненное течение, что свидетельствует об эпидемической опасности контакта [7, 10].

Цель исследования: изучить клинико-рентгенологические проявления локального туберкулеза у детей раннего возраста, выявить факторы риска, способствующие развитию заболевания и отягощающие его течение.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 82 историй болезни детей в возрасте до 3 лет, находившихся на лечении в Детской туберкулезной больнице в 2013-2015 гг. В исследование включены дети с установленным диагнозом туберкулеза, у 5 из них

процесс сочетался с ВИЧ-инфекцией. Мальчики и девочки встречались одинаково часто (51,2 и 48,8% соответственно). Больные в возрасте до 1 года составили 20,7%, дети от 1 года до 2 лет – 48,8%, 2-3 года – 30,5%. Изучены данные эпидемиологического анамнеза, сведения о вакцинации БЦЖ, данные клинико-рентгенологического (МСКТ), лабораторного обследования, результаты иммунодиагностических проб – Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты исследования

В структуре клинических форм у наблюдавшихся детей преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 56 (68,3%), у ³/₄ из них процесс характеризовался множественным поражением ВГЛУ (все группы средостения и корней легких). Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – у 16 (19,5%) больных, с локализацией в верхней доле правого легкого – у 64%. Казеозная пневмония – у одного ребенка. Диссеминированный туберкулез легких зарегистрирован у 7 (8,4%) больных. Туберкулезный менингит – у 2 (2,6%) пациентов. Изучена локализация специфического поражения у наблюдавшихся детей, и отмечено, что у всех пациентов (100%) имело место поражение ВГЛУ, у 53 (64,6%) больных процесс локализовался в легких (первичный аффект, очаговые тени лимфогематогенной диссеминации, бронхогенного обсеменения), у 6 (7,3%) пациентов – еще и внелегочная локализация. У 42 (51,2%) детей течение первичных локальных форм оценивалось как осложненное, в том числе были больные туберкулезом ВГЛУ (*n* = 36) и с ПТК (*n* = 6). Компрессионное сдавление бронхов с гиповентиляцией или ателектазом имело место у 11 больных, бронхолегочные поражения – у 16, развитие плеврита – у одного. Казеозная пневмония диагностирована у одного больного, лимфогематогенное прогрессирование – у 13, в том числе с развитием диссеминированного туберкулеза легких, туберкулеза ЦНС, с поражением периферических лимфатических узлов (*n* = 2), бедренного сустава (*n* = 1). Генерализованный туберкулез установлен у 3 пациентов, все с ВИЧ-инфекцией. Бактериовыделение обнаружено у 17,1% (*n* = 14) детей, из них с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – у 50,0%. У всех этих больных было

осложненное течение туберкулеза. У 90,2% больных наблюдались симптомы интоксикации разной степени выраженности, у 22% – бронхолегочный синдром (кашель, одышка, физикальные изменения в легких), у 14,6% – только кашель. Сочетание симптомов интоксикации и бронхолегочного синдрома отмечено в 30,5% случаев, все эти дети проживали в условиях семейного контакта, к врачу родители не обращались, лечили детей самостоятельно.

Локальный туберкулез у 58 (70,7%) наблюдавшихся детей был выявлен преимущественно при проведении профилактических мероприятий: при обследовании по контакту – у 49 (59,7%), по туберкулинодиагностике – у 9 (10,9%). При обращении за медицинской помощью специфический процесс установлен у 24 (29,3%) больных после неэффективного курса лечения по поводу заболеваний органов дыхания (пневмонии, обструктивного бронхита).

В диагностике туберкулеза у детей имеют большое значение иммунологические тесты: туберкулинодиагностика и проба с АТР [2, 3, 9]. У 69 пациентов первичное инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) подтверждено положительным результатом пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Чувствительность к туберкулину у 82 детей по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и результаты пробы с АТР у 78 больных представлены в табл. 1.

Отрицательные результаты на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л регистрировали у 13 пациентов (15,8 ± 4,0%), и на пробу с диаскинтестом – у 16 детей (20,6 ± 4,5%), *p* ≥ 0,05. Гиперергическая чувствительность к туберкулину – у 21 (25,6 ± 4,8%) и к АТР – у 40 (51,2 ± 5,6%), *p* ≥ 0,05. Сопоставляя результаты проводимых иммунодиагностических тестов, можно отметить, что у каждого третьего (*n* = 25) ребенка с положительной нормергической пробой Манту регистрировались гиперергические реакции на пробу с диаскинтестом. Гиперергические результаты обеих проб отмечены у каждого пятого. У каждого десятого (*n* = 8) – обе пробы были отрицательными, из них у 6 – диагностирован туберкулез ВГЛУ всех групп, осложненный бронхолегочным поражением, у 2 – диссеминированный туберкулез с генерализацией процесса, у 5 из них – туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Все дети из семейного контакта, из них 5 выявлены по контакту, 3 – по жалобам.

Эпидемические факторы развития и осложненного течения туберкулеза у детей раннего возраста представлены на рис. Данные эпидемиологического

Таблица 1. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест)

Table 1. Results of Mantoux test with 2 TU PPD-L and tests with recombinant tuberculous allergen (diaskintest)

Проба	Отрицательная абс. %	Сомнительная абс. %	Положительная абс. %	Гиперергическая абс. %
С диаскинтестом	16 20,6 ± 4,5	2 2,6	20 25,6 ± 4,8	40 51,2 ± 5,6
Манту с 2 ТЕ	13 15,8 ± 4,0	–	48 58,6 ± 5,4	21 25,6 ± 4,8

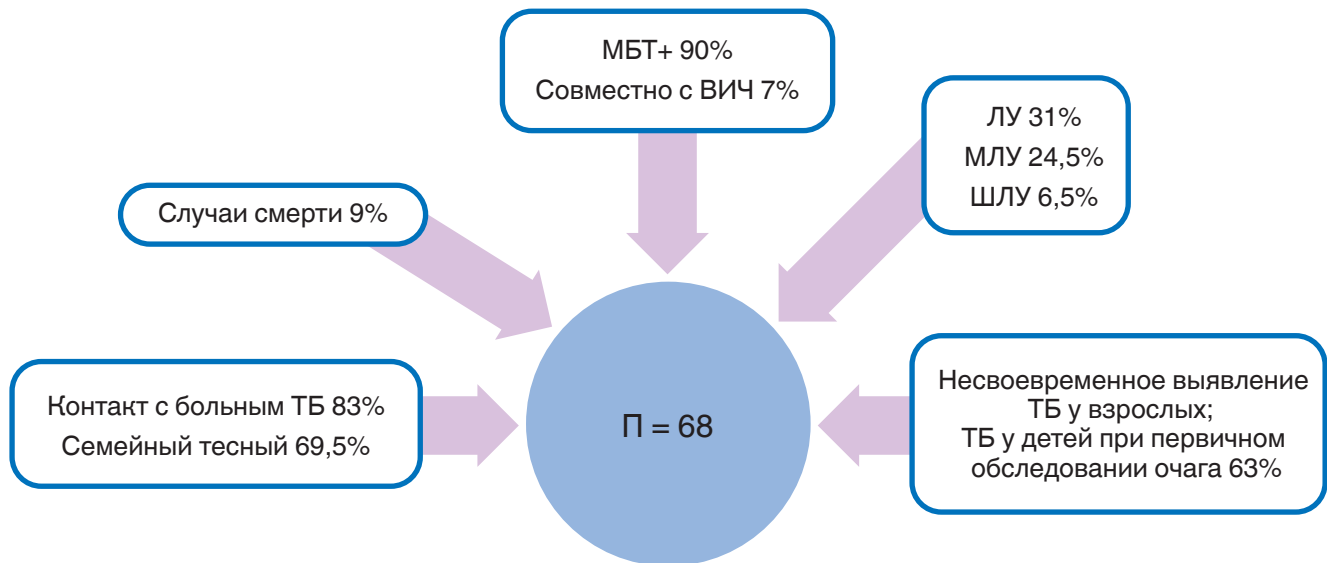


Рис. Эпидемические факторы, осложняющие течение туберкулеза у детей

Fig. Epidemic factors complicating the course of tuberculosis in children

анамнеза позволили установить: контакт с больным туберкулезом у 68 (83%) детей, в основном (69,5%) – семейный, в 17,6% случаев дети проживали в семьях, где туберкулезом болели 2-4 человека, в 9% – регистрировались случаи смерти от туберкулеза. Дети проживали в очагах туберкулезной инфекции, которые характеризовались напряженной эпидемической ситуацией, на что указывали следующие факты: бактериовыделение – у 61 (89,7%), из них у 19 (31%) определялась лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам (HS – 1; HRS – 7; HRSK – 2; HRESK – 5; HRSKCapOf – 4); в основном 15 – множественная лекарственная устойчивость, у 4 – широкая лекарственная устойчивость. Наиболее частой клинической формой туберкулеза легких у источника инфекции (родителей) была инфильтративная в фазе распада ($n = 28$), диссеминированный туберкулез легких ($n = 14$), казеозная пневмония – 1, фиброзно-кавернозный туберкулез – 3, почти у всех процесс был выявлен впервые. У 5 больных родителей – источников туберкулезной инфекции – была ВИЧ-инфекция. Расширенный контакт с соседями установлен у 11 (13,5%) пациентов.

Анализируя характер течения туберкулезного процесса у детей в зависимости от эпидемического фактора, установлено, что 38 из 42 больных с осложненными формами туберкулеза ($90,5 \pm 4,5\%$) имели тесный контакт с больным туберкулезом, при этом каждый третий ребенок ($n = 12$) проживал в семейном очаге, где больной выделял микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью. У детей, не имеющих контакта с больными туберкулезом, в $71,4 \pm 12,1\%$ случаев (10 из 14) регистрировали неосложненное течение локального туберкулеза.

Вакцинацией БЦЖ были охвачены 46 (56,1%) пациентов, в том числе были 9 детей, привитые вакциной БЦЖ-М. Поствакцинальный знак опреде-

лялся у 76% пациентов ($n = 34$), у остальных рубчик ($n = 12$) не сформировался. Прививка БЦЖ не проведена у 36 (44%) детей. Анализируя причины отсутствия вакцинации БЦЖ у детей, установлено, что наиболее часто дети не прививались по причине перинатальной ВИЧ-инфекции – 26 (72,2%), по медицинским противопоказаниям – 4 (11%), отказ родителей от вакцинации – 6 (16,8%).

Изучены структура и характер течения туберкулеза у 46 вакцинированных детей и у 36 пациентов, не привитых БЦЖ (табл. 2). Как видно из табл. 2, среди непривитых детей регистрировали осложненное течение туберкулеза у $66,8 \pm 7,8\%$ больных, среди вакцинированных – у $39,2 \pm 7,2\%$, различия статистически значимы ($p < 0,05$). При этом у детей, не иммунизированных вакциной БЦЖ, в 4,4 раза чаще определялось лимфогематогенное прогрессирование туберкулезной инфекции ($27,7 \pm 7,4$ и $6,5 \pm 3,6\%$ соответственно) ($p < 0,05$). Это позволяет подтвердить значение прививки БЦЖ и поствакцинального специфического иммунитета в предупреждении лимфогематогенного прогрессирования туберкулезной инфекции [1, 4, 9, 11].

Заключение

Основной причиной заболевания туберкулезом детей раннего возраста является инфицирование МБТ в условиях тесного семейного контакта с больными туберкулезом родителями и/или родственниками. Туберкулез характеризуется множественным поражением ВГЛУ, склонностью к осложненному течению. Предикторами прогрессирующего течения являются отсутствие прививки БЦЖ (чаще по причине перинатальной ВИЧ-инфекции), суперинфекция МБТ (проживание детей в очагах с напряженной эпидемической ситуацией). Туберкулез у каждого десятого ребенка протекает на фоне вто-

Таблица 2. Структура клинических форм туберкулеза и течение процесса у детей, вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ

Table 2. Structure of clinical forms of tuberculosis and its course in the children who had BCG vaccination and who had not

Клинические формы и характеристика туберкулеза	Число больных	БЦЖ +		БЦЖ-	
		абс.	%	абс.	%
Туберкулез ВГЛУ	56	38	82,6 ± 5,6*	18	50,0 ± 8,3*
Первичный комплекс	16	6	13,1 ± 4,9	10	27,8 ± 7,5
Казеозная пневмония	1		–	1	2,8 ± 2,7
Диссеминированная	9	2	4,3 ± 3,0*	7	19,4 ± 6,6*
Неосложненное течение	40	28	60,8 ± 7,2*	12	85,7 ± 9,3*
Осложненное течение	42	18	39,2 ± 7,2*	24	66,8 ± 7,8*
Всего	82	46	–	36	–

Примечание: * – $p < 0,05$.

ричной анергии, на что указывают отрицательные реакции на пробу Манту и пробу с диаскинтестом, что создает трудности в диагностике заболевания. Гиперергические результаты встречаются в 2 раза чаще на АТР, чем на туберкулин, что с большей вероятностью подтверждает активность процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Литвинов В. И. Иммунологические основы противотуберкулезной вакцинации. – М.: Медицина, 1970. – 211 с.

2. Аксенова В. А. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 7-8.

3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.

4. Бугаева М. И., Плешакова Г. Д. Особенности течения туберкулеза у привитых вакциной БЦЖ детей и подростков // Пробл. туб. – 1975. – № 11. – С. 5-8.

5. Волчкова И. Л., Олейник Л. О., Кармазова И. А. Заболеваемость контактных детей из очагов туберкулеза // Матер. VIII Российского съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня». – М., 2007. – С. 213.

6. Елисеева Ю. Ю. Детские болезни / ред. Ю. Ю. Елисеева. – М., 2009. – С. 10-59.

7. Ефимова И. В., Копылова И. Ф. Анализ источников инфекции у детей, заболевших туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2013. – С. 32-34.

8. Митинская Л. А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туб. – 2001. – № 3. – С. 51-53.

9. Мотанова Л. Н., Попова Ю. В., Коваленко Г. Е. Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 37-42.

10. Овсянкина Е. С., Касимцева О. В., Васильева И. А. Эффективность превентивной химиотерапии у детей и подростков из очагов бактериовыделения туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 3-9.

11. Поддубная Л. В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 13-16.

12. Поддубная Л. В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 306 с.

13. Старшинова А. А., Павлова М. Ф., Довгальук И. Ф., Ялфимов А. Н. Диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей из семейного очага инфекции // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 2. – С. 48-51.

14. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Киклевич В. Т. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Дальневост. мед. журнал. – 2008. – № 1. – С. 117-118.

15. Яворский К. М., Болотникова В. А., Боян П. Ф. и др. Профилактика туберкулеза у детей и задачи по ее оптимизации // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 121-122.

REFERENCES

1. Averbakh M.M., Litvinov V.I. *Immunologicheskie osnovy protivotuberkuleznoy vaksinatсии*. [Immunological basics of anti-tuberculosis vaccination]. Moscow, Meditsina Publ., 1970, 211 p.

2. Aksanova V.A. et al. Actual issues of tuberculosis screening in children. *Tub.*, 2013, no. 3, pp. 7-8. (In Russ.)

3. Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Meditsinsky Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)

4. Bugaeva M.I., Pleshakova G.D. Specific features of tuberculosis in children and adolescents vaccinated with BCG. *Probl. Tub.*, 1975, no. 11, pp. 5-8. (In Russ.)

5. Volchkova I.L., Oleynik L.O., Karmazova I.A. Incidence among children exposed to tuberculosis. *Materialy VIII Ros. s'ezda ftiziatrov Tuberkulez segodnya*. [Materials of the VIIIth Conference of Russian Phthisiologists on Tuberculosis Nowadays]. Moscow, 2007, pp. 213. (In Russ.)

6. Eliseeva Yu.Yu. *Detskiye Bolezni*. [Childhood diseases]. Ed. by Yu.Yu. Eliseeva. Moscow, 2009, pp. 10-59.

7. Efimova I.V., Kopylova I.F. Analysis of sources of infection in children falling ill with tuberculosis *Tub.*, 2013, pp. 32-34. (In Russ.)

8. Mitinskaya L.A. 80 years of using BCG vaccine. *Probl. Tub.*, 2001, no. 3, pp. 51-53. (In Russ.)

9. Motanova L.N., Popova YU.V., Kovalenko G.E. Experience of using diaskintest in the area with high burden of tuberculosis. *Tub.*, 2013, no. 9, pp. 37-42. (In Russ.)

10. Ovsyankina E.S., Kasimtseva O.V., Vasilieva I.A. Efficiency of preventive chemotherapy in children and adolescents exposed to tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2006, no. 1, pp. 3-9. (In Russ.)

11. Poddubnaya L.V. BCG vaccination and its efficiency in children. *Probl. Tub.*, 2006, no. 1, pp. 13-16. (In Russ.)

12. Poddubnaya L.V. *Tuberkuleznaya infektsiya u detey i podrostkov iz semey s vysokoy epidemiologicheskoy opasnostyu po tuberkulezu*. Diss. kand. med. nauk. [Tuberculosis infection in children and adolescents from families with high epidemiological risk of developing tuberculosis. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007, 306 p.

13. Starshinova A.A., Pavlova M.F., Dovgalyuk I.F., Yalfimov A.N. Diagnostics and clinical course of tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families. *Pediatrics*, 2012, vol. 91, no. 2, pp. 48-51. (In Russ.)

14. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Kiklevich V.T. Experience of diagnostics, treatment and prevention of tuberculosis in children with perinatal HIV-infection. *Dalnevost. Med. Journal*, 2008, no. 1, pp. 117-118. (In Russ.)

15. Yavorskiy K.M., Bolotnikova V.A., Boyan P.F. et al. Prevention of tuberculosis in children and tasks for its optimization. *Tub.*, 2014, vol. 91, no. 8, pp. 121-122. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Новосибирский государственный медицинский университет,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.
Тел./факс: 8 (383-2) 22-32-04.
E-mail: rectorngmu@yandex.ru

Поддубная Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
фтизиопульмонологии.

Шилова Елена Петровна

ассистент кафедры фтизиопульмонологии.

ГБУЗ НСО «ГОНКТБ филиал "Детская туберкулезная
больница"»,
630534, НСО, Новосибирский р-н, д. п. Мочище,
ул. Краснобаева, д. 6.
Тел./факс: 349-13-44; 347-28-02.
E-mail: filia.dtb@gmail.com

Дубакова Галина Федоровна

заместитель руководителя по лечебной работе.

Курлаева Александра Николаевна

заведующая отделением № 2.

Гурдина Тамара Ивановна

врач-фтизиатр отделения № 2.

Трапезникова Ксения Михайловна

врач-фтизиатр отделения № 2.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk State Medical University,
52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091.
Phone/Fax: 8 (383-2) 22-32-04.
E-mail: rectorngmu@yandex.ru

Ludmila V. Poddubnaya

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.

Elena P. Shilova

Assistant of Phthisiopulmonology Department.

Children TB Hospital,

6, Krasnobaeva St., Village of Mochische,
Novosibirsk Raion, 630534.
Phone/Fax: 349-13-44; 347-28-02.
E-mail: filia.dtb@gmail.com

Galina F. Dubakova

Deputy Head Doctor on Treatment.

Alexandra N. Kurlaeva

Head of Department no. 2.

Tamara I. Gurdina

TB Doctor of Department no. 2.

Ksenia M. Trapeznikova

TB Doctor of Department no. 2.

Submitted on 29.03.2016

Поступила 29.03.2016

СПАРФЛО®

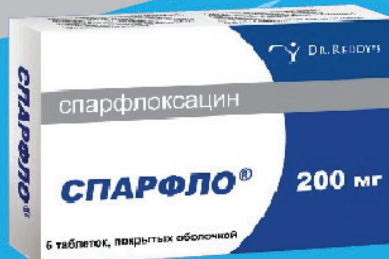
СПАРФЛОКСАЦИН

Антибактериальное средство
группы фторхинолонов III поколения



Включен в
Методические рекомендации
по совершенствованию
диагностики и лечения
туберкулеза органов
дыхания: II-й и IV-й режимы
химиотерапии
(Приказ № 951
Минздрава России
от 29.12.2014)

Включен в проект
ЖНВЛП
с 2012 года



УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

- Длительный период полувыведения (16–30 часов) – возможность приема 1 раз в сутки¹
- Крайне медленное развитие резистентности к спарфлоксацину, перекрестная резистентность к другим противомикробным препаратам не выявлена¹
- Отсутствие взаимодействий с СYP3A4 – возможность комбинации с антиретровирусными средствами для лечения ко-инфекции: ВИЧ/туберкулёз²
- Высокое качество и доступная стоимость

¹ Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Спарфло®

² Global overview of new anti-TB compounds.

Proceedings of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy; 2007

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Др. Редди'с Лабораторис»:
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783-29-01
www.drreddys.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н. В. КОРНЕВА¹, А. А. СТАРШИНОВА¹, С. М. АНАНЬЕВ^{1,2}, Ю. Э. ОВЧИННИКОВА¹, И. Ф. ДОВГАЛЮК¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», Санкт-Петербург

Цель исследования: выявить особенности иммунного ответа у детей с ЛТИ и определить прогностические факторы развития туберкулеза у пациентов данной группы.

Материалы и методы. Проведен анализ в динамике клинических, рентгенологических, иммунологических данных 127 детей – при постановке диагноза ЛТИ и через 12 мес. наблюдения. Также проведен комплекс иммунологических методов для оценки гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с ЛТИ и больных туберкулезом.

Результаты. Установлены высокая отрицательная прогностическая значимость наличия контакта с больным туберкулезом, сопутствующей патологии, отказа от проведения превентивной терапии, а также низкая эффективность краткосрочных курсов превентивной терапии, определены особенности клеточного и гуморального иммунитета пациента, которые могут быть использованы как дополнительные прогностические критерии развития туберкулеза у детей с ЛТИ.

Ключевые слова: дети, диагностика, иммунитет, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, факторы риска.

PROGNOSTIC FACTORS FOR TUBERCULOSIS DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOUS INFECTION

N. V. KORNEVA¹, A. A. STARSHINOVA¹, S. M. ANANIEV^{1,2}, YU. E. OVCHINNIKOVA¹, I. F. DOVGALYUK¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²TB Dispensary no. 5, St. Petersburg, Russia

Goal of the study: to detect specific immune response in children with latent tuberculous infection and define factors to forecast the development of the active disease in this group.

Materials and methods. The changes in clinical, X-ray and immunological data were analyzed in 127 children when latent tuberculous infection was diagnosed and after 12 months of follow-up. The number of immunological tests was done for evaluation of humoral and cellular immunity in those suffering from latent tuberculous infection and active disease.

Results. The obtained results showed high negative prognostic relevance of exposure to tuberculosis, concurrent disease, refusal to have preventive treatment and low efficiency of short-course preventive treatment, specific features of humoral and cellular immunity were defined which could be used as additional forecasting criteria for active tuberculosis development in children with latent tuberculous infection.

Key words: children, diagnostics, immunity, immunological methods, latent tuberculous infection, tuberculosis, risk factors.

Показатель заболеваемости туберкулезом у детей считается важным прогностическим фактором, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе и чутко реагирующим на ее изменение [2, 5, 18].

Сегодня при внедрении в комплекс обследования современных методов можно говорить об изменении структуры клинических форм туберкулеза у детей [3, 6]. Широкое применение компьютерной томографии доказало высокую частоту выявления специфического процесса у детей в фазе обратного развития, что является критерием несвоевременной диагностики [2, 4]. У каждого второго ребенка, обследованного по подозрению на туберкулез, выявляются кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (58%) и в легочной ткани [2, 5, 4, 9], что свидетельствует о дефектах раннего выявления заболевания в условиях общей лечебной сети и противотуберкулезного диспансера (ПТД). Ранняя диагностика туберкулезной инфекции подразумевает

также выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ – термин, официально признанный в РФ в 2014 г. [1, 12, 13]), интерес к которой в мире возрос в конце XX в.

Подавляющее большинство лиц с ЛТИ не имеют никаких признаков или симптомов активного туберкулеза, но подвержены риску развития данного заболевания, что может быть предотвращено путем профилактического лечения [1, 11-17].

Вопросы диагностики ЛТИ и возможности прогнозирования ее течения стоят остро в РФ [1, 7, 8, 9, 10-12]. Определение прогностических факторов, указывающих на высокий риск развития туберкулеза у лиц с ЛТИ, что на сегодняшний день является проблемой как у взрослых, так и у детей и послужило поводом для проведения исследования.

Цель: выявить особенности иммунного ответа у детей с ЛТИ и определить прогностические факторы по развитию туберкулеза у пациентов данной группы.

Материалы и методы

С 2013 по 2015 г. проведено ретроспективно-проспективное исследование с набором клинического материала в детском отделении ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», в поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

В исследовании проанализированы в динамике клинические, рентгенологические, иммунологические данные 127 детей – при поступлении и через 12 мес. наблюдения. Критерии включения: пациенты в возрасте от 3 до 14 лет, вакцинированные БЦЖ или БЦЖ-М, с положительным результатом пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), у которых был установлен диагноз ЛТИ.

По окончании периода наблюдения заболевание туберкулезом было установлено у 76 (59,1%) детей (I группа). У всех был диагноз туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Только в 12,1% (9) случаев специфический процесс был диагностирован в фазе инфильтрации, в 6,8% (5) – в фазе рассасывания и уплотнения, а у подавляющего большинства (81,1%; 60) – в фазе кальцинации. У каждого третьего ребенка (32,4%; 24) отмечалось осложненное течение ТВГЛУ.

У 49 пациентов с ЛТИ заболевание туберкулезом не развилось (II группа). У двух детей проба с АТР стала отрицательной через 12 мес., что в практике встречается редко. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития специфического процесса у детей с ЛТИ, а также о недооценке рентгенологических изменений на этапе первичного обследования в ПТД.

Всем 127 детям проведен комплекс иммунологических методов, характеризующих клеточный и гуморальный иммунитет, результаты которых сравнили между I и II группами. Контрольную группу (группу III) составили 52 здоровых ребенка, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), с отрицательными результатами пробы с АТР. Иммунологический комплекс обследования включал: анализ относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-киллеры), соотношение CD4⁺/CD8⁺,

CD16⁺ (NK-клетки), CD20⁺ (В-лимфоциты), CD25⁺ (рецептор к IL-2), HLA DR⁺ (активированные Т-клетки), CD95⁺, индуцированной туберкулином продукции цитокинов (IL-2, IL-4, интерферон-γ), количества специфических иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM в крови, определяемых методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка материала проведена с выполнением анализа абсолютных и относительных величин, применены методы вариационной статистики. Количественные данные рассчитывали в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Степени ассоциаций между пропорциями оценивали с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проанализированы в динамике результаты пробы с АТР – при поступлении в ПТД и через 12 мес. наблюдения. Размер папулы у больных I группы был достоверно больше через 12 мес., чем при выявлении ($15,1 \pm 1,2$ мм против $17,0 \pm 0,8$ мм, $p < 0,05$). У пациентов II группы размер папулы при поступлении был достоверно выше, чем при контрольном обследовании ($13,9 \pm 0,6$ мм против $10,1 \pm 0,7$ мм, $p < 0,05$). Таким образом, нарастание размера папулы при пробе с АТР у детей с ЛТИ имеет отрицательную прогностическую значимость.

Сопоставление анамнестических данных пациентов в группах сравнения позволило выделить наиболее значимые факторы риска, которые могли способствовать развитию туберкулеза у детей с ЛТИ. Как видно из табл. 1, наиболее часто встречающимися в I группе явились контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии и отказ от курса превентивной терапии. Далее была сравнена и проанализирована частота встречаемости каждого из указанных факторов в группах.

При сравнении числа детей, заболевших туберкулезом при наличии контакта с больным туберкуле-

Таблица 1. Факторы риска развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией

Table 1. Risk factors of tuberculosis development in children with latent tuberculous infection

Признак	OR	RR	95% ДИ	PV ⁺	PV ⁻
Низкий индекс массы тела	0,31	1,009	0,682-1,491	53,7	46,8
Неэффективность вакцинации	0,63	0,793	0,502-1,292	43,2	45,5
Наличие сопутствующей патологии	1,95	1,364*	1,044-1,781	71,4	54,4
Ранний период инфицирования МБТ	0,87	0,326	0,115-0,992	48,8	43,8
Низкий социально-бытовой статус	1,23	1,121	0,640-1,234	63,0	60,9
Контакт с больным туберкулезом	3,40	1,553*	1,191-2,023	78,6	59,4
Отказ от химиопрофилактики	2, 53	1,458*	1,090-1,949	71,7	60

Примечание: полужирным шрифтом выделены показатели наиболее значимых факторов риска.

зом (32 из 42 детей) и без него (46 из 85), выявлено, что дети с ЛТИ из контакта заболели туберкулезом достоверно чаще, чем при отсутствии данного фактора (76,1% против 50,6%, где $\chi^2 = 5,77$ $p < 0,05$).

Сравнительный анализ наличия у детей сопутствующей соматической патологии показал, что из 35 пациентов с сопутствующей патологией туберкулез развился у 26 (74,3%), в то время как из 90 детей без сопутствующей патологии специфический процесс был диагностирован в 50 (55,6%) случаях, однако достоверной разницы при статистической обработке не получено ($\chi^2 = 3,5$ $p < 0,1$).

Далее был проведен анализ развития туберкулеза у детей с сочетанием двух факторов – контакта с больным туберкулезом и наличия сопутствующей патологии. Одновременно наличие контакта и сопутствующей патологии было установлено у 11 детей, из них 10 (90,9%) в течение года заболели туберкулезом. Только контакт с больным туберкулезом отмечен в анамнезе у 31 ребенка, из которых 23 (74,2%) заболели туберкулезом, в то время как из 24 детей с изолированно выявленной сопутствующей патологией заболели 16 (66,7%) пациентов. Наименьший процент заболевших установлен среди детей, у которых отсутствовали контакт с больным туберкулезом и сопутствующая патология, – 27 (46,6%) из 58 человек.

В ходе исследования установлено, что при сочетании контакта и сопутствующей патологии туберкулез развился достоверно чаще, чем при отсутствии данных факторов, а также при их наличии изолированно друг от друга.

Проведение превентивного курса терапии также является важным фактором в ведении пациента с ЛТИ. Существуют различные схемы превентивной терапии, которые различаются по длительности (3 и 6 мес.), а также по комбинации противотуберкулезных препаратов (изониазид – Н, изониазид и пиразинамид – Н + Z, изониазид и рифампицин – Н + R).

Однако при анализе ретроспективного материала в рамках данного исследования было установлено, что в 48,1% (61) случаев родители детей с ЛТИ от превентивной терапии вообще отказывались. Далее проведено сравнение числа заболевших детей при наличии и отсутствии в анамнезе превентив-

ной терапии, а также разделение пациентов в соответствии с длительностью проведенного лечения (3 и 6 мес.).

По результатам сравнительного анализа достоверных различий числа заболевших туберкулезом среди детей, у которых превентивный курс терапии проводился в течение 3 мес. (27 (55,1%) из 51) и у которых он не проводился (43 (70,5%) из 61), не получено, т. е. превентивная терапия в течение 3 мес. к существенному снижению числа заболевших не приводит.

В то же время у пациентов, которым был проведен 6-месячный курс превентивной терапии, локальная форма туберкулеза диагностировалась в достоверно меньшем числе случаев, чем у детей без превентивной терапии (26,7% против 71,7%; $\chi^2 = 11,02$, $p < 0,001$). При сравнении эффективности 3-месячного курса превентивной терапии с 6-месячным курсом (55,1% против 26,7%, где $\chi^2 = 6,31$ $p < 0,05$) также была установлена статистически значимая разница числа заболевших туберкулезом, т. е. курс превентивной терапии, проведенный в течение 6 мес., можно считать наиболее эффективным, так как у данных пациентов развитие туберкулеза на фоне ЛТИ отмечалось достоверно реже.

Далее пациентам был проведен комплекс иммунологических методов с целью оценки гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, результаты сравнивались между группой заболевших туберкулезом (группа I), детьми с ЛТИ, у которых заболевание не развилось (группа II), и здоровыми инфицированными МБТ детьми с отрицательными результатами АТР в качестве группы сравнения (группа III).

Установлены статистически значимые различия титров антимикобактериальных антител IgG- и IgM-классов. У детей с заболеванием туберкулезом отмечалось достоверное повышение уровня IgG (I группа), в то время как у детей с ЛТИ (II группа) определялся достоверно высокий уровень IgM (табл. 2).

Как видно из табл. 2, достоверных различий уровня IgA в группах сравнения не выявлено, самый высокий средний уровень IgA был у здоровых детей, инфицированных *M. tuberculosis* (III группа).

Таблица 2. Уровень специфических иммуноглобулинов классов IgA, IgG, IgM в крови в группах сравнения

Table 2. The level of specific IgA, IgG, IgM immunoglobulins in blood of comparison groups

Группы	IgA, ед/мл		IgG, ед/мл		IgM, ед/мл	
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ
III группа n = 52	64,6 ± 4,9	59,3-67,9	68,9 ± 4,8	65,0-72,7	0,91 ± 0,30	0,7-1,0
II группа n = 29	49,40 ± 7,14	43,5-52,0	58,80 ± 3,46	55,1-59,3	1,06 ± 0,09	0,99-1,10
p < 0,05 между I и II группами	–		–		–	
I группа n = 126	53,20 ± 3,65	51,1-54,2	80,40 ± 2,34	78,8-81,9	0,84 ± 0,03	0,80-0,92
p < 0,05 между II и III группами	–		p < 0,01	–	p < 0,05	–

Относительное количество лимфоцитов изучаемых субпопуляций было проанализировано у 110 детей (табл. 3).

Как видно из табл. 3, для детей с ЛТИ (II группа) были характерны достоверно высокие величины (непарный t-критерий) относительного содержания CD25⁺ и HLA-DR⁺, тогда как у больных туберкулезом детей (I группа) регистрировалось достоверное повышение субпопуляций CD3⁺, CD4⁺ и CD95⁺.

Также у 110 пациентов изучена концентрация в крови специфических цитокинов, индуцированных туберкулином (табл. 4). Концентрация цитокинов IL-2 и IFN-γ была достоверно выше у пациентов с ЛТИ (II группа) в сравнении со здоровыми детьми (III группа). При сравнении I и II групп достоверных различий не получено, однако отмечался высокий уровень всех исследуемых цитокинов у пациентов с ЛТИ.

Таким образом, нарастание уровня цитокинов можно рассматривать как признак ЛТИ.

Заключение

Исследование позволило определить наиболее существенные факторы риска развития туберкулеза у детей с ЛТИ, которыми являются контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии, а также их сочетание и отказ от превентивной терапии.

Дети с ЛТИ из контакта с больным туберкулезом заболевают достоверно чаще (76,2%), чем при его отсутствии. Такая же тенденция отмечается и при наличии сопутствующей патологии (74,3%). Наиболее опасной группой риска являются пациенты с сочетанием данных факторов, так как туберкулез у таких пациентов развился в 90,9% случаев.

Установлена низкая эффективность краткосрочных курсов превентивного лечения. Проведение превентивной терапии в течение 3 мес. существенного влияния на число заболевших туберкулезом не оказало (55,1%) в сравнении с детьми, не получавшими лечения (70,5%). В то же время у пациентов, которым был проведен 6-месячный курс превентивной терапии 2 препаратами, туберкулез развился в достоверно меньшем числе случаев (26,7%).

Кроме того, проведенное исследование выявило ряд особенностей иммунного ответа: для детей с ЛТИ были характерны нарастание уровня цитокинов IL-2, IL-4, IFN-γ; повышение уровня IgM, а также относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD25⁺ и HLA-DR⁺. В то же время повышение IgG и относительного количества субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD95⁺ на фоне низкой индуцированной продукции цитокинов указывает на высокий риск развития локального туберкулеза.

Таблица 3. Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови у пациентов исследуемых групп

Table 3. Sub-populations of lymphocytes in the peropheral blood in the examined groups

Показатели клеточного иммунитета (%)	III группа (n = 38)			II группа (n = 15)			p между II и III группами	III группа (n = 95)			p между I и II группами
	M	SD	95% ДИ	M	SD	95% ДИ		M	SD	95% ДИ	
CD3 ⁺	52,0	8,77	49,2-54,8	49,6	2,26	44,8-54,5	< 0,05	59,3*	1,21	56,9-61,7	< 0,05
CD4 ⁺	33,2	6,0	31,3-35,1	31,7	1,17	28,7-34,6	< 0,05	35,9*	2,05	34,5-37,3	< 0,05
CD8 ⁺	22,3	6,9	20,1-24,5	24,0	7,7	21,0-25,3	< 0,05	24,9	10	23,0-26,9	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,6	0,5	1,4-1,8	1,7	0,4	1,6-1,8	< 0,05	1,6	0,5	1,5-1,7	
CD16 ⁺	16	5,2	14,3-17,7	17,0	3,2	16,8-17,8	< 0,05	17,6	4,1	16,8-18,4	
CD20 ⁺	17,6	4,1	16,3-18,9	17,7	4,7	14,5-19,5	< 0,05	16,7	4,7	13,9-19,5	
CD25 ⁺	15,7	5,9	13,8-17,6	17,1*	1,64	13,6-20,7	< 0,05	12,7	0,63	11,4-13,9	< 0,01
HLA-DR ⁺	23,7	6,2	21,7-25,7	24,2*	2,43	21,3-27,1	< 0,05	19,5	1,34	17,1-21,9	< 0,01
CD95 ⁺	18,4	6,4	16,4-20,4	19,1	1,25	16,6-21,6	< 0,05	22,0*	0,77	20,0-24,1	< 0,01

Таблица 4. Продукция цитокинов, индуцированная туберкулином, в группах сравнения

Table 4. Production of cytokines, induced by tuberculin in comparison groups

Показатель	III группа (n = 36) пг/мл			II группа (n = 11) пг/мл			p между II и III группами	I группа (n = 62) пг/мл			p между I и II группами
	M	SD	95% ДИ	M	SD	95% ДИ		M	SD	95% ДИ	
IL-2	138,8	120,9	100,8-176,8	323	244,9	250,8-376,8	< 0,001	274,5	203,6	233,1-340,7	> 0,05
IL-4	1,6	1,1	1,2-2,0	2,30	1,05	1,8-2,5	> 0,05	1,65	1,02	1,4-2,1	> 0,05
IFN-γ	17 453,4	8 902,8	14 657-20 249,8	22 856	10 800	18 657-25 249,8	< 0,001	20 800	11055	18 610,3-24 149,7	> 0,05

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Довгальук И. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – 2014. – 28 с. – Федеральная электронная медицинская библиотека. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2, свободный.
- Довгальук И. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскин-тестом и компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4-9.
- Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. акад. журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.
- Копылова И. Ф., Лукашова Е. Н., Пьянзова Т. В. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 57-58.
- Корнева Н. В. Возможности оптимизации диагностики туберкулеза органов дыхания у детей (на примере Северо-Западного региона Российской Федерации): Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011.
- Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
- Мордык А. В. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 92-95.
- Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение, профилактика): Дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2013.
- Старшинова А. А., Гаврилов П. В., Довгальук И. Ф. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов // Практик. медицина. – 2012. – № 1. – С. 74-76.
- Тюлькова Т. Е., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 2008. – № 11. – С. 48.
- Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
- Яблонский П. К. и др. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 37-44.
- Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 477-502.
- Esmail H., Barry C. E. III, Wilkinson R. J. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies // Drug Discovery Today. – 2012. – Vol. 17, Iss. 9-10. – P. 514-521.
- Mekaini A. L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 23. – P. 4-7.
- Panchal R. K. et al. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study // Thorax. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 354-362.
- Starshinova A., Dovgalyuk I., Pavlova M. et al. Features of the distribution alleles of HLA-DRB1 in children with tuberculosis // Wulfenia' Journal. – 2015. – Volume. 22, Issue 7. – P. 494-499.
- Yablonskii P. et al. Tuberculosis in Russia its history and its status today // Am. J. Respir. Clin. Care Med. – 2015. – Vol. 191, № 4. – P. 372-376.
- Dovgalyuk I.F. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children in the North-Western region of Russia when introducing Diaskintest and computer tomography in diagnostics of tuberculosis. *Tub.*, 2015, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)
- Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. *Meditsinsky Akademichesky Journal*, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)
- Kopylova I.F., Lukashova E.N., Pyanzova T.V. Structure of clinical forms of active tuberculosis in children and adolescents and their changes for the last 20 years. *Tub.*, 2014, no. 8, pp. 57-58. (In Russ.)
- Korneva N.V. *Vozmozhnosti optimizatsii diagnostiki tuberkuleza organov dykhaniya u detey (na primere SeveroZapadnogo regiona Rossiyskoy Federatsii). Diss. kand. med. nauk.* [Optimization opportunities for respiratory tuberculosis diagnostics in children (using the example of the North-West of the Russian Federation). Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2011.
- Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 49.
- Mordyk A.V. et al. Risk factors of active tuberculosis development in children (literature review). *Zhizn bez opasnostey. Zdorovye. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 92-95. (In Russ.)
- Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semejnogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika). Diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2013.
- Starshinova A.A., Gavrillov P.V., Dovgalyuk I.F. Diagnostics of tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families with use of modern immunological and X-ray techniques. *Prakt. Meditsina*, 2012, no. 1, pp. 74-76. (In Russ.)
- Tyulkova T.E., Chugaev Yu.P., Kashuba E.A. Specifics of the immune system functioning in tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 2008, no. 11, pp. 48. (In Russ.)
- Ftiziatriya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii.* [Phthiisology. National clinical Recommendations]. Ed. by P.K. Yablonsky, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p. (In Russ.)
- Yablonsky P.K. et al. The value of modern immunological tests in tuberculosis diagnostics in children. *Med. Immunologiya*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
- Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis Review. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, iss. 3, pp. 477-502.
- Esmail H., Barry C.E.III, Wilkinson R.J. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies. *Drug Discovery Today*, 2012, vol. 17, iss. 9-10, pp. 514-521.
- Mekaini A.L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 23, pp. 4-7.
- Panchal R.K. et al. The effectiveness of primary care based risk stratification for targeted latent tuberculosis infection screening in recent immigrants to the UK: a retrospective cohort study. *Thorax*, 2014, vol. 69, no. 4, pp. 354-362.
- Starshinova A., Dovgalyuk I., Pavlova M. et al. Features of the distribution alleles of HLA-DRB1 in children with tuberculosis. *Wulfenia' Journal*, 2015, vol. 22, issue 7, pp. 494-499.
- Yablonskii P. et al. Tuberculosis in Russia its history and its status today. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.*, 2015, vol. 191, № 4. pp. 372-376.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.

Корнева Наталья Вячеславовна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova777@mail.ru

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dovgalyuk I.F. et al. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. 2014, 28 p., Federal Electronic Medical Library Available at: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001375117S/HTML/#2, свободный.

Ананьев Семен Михайлович

очный аспирант.

E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Овчинникова Юлия Эдуардовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
терапии туберкулеза легких у детей.

E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Довгальук Ирина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
направления «Фтизиопедиатрия».

E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Поступила 26.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Phthisiopulmonology Institute,
Russian Ministry of Health,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.

Natalya V. Korneva

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.

E-mail: n.korneva82@mail.ru

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

E-mail: starshinova777@mail.ru

Semen M. Ananyev

Full Time Post-Graduate Student.

E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Julia E. Ovchinnikova

Candidate of Medical Sciences, Head of Treatment Department
for Pulmonary Tuberculosis in Children.

E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children
Tuberculosis Unit.

E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Submitted on 26.05.2016

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ/БЦЖ-М В МЕГАПОЛИСЕ

Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ¹

¹ГБУЗ «Московский городской НПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва

²«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ», Москва

Цель исследования: изучить структуру, частоту, факторы риска и причины возникновения осложнений на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М в г. Москве за 2004-2014 гг.

Результаты. Частота тяжелых осложнений (БЦЖ-оститы) составила 0,004%, а частота легких осложнений (лимфадениты) – 0,005%; холодных абсцессов – 0,01% на 100 тыс. вакцинированных детей. Причиной возникновения осложнений наиболее часто являлись: нарушение техники введения вакцины, связанное с ранней выпиской из родильного дома и введением вакцины в условиях поликлиники; наличие сопутствующей перинатальной патологии. Проблема осложнений при вакцинопрофилактике туберкулеза не является поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации БЦЖ.

Ключевые слова: специфическая профилактика туберкулеза, осложнения вакцинации БЦЖ, туберкулез у детей.

COMPLICATIONS AFTER BCG VACCINATION IN A BIG CITY

T. A. SEVOSTYANOVA¹, V. A. AKSENOVA², E. M. BELILOVSKIY

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Complications after specific prevention of tuberculosis for the last 10 years have been analyzed using the example of a big city. The frequency of severe complications (BCG-ostitis) made 0.004% and the frequency of minor complications (lymphadenitis) made 0.005% and cold abscesses made 0.01% per 100 000 vaccinated children. Often complications were caused by mistakes in the vaccine administration related to premature discharge from maternity hospital and administration of the vaccine in the polyclinic and also concurrent prenatal disorder. The issue of complications caused by anti-tuberculosis vaccination makes no grounds to review the policy of the primary BCG vaccination.

Key words: specific prevention of tuberculosis, complications of BCG vaccination, tuberculosis in children.

Москва – крупный мегаполис, где на эпидемическую ситуацию по туберкулезу значительное влияние оказывает процесс миграции населения. Для г. Москвы характерны максимальные для субъектов Российской Федерации маятниковая миграция и постоянный приток населения, что оказывает существенное влияние на общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в городе через так называемый «завозной» туберкулез [4]. Наиболее перспективными направлениями оказания медицинской помощи детям в современных условиях являются профилактика и раннее выявление заболеваний. Внутрикожная вакцинация БЦЖ признана основным мероприятием специфической профилактики туберкулеза [1-3, 7, 8]. Как можно раннее введение вакцины БЦЖ в периоде новорожденности предупреждает развитие наиболее тяжелых клинических форм туберкулеза [5, 6, 9]. Однако вакцина БЦЖ может вызывать вакцинальные реакции и осложнения [3, 9].

Цель исследования: изучить структуру, частоту, выявить факторы риска и причины возникновения осложнений на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М в г. Москве за 2004-2014 гг.

Материалы и методы

Подробные сведения о 295 случаях осложнений вакцинации, зарегистрированных в 2004-2014 гг.,

получены из регистра мониторинга осложнений БЦЖ/БЦЖ-М и амбулаторных карт (форма № 025/у) детского консультативно-диагностического отделения (ДКДО) Городского консультационно-диагностического центра (ГКДЦ) МНПЦ борьбы с туберкулезом. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы Microsoft Office Word Excel 2007 с применением методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования

При применении вакцины БЦЖ/БЦЖ-М возникают осложнения, что является отрицательным фактором, способствующим снижению процента охвата иммунизацией и росту прослойки невакцинированных детей.

С 2004 по 2014 г., согласно форме № 33, по Москве было зарегистрировано 295 детей с осложнениями, возникшими после противотуберкулезной вакцинации. Все эти дети поступали для наблюдения и лечения в ДКДО ГКДЦ МНПЦ борьбы с туберкулезом (табл.).

Изучили причины, частоту, сроки возникновения осложнений и возраст детей, в котором была проведена вакцинация, место вакцинации (роддом или поликлиника), формы осложнений, наличие

Таблица. Число детей с осложнениями, поступивших в Московский центр осложнений по годам
Table. The number of children with complications admitted to Moscow Center, years

Годы	Осложнения БЦЖ						
	Холодный абсцесс		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего (100%)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2004	4	22,2	6	33,3	8	44,4	18
2005	4	33,3	4	33,3	4	33,3	12
2006	7	58,3	2	16,7	3	25,0	12
2007	6	35,3	3	17,7	8	47,1	17
2008	7	25,0	10	35,7	11	39,3	28
2009	29	33,3	46	52,9	12	13,8	87
2010	28	65,1	8	18,6	7	16,3	43
2011	31	77,5	9	22,5	0	0	40
2012	8	47,1	9	53,0	0	0	17
2013	7	70,0	0	0	3	30	10
2014	6	54,6	3	37,3	2	18,2	11
Всего	137	46,4	100	33,9	58	19,7	295

сопутствующей патологии как отягощающего фактора, влияющего на развитие осложнений в постнатальном периоде.

Все зарегистрированные в 2004-2014 гг. осложнения были разделены на следующие формы: а) местные реакции (холодные абсцессы, инфильтраты); б) воспалительные изменения в региональных лимфатических узлах (БЦЖ-лимфадениты); в) костные поражения (БЦЖ-оститы) (рис. 1, 2).

Следует отметить кратковременный рост числа осложнений, зарегистрированных в 2009-2011 гг. ($n = 170$), который значительно превышает суммарное число осложнений за предшествующие пять лет и последующие три года ($n = 125$). Это было связано с использованием реактогенных серий вакцин БЦЖ-М (512, 514) по представленному заключению Научного центра экспертизы средств медицинского применения.

Мальчиков с осложненным течением вакцинного процесса было 135, или 46,2% (95%-ный ДИ 40,4-52,1), а девочек – 157, или 53,8% (47,9-59,6), различия недостоверны ($p > 0,05$).

Возраст детей с осложненным течением вакцинации – от 2 до 47 месяцев. Медиана возраста приходилась на 10 месяцев (межквартильный размах 25-75%: 6,5-17,5 мес.). Средний возраст детей на момент вакцинации выглядел следующим образом. При рождении (в роддоме) получили вакцинацию 60,5% ($n = 178$) (54,7-66,2) новорожденных, до 3 месяцев – 6,8% ($n = 20$) (4,2-10,3) пациентов, от 3 до 6 месяцев – 15,3% ($n = 45$) (11,4-19,9) и старше 6 месяцев вакцинировано 17,0% ($n = 50$) (12,9-21,8) детей. При БЦЖ-лимфадените медиана возраста ребенка, в котором развилось проявление заболевания, равнялась 6 месяцам (25-75% квартили: 4-9), у детей с холодным абсцессом медиана составила 10 месяцев

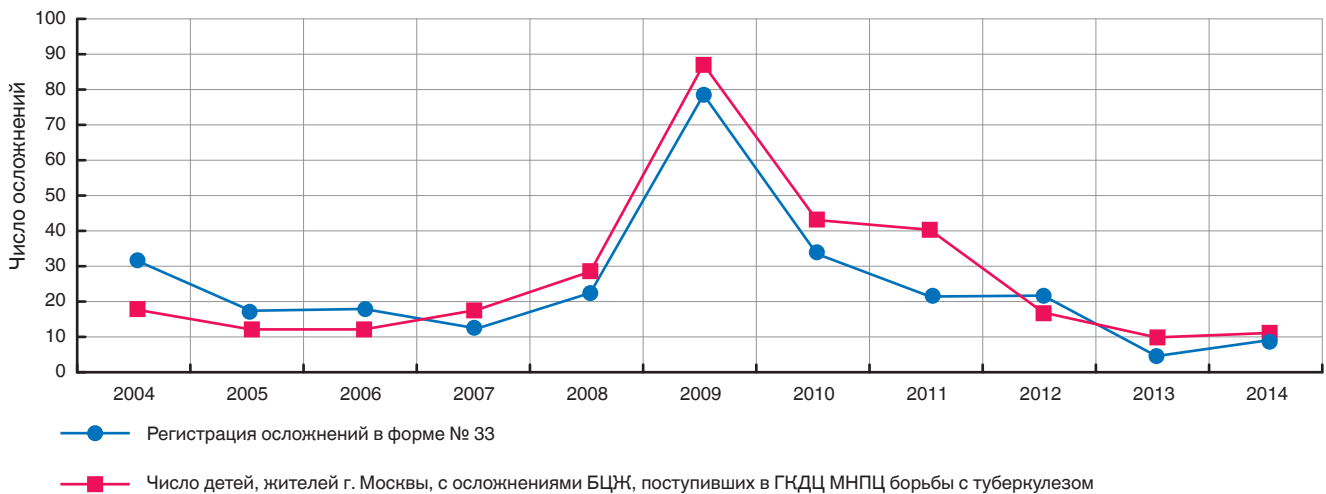


Рис. 1. Число детей с осложнениями БЦЖ/БЦЖ-М, наблюдаемых по V (А и Б) группе диспансерного учета
Fig. 1. Number of children with BCG/BCG-M complications observed in the Vth (A and B) group of dispensary follow-up

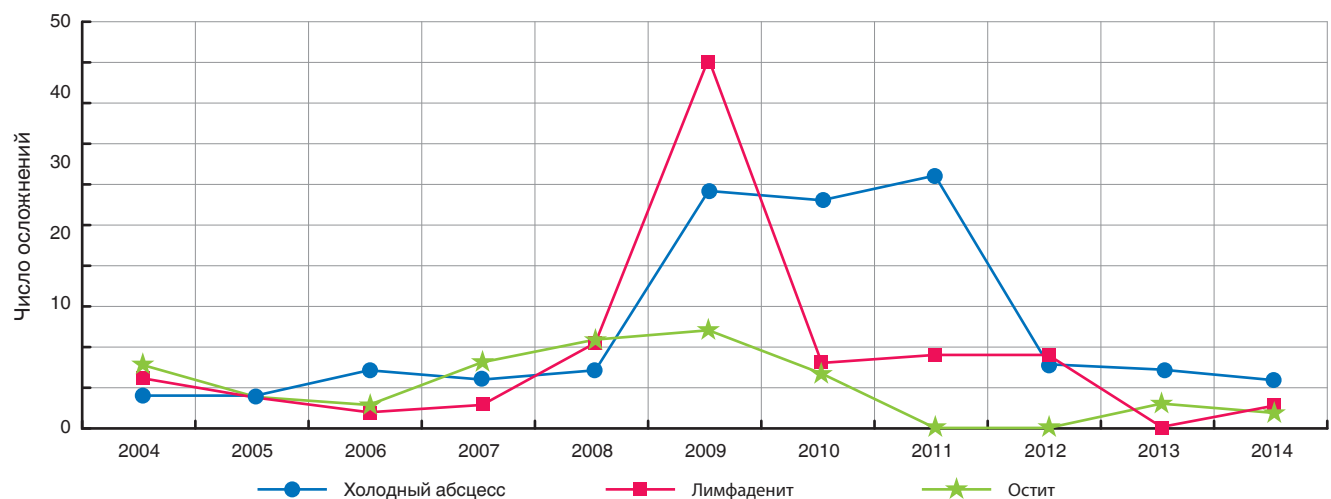


Рис. 2. Структура осложнений БЦЖ/БЦЖ-М
Fig. 2. Structure of BCG/BCG-M complications

(6,5-16,5), а БЦЖ-оститы были у детей старше 1 года жизни: медиана 19 месяцев (14-26) (рис. 3).
В Москве со сравнительно небольшими значениями показателя заболеваемости туберкулезом взрослого населения (28,1 на 100 тыс. населения, 2014 г.) вакцинация проводится БЦЖ-М. Исключение составляют дети, родившиеся в семьях, где имеется тесный контакт с больным туберкулезом. Из всех 295 детей с осложнениями щадящей вакциной БЦЖ-М были привиты 69,6% ($n = 204$) (64,0-74,8) и 30,4% ($n = 89$) (25,2-35,9) были привиты вакциной БЦЖ.
В структуре осложнений преобладали холодные абсцессы – 137 детей, которые составляли 46,4% (40,6-52,3), лимфадениты наблюдались у 100 детей, или 33,9% (28,5-39,6), БЦЖ-оститы у 58 пациентов, или 19,7% (15,3-24,7).
Среди детей, у которых были зарегистрированы осложнения в результате проведения вакцинации, 178 детям, или 60,5% (54,7-66,2), вакцина была вве-

дена в условиях родильного дома, 107 детям, или 36,3% (30,8-42,0), вакцинацию провели в поликлинике и 5 детям, или 1,7% (0,5-3,9), в доме ребенка, т. е. в 38% случаев вакцинация была проведена не в родильном учреждении.
У детей с осложнениями после вакцинации в родильном доме БЦЖ-лимфадениты были зарегистрированы в 82,8% случаев, а холодные абсцессы – в 17,2%. У детей с осложнениями после вакцинации в поликлинике БЦЖ-лимфадениты наблюдали только в 32,3%, а вот холодные абсцессы – в 67,7% случаев по сравнению с вакцинацией в родильном доме ($p < 0,01$). БЦЖ-оститы в 100% случаев развились у детей, вакцинированных при рождении в родильном доме (рис. 4).
Таким образом, осложнения в виде холодных абсцессов у детей, которых привили в поликлинике, по сравнению с вакцинированными в роддомах, встречались в 3,9 раза чаще. Как правило, говоря о холодных абсцессах, подразумевают нарушение

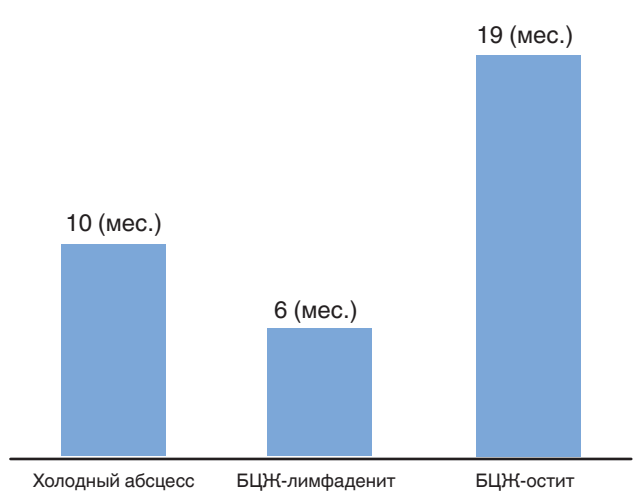


Рис. 3. Возраст детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, в месяцах
Fig. 3. Age of children with various BCG/BCG-M complications, months

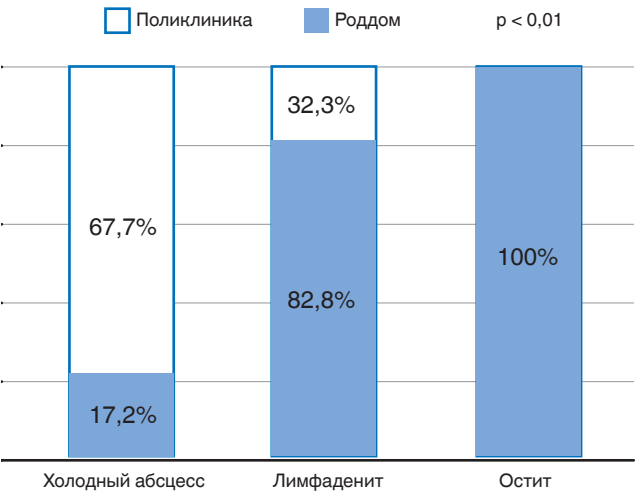


Рис. 4. Структура осложнений в зависимости от места вакцинации
Fig. 4. Structure of complications depending on the place of vaccination

техники введения вакцины (при более глубоком введении иглы для инъекций в кожу), что свидетельствует о низкой подготовке медицинского персонала в поликлиниках.

Проведен анализ качества отбора детей на вакцинацию как возможную причину возникновения осложнений. В целом у 218 (73,9%) (68,5-78,8) пациентов имелась сопутствующая патология в постнатальном и периоде формирования иммунитета после вакцинации. Лишь 77 детей, что составило 26,1% (21,2-31,5), не имели в анамнезе сопутствующей патологии, т. е. заболеваний, перенесенных в постнатальном периоде. Сопутствующая патология была представлена перинатальным поражением ЦНС, острыми респираторно-вирусными инфекциями, гипохромной анемией, задержкой психомоторного развития, внутриутробным инфицированием и т. д. Наибольшая частота сопутствующей патологии была среди детей с холодными абсцессами – 54,5% ($n = 119$) и лимфаденитами – 39% ($n = 85$). В структуре БЦЖ-оститов сопутствующая патология среди вакцинированных детей в период новорожденности составила 6,4% ($n = 14$) ($p < 0,01$).

Из изложенного следует, что сопутствующая патология оказывает существенное влияние на течение вакцинного процесса в периоде формирования иммунитета. Врачам-неонатологам, педиатрам, имеющим непосредственное отношение к решению вопроса при выборе показаний и противопоказаний для вакцинации БЦЖ, необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии для определения сроков вакцинации, а также более качественно наблюдать за детьми в период формирования противотуберкулезного иммунитета. Обязателен осмотр места введения вакцины для более раннего выявления признаков поствакцинального осложнения.

Сроки возникновения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяют оценить время, прошедшее от вакцинации до первичного обращения к врачу с жалобами. В нашем исследовании 188 (63,7%) (57,9-69,2) пациентов первично обратились за медицинской помощью менее чем через 6 мес. после проведения вакцинации, через 6-12 мес. обратились 40 детей, что составило 13,5% (9,8-18,0), через год и более – 66, или 22,4% (17,6-27,6) детей. Холодные абсцессы диагностировали через 6 мес. после вакцинации у 81,1% ($n = 111$) детей, от 6 до 12 мес. – у 13,1% ($n = 18$) и лишь у 5,8% ($n = 8$) детей холодные абсцессы выявлялись в период после 1 года с момента вакцинации ($p < 0,01$). Сроки диагностики БЦЖ-лимфаденитов распределились следующим образом: до 6 мес. данные осложнения были выявлены у 73,0% ($n = 73$) детей, от 6 до 12 мес. – диагностированы у 22,0% ($n = 22$) больных, от 12 мес. и более – у 7,6% ($n = 5$) пациентов ($p < 0,01$). Сроки выявления БЦЖ-оститов существенно отличались от диагностических сроков лимфаденитов и холодных абсцессов, которые от 60 до 84% случаев выявлялись у детей в возрасте до 12 месяцев. Оститы

БЦЖ-этиологии только у 8,6% ($n = 5$) детей выявлялись до 1 года. В основном данная форма осложнений развивалась в 91,4% ($n = 58$) случаев у детей в возрасте от 1 года и старше ($p < 0,01$).

Таким образом, осложнения после введения вакцины БЦЖ/БЦЖ-М встречались с частотой не более чем в 0,02% случаев, имели преимущественно местный характер и были связаны, как правило, с нарушением техники введения вакцины. Доля таких осложнений составляет 46,4%, поэтому важно регулярно проводить переаттестацию медперсонала, осуществляющего вакцинацию, и обеспечить строгое соблюдение инструкций по применению вакцины (например, не проводить других манипуляций в день вакцинации).

Заключение

По данным, полученным из регистра мониторинга осложнений БЦЖ/БЦЖ-М г. Москвы, осложнения возникли при проведении вакцинации в 0,0175% случаев, или 17,5 (14,6-20,8) на 100 тыс. вакцинированных детей. Тяжелые осложнения (VA группа диспансерного учета), БЦЖ-оститы, встречались в 0,004%. Осложнения в виде БЦЖ-лимфаденитов и холодные абсцессы (VB группа диспансерного учета) были в 0,005 и 0,01% случаях, что соответствует допустимой частоте осложнений при использовании живых вакцин (0,06%).

Для минимизации числа осложнений необходима правильная техника введения препарата (строго внутрикожно), четкое соответствие дозы введенного препарата действующей инструкции и более тщательный отбор детей на вакцинацию с учетом возможной патологии у новорожденного (перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробное инфицирование). Такая тактика позволяет на треть уменьшить число осложнений.

Таким образом, проблема осложнений при вакцинопрофилактике туберкулеза является актуальной до настоящего времени. Учитывая основные причины возникновения данных осложнений, их возникновение не может быть поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Плановая работа в данном направлении должна быть направлена на разбор каждого случая осложнения с заполнением карты «акта расследования» совместно с общей лечебной сетью. Наблюдение в специальной группе диспансерного учета и комплексное лечение детей с осложнениями после противотуберкулезной вакцинации осуществляет фтизиатр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Современные подходы к проблеме применения противотуберкулезной вакцинации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 4. – С. 13-16.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т. Туберкулезные вакцины // Вакцины и вакцинация. Национальное руководство – 2011. – Глава 18. – С. 371-412.

3. Леви Д. Т., Александрова Н. В., Рухамина М. Л., Подлипаева И. В. Осложнения вакцинации БЦЖ. – Всероссийская научно-практическая конференция «Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». – М., 2010. – С. 67-68.
4. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2013 г. / под ред. д.м.н. Е. М. Богородской и акад. РАМН В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – С. 15.
5. Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Леви Д. Т. Проблемы современной вакцинопрофилактики туберкулеза в России // Материалы 1-го Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб. – 2012. – С. 197-199.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
7. Raviglione M., Marais B., Floyd K. et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 1902-1913.
8. Veen J., Migliori G. B., Raviglione M. et al. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 3. – P. 950-959.
9. World Health Organization. BCG (Tuberculosis). www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/Date last accessed: June 7, 2013. Date last updated: June 28, 2012.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. Current approaches to the problem of using the anti-tuberculosis vaccine. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2004, no. 4, pp. 13-16. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T. *Tuberkulyoznye vaktsiny. Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo*. [Tuberculosis vaccines. Vaccines and vaccinations. National guidelines]. 2011, Ch. 18, pp. 371-412.
3. Levi D.T., Aleksandrova N.V., Rukhamina M.L., Podlipaeva I.V. Complication of BCG vaccination *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya Vaktsinologiya 2010. Sovershenstvovanie immunobiologicheskikh sredstv profilaktiki, diagnostiki i lecheniya infektsionnykh bolezney*. [All-Russian Scientific Practical Conference on Vaccination 2010. Improvement of immuno-biological means for prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases]. Moscow, 2010, pp. 67-68. (In Russ.)
4. *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu*, 2013 g. [Tuberculosis control in Moscow. Analytical review of tuberculosis statistical rates, 2013]. Ed. by E.M. Bogorodskaya and V.I. Litvinov; Moscow, MNPTsBT Publ., 2014, pp. 15.
5. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Levi D.T. Problems of current vaccination against tuberculosis in Russia. *Materialy 1-go Kongressa natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov*. [Materials of the 1st Congress of the National Phthisiologists' Society]. St. Petersburg, 2012, pp. 197-199. (In Russ.)
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
7. Raviglione M., Marais B., Floyd K. et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet*, 2012, vol. 379, pp. 1902-1913.
8. Veen J., Migliori G. B., Raviglione M. et al. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 3, pp. 950-959.
9. World Health Organization. BCG (Tuberculosis). www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/Date last accessed: June 7, 2013. Date last updated: June 28, 2012.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел.: 8 (499) 268-27-41.

Севостьянова Татьяна Александровна

заведующая ДК ДО консультационно-диагностического центра.

E-mail: sewata@yandex.ru

Белиловский Евгений Михайлович

заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза.

E-mail: belilo5@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ»,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный детский специалист-фтизиатр МЗ РФ.
Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Тел. 8 (495) 681-92-36.

E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Поступила 18.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow,
10, Stronymka St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-27-41.

Tatiana A. Sevostyanova

Head of DK DO of Diagnostic Center.

E-mail: sewata@yandex.ru

Evgeny M. Belilovsky

Head of Tuberculosis Epidemiological Monitoring Department.

E-mail: belilo5@mail.ru

Valentina A. Aksenova

Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University,
Russian Ministry of Health,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician
of RANS, Head of Department of Tuberculosis in Children
and Adolescents, Chief External Pediatric TB Doctor
of the Russian Ministry of Health
Build. 2, 4, Dostoevsky St., Moscow.

Phone: +7 (495) 681-92-36.

E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Submitted on 18.03.2016

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ И ПОДРОСТКОВ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, Т. И. МОРОЗОВА, Н. П. ДОКТОРОВА

Областной клинический противотуберкулезный диспансер, г. Саратов

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов

В Саратовской области на фоне стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу отмечается снижение показателя заболеваемости как среди детей, так и подростков, что обусловлено качественно проводимой противотуберкулезной работой по раннему выявлению и профилактике туберкулеза. Проанализированы истории болезни 150 детей и 125 подростков, находившихся на лечении в ОПТД г. Саратова с 2009 по 2013 г. Установлено, что профилактическое выявление туберкулеза у детей и подростков одинаково эффективно ($p = 0,3024$). Широкое внедрение в практику компьютерной томографии и пробы с диаскинтестом способствовало увеличению числа лиц, наблюдавшихся в «0» группе учета, в 2,1 раза в 2013 по сравнению с 2009 г. ($p = 0,0038$) и привело к увеличению частоты туберкулезной интоксикации ($p = 0,0422$) и очагового туберкулеза в структуре клинических форм специфического процесса у детей. Туберкулезный контакт установлен в 48,7% случаев наблюдения у детей и в 25,6% случаев у подростков. Наиболее частым источником инфекции являлся отец. Отсутствие качественной иммунопрофилактики у детей первых 2 лет жизни способствовало развитию локального туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, заболеваемость, выявление, иммунопрофилактика.

TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF VARIOUS AGE GROUPS IN SARATOV REGION

E. N. ALEKSANDROVA, T. I. MOROZOVA, N. P. DOKTOROVA

Regional Clinical TB Dispensary, Saratov, Russia

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Given the stabilization of tuberculosis epidemiological situation in Saratov Region, there is reduction of tuberculosis incidence both in children and adolescents, which is due to the performed tuberculosis control activities aimed at early detection and prevention of tuberculosis. Cases of 150 children and 125 adolescents treated at the Saratov RTBD from 2009 to 2013 were analyzed. It was found out that preventive detection of tuberculosis was equally efficient in children and adolescents ($p = 0.3024$). Wide introduction of computer tomography and Diaskintest into practice increased the number of persons followed up as Group 0 twice in 2013 compared to 2009 ($p = 0.0038$) and it caused the increase in the frequency of tuberculous intoxication ($p = 0.0422$) and focal tuberculosis in the structure of clinical forms of tuberculosis in children. Exposure to tuberculosis was found in 48.7% of followed-up cases among children and in 25.6% among adolescents. The father was the most common source of infection. The lack of quality immune prevention in children during first 2 years of life promoted the development of local tuberculosis.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, detection, immune prevention.

Для территории Саратовской области последние пять лет характерна стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу [1-4]. На этом фоне отмечается снижение показателя заболеваемости как среди детей, так и подростков, что не только обусловлено уменьшением «резервуара» туберкулезной инфекции, сформировавшегося в области в течение многих десятилетий, но и является отражением качества проводимой противотуберкулезной работы по раннему выявлению и профилактике туберкулеза.

Цель исследования: оценить показатель заболеваемости туберкулезом, проанализировать методы выявления, иммунопрофилактику и клинические проявления локального туберкулеза у детей разных возрастных групп и подростков в Саратовской области за 5-летний период наблюдения.

Материалы и методы

Проанализированы данные из историй болезни 150 детей и 125 подростков, лечившихся в Областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Саратова, годовые отчетные статистические формы «Сведения о больном туберкулезом» (форма № 33)

по Саратовской области с 2009 по 2013 г. Единицей наблюдения был каждый случай заболевания туберкулезом в детском и подростковом возрасте. Все наблюдаемые дети были разделены на три подгруппы: ранний возраст – 0-2 года ($n = 36$) – 24%, дошкольники – 3-6 лет ($n = 40$) – 26,7%, школьники – 7-14 лет ($n = 74$) – 49,3%. Подростки – 15-17 лет ($n = 125$) составили отдельную группу. Следует отметить, что туберкулез у детей в возрасте до года отмечался в 3,3% случаев ($n = 5$). Среди больных туберкулезом подростков доля 15-летних составила 20,0% ($n = 25$), 16-летних – 32,0% ($n = 40$), 17-летних – 48% ($n = 60$).

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере при использовании пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7,0. Определяли средние значения, стандартное квадратичное отклонение, стандартную ошибку. Проводили оценку динамических рядов с использованием метода укрупнения интервалов и метода скользящей средней.

Результаты исследования

За 5 лет наблюдения (2009-2013 гг.) общий показатель заболеваемости детей и подростков в области

в среднем составил $12,6 \pm 2,9$ на 100 тыс., заболеваемость детей – $8,40 \pm 1,97$ на 100 тыс. детского населения, подростков – $30,8 \pm 7,7$ на 100 тыс. данной возрастной группы. В 2013 г. данный показатель среди детей был 7,1 на 100 тыс. детского населения, подростков – 24,0 на 100 тыс. (РФ, 2013 г. дети – 14,5 на 100 тыс., подростки – 31,4 на 100 тыс.) (рис. 1) [1].

При оценке динамического ряда заболеваемости по Саратовской области выявлено стойкое снижение данного параметра у детей и подростков, в то время как по РФ отмечается лишь стабилизация этого эпидемиологического показателя в детском и подростковом возрасте (табл. 1).

Заболеваемость внелегочными формами, как и в целом по РФ, очень низкая – 0,5 на 100 тыс. детей в 2009-2012 гг. и отсутствовала в 2013 г., а у подростков – не выявлялась в 2010-2013 гг. (2009 г. – заболел 1 человек). За годы наблюдения показатель заболеваемости подростков был в 1,7 раза меньше заболеваемости населения и в 3,7 раза больше забо-

леваемости детей. Анализ заболеваемости туберкулезом детей в разных возрастных группах показал, что данный параметр среди дошкольников был в 1,2 раза выше, чем у школьников, соответственно $8,60 \pm 1,95$ и $7,00 \pm 2,31$ на 100 тыс. населения соответствующих групп. Заболеваемость детей в раннем детском возрасте ($9,10 \pm 5,78$ на 100 тыс.) была в 1,2 раза выше заболеваемости детей в возрасте 3-6 и 7-14 лет (рис. 2). Среди подростков самая высокая заболеваемость отмечалась в возрасте 17 лет – $41,40 \pm 23,19$ на 100 тыс., что в 2 раза выше данного показателя у лиц 15 лет ($20,10 \pm 2,69$ на 100 тыс.). Заболеваемость 16-летних подростков ($30,70 \pm 4,77$ на 100 тыс.) была в 1,5 раза больше, чем у подростков 15 лет (рис. 3). Вероятно, происходит накопление числа заболевших туберкулезом к 16-17 годам за счет более высокой социальной активности в старшей возрастной группе.

За пятилетний период наблюдения локальные формы специфического процесса выявлены у 85,3%

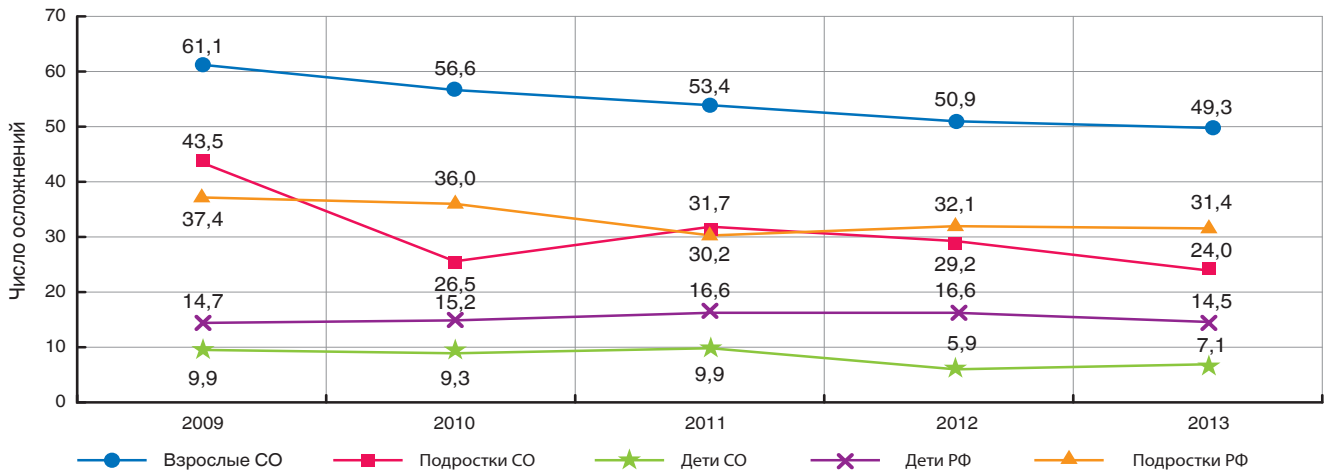


Рис. 1. Показатель заболеваемости туберкулезом детей и подростков (на 100 тыс. населения). Саратовская область, Россия

Fig. 1. Tuberculosis incidence among children and adolescents (per 100 000 pop.) Saratov Region, Russia

Таблица 1. Оценка динамических рядов заболеваемости туберкулезом детей и подростков, РФ, Саратовская область

Table 1. Evaluation of changes in tuberculosis incidence among children and adolescents, Russia, Saratov Region

Годы	Показатель заболеваемости на 100 тыс. (уровни ряда)		Абсолютный прирост (убыль)		Показатель наглядности, %		Метод укрупнения интервала		Метод скользящей средней	
	РФ	СО	РФ	СО	РФ	СО	РФ	СО	РФ	СО
Дети (0-14 лет)										
2009	14,7	9,9			100,0	100,0	14,9	9,8	14,5	9,8
2010	15,2	9,6	0,5	-0,3	103,4	97,0			15,5	9,8
2011	16,6	9,9	1,4	0,3	112,9	100,0	16,6	7,8	16,1	8,4
2012	1,6	5,6	0,0	-4,3	112,9	56,6			15,9	7,5
2013	14,5	7,1	-2,1	1,5	98,6	71,7	14,5	7,1	15,0	5,8
Подростки (15-17 лет)										
2009	37,4	43,5			100,0	100,0	36,7	34,5	38,4	38,2
2010	36,0	25,6	-1,4	-17,9	96,3	58,9			34,5	33,6
2011	30,2	31,7	-5,8	6,1	80,7	72,9	31,1	30,4	32,8	28,8
2012	32,1	29,2	1,9	-2,5	85,8	67,1			31,3	28,3
2013	31,6	24	-0,5	-5,2	84,5	55,2	31,6	24,0	32,1	24,6

($n = 128$) детей и 82,4% ($n = 103$) подростков (периодические осмотры или по обращаемости). По данным отчетности создается впечатление о более высокой эффективности периодических осмотров в выявлении у детей, чем у подростков. Так, в 2013 г. таких случаев было 96,2% среди заболевших детей и 88,2% – среди заболевших подростков, однако эти различия не имеют статистической достоверности ($p = 0,3024$). Охват детей туберкулинодиагностикой в среднем за 5 лет наблюдения составлял по отношению ко всему детскому населению территории $97,3 \pm 1,01\%$, а подростков – $95,5 \pm 2,4\%$. Периодические флюорографические осмотры у подростков в 2009-2013 гг. охватили $99,30 \pm 0,28\%$ от числа запланированных лиц. Активно туберкулез у детей раннего возраста был обнаружен при обследовании в 72,2% ($n = 26$) случаев, у детей дошкольного возраста – у 95,1% ($n = 38$) заболевших. То есть профилактические ме-

тоды выявления более информативны в возрастной группе 3-6 лет ($p = 0,0141$). Эффективность активных методов (по результатам туберкулинодиагностики, рентгенологического обследования контактных) у дошкольников и школьников не имеет статистически значимых различий ($p = 0,6609$).

Активное выявление туберкулеза у детей свидетельствует о планомерно выполняемой работе в Саратовской области по раннему выявлению туберкулеза.

За пятилетний период наблюдения в структуре туберкулеза у детей преобладали первичные формы специфического процесса (76,0%, $n = 114$).

Среди детей от 0 до 14 лет в 2013 г. по сравнению с 2009 г. в структуре туберкулеза увеличилась доля туберкулезной интоксикации ($p = 0,0422$), что обусловлено широким внедрением в практику компьютерной томографии (КТ) и пробы с диаскинтестом. У детей отмечались: интоксикационный синдром,

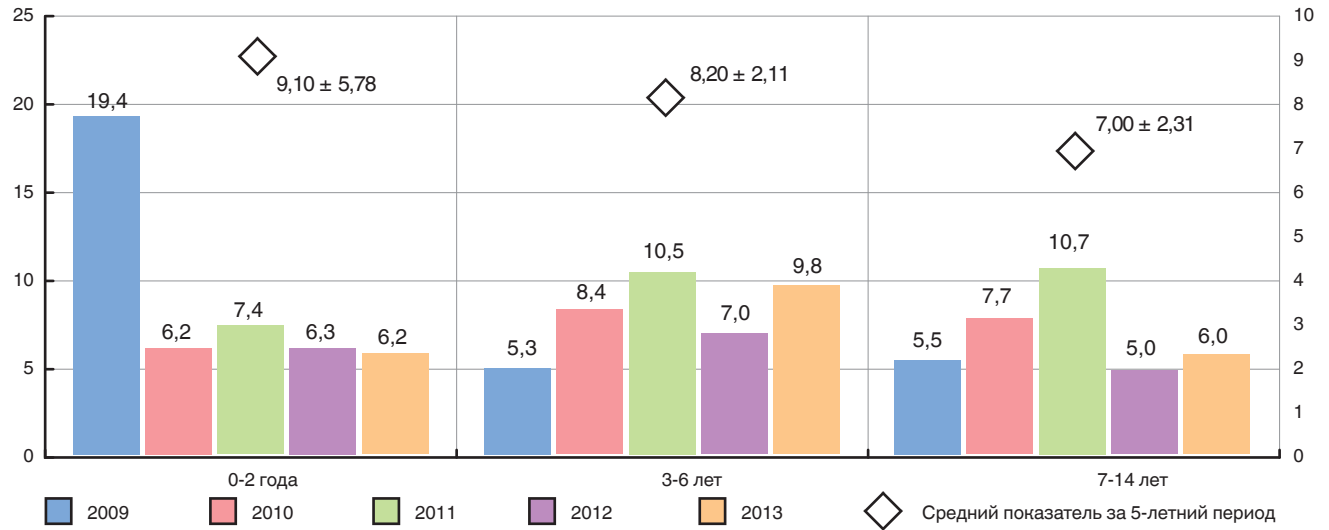


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детей в разных возрастных группах в Саратовской области за 2009-2013 гг. (на 100 тыс.)

Fig. 2. Tuberculosis incidence in children of various age groups in Saratov Region in 2009-2013 (per 100 000 pop.)

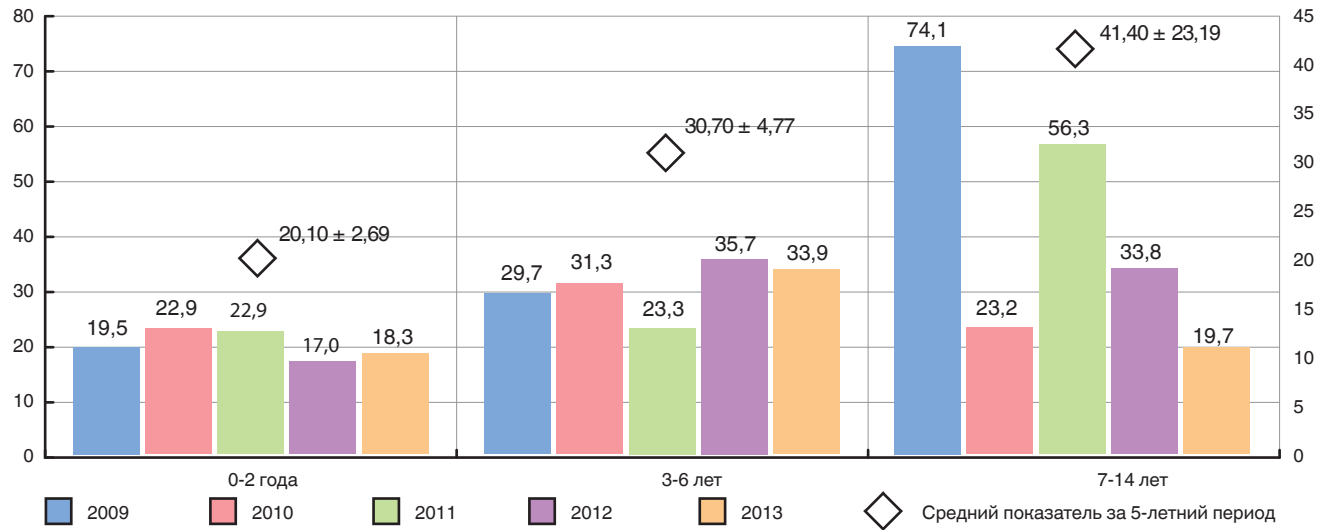


Рис. 3. Заболеваемость туберкулезом подростков в Саратовской области за 2009-2013 гг. (на 100 тыс.)

Fig. 3. Tuberculosis incidence in adolescents in Saratov Region in 2009-2013 (per 100 000 pop.)

гиперергическая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ и положительная проба с диаскинтестом при отсутствии локальных изменений на КТ. Лучевая диагностика также позволила чаще диагностировать очаговые процессы у детей препубертатного возраста (12-14 лет).

Распределение клинических форм туберкулеза по возрастам представлено в табл. 2. Первичный туберкулезный комплекс (ПТК): в раннем возрасте – 5,5% ($n = 2$) (с бронхолегочным поражением и наличием полости распада у одного из них); среди детей 3-6 лет – 15,0% ($n = 6$) (в фазе уплотнения и обызвествления у одного из них); у школьников – 13,5% ($n = 10$) (из них с полостями распада и туберкулезом бронхов у 2 пациентов и бронхолегочным поражением – у одного). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ): в раннем возрасте – 66,8% ($n = 24$) (из них с бронхолегочными поражениями у 3 детей и бактериовыделением у одного); среди лиц 3-6 лет – 70,0% ($n = 28$) (из них в фазе уплотнения и обызвествления – у 2); у школьников – 41,9% ($n = 31$) (из них с туберкулезом бронхов и бактериовыделением у 2 больных). Осложненные формы первичного туберкулеза отмечались у 19,2% ($n = 5$) детей раннего возраста (распад и бронхолегочные поражения) и у 12,2% ($n = 5$) школьников – полости распада, туберкулез бронхов. Инфильтративный туберкулез легких диагностировался у детей 7-14 лет в 18,9% ($n = 14$) случаев (из них полости распада были выявлены у 2 (14,3%) больных). Внелегочные локализации (4,7%, $n = 7$) диагностировались в 13,9% ($n = 5$) случаев в раннем детском возрасте (туберкулезные оститы) и у 2,7% ($n = 2$) больных школьного возраста (спондилит, туберкулез периферических лимфатических узлов). Туберкулезные оститы у детей в возрасте 0-2 лет верифицированы в СПб НИИ фтизиопульмонологии. Генерализованные формы туберкулеза, включая легочные и внелегочные локализации, развились у 2 детей в возрасте 5 и 6 месяцев, не вак-

цинированных в родильном доме вакциной БЦЖ из-за противопоказаний, и у 2 детей (дошкольного и школьного возраста). Среди детей в возрасте до 1 года с генерализованным туберкулезом была выявлена множественная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол). Оба ребенка имели близкий семейный контакт с больными туберкулезом, не были вакцинированы против туберкулеза в родильном доме в связи с противопоказаниями (тяжелая родовая травма с неврологической симптоматикой, врожденный порок сердца – транспозиция сосудов).

У подростков первичные формы туберкулеза составили 6,4% ($n = 8$), вторичные – 92,8% ($n = 116$). Внелегочные локализации были выявлены только в 2008 г. – 0,8% больных ($n = 1$). Колебания частоты первичных форм туберкулеза по годам наблюдения – от 4,5 до 11,5%. Среди всех клинических форм туберкулеза органов дыхания в подростковом возрасте преобладающей формой оставался инфильтративный туберкулез легких – 67,2% ($n = 84$). Доля очагового туберкулеза – 13,6% ($n = 17$); диссеминированного туберкулеза и казеозной пневмонии – по 0,8% ($n = 1$); туберкулем – 3,2% ($n = 4$). Экссудативный плеврит диагностирован в 7,2% ($n = 9$) случаев (табл. 2). Среди подростков с инфильтративным туберкулезом легких деструкции определялись у каждого пятого больного – 21,4% ($n = 18$), бактериовыделение – у 12,0% ($n = 10$) пациентов, туберкулез бронхов – у 9,5% ($n = 8$) заболевших. У 2 подростков процессы осложнились нарушением бронхиальной проходимости (ателектаз) и плевритом. Среди больных с распадом отсева по легочным полям (обсеменение) определялись в 38,9% случаев ($n = 7$).

За пятилетие наблюдения среди лиц с впервые установленным диагнозом туберкулеза 41,3% ($n = 62$) детей прошли через «0» диагностическую группу диспансерного учета. В 2013 г. число пациентов, у которых локальная форма туберкулеза была установлена

Таблица 2. Формы туберкулеза в разных возрастных группах детского населения (2009-2013 гг.), %

Table 2. Forms of tuberculosis in various age groups of children, (2009-2013), %

Форма туб. процесса	0-2 года, $n = 36$		3-6 лет, $n = 40$		7-14 лет, $n = 74$		Всего 0-14 лет, $n = 150$		Подростки 15-17 лет, $n = 125$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туб. интоксикация	3	8,3	4	10,0	2	2,4	9	6,0	-	-
ПТК	2	5,5	6	15,0	10	13,5	18	12,0	5	4,0
ТВГЛУ	24	66,8	28	70,0	31	41,9	83	55,3	3	2,4
Генерализованные формы	2	5,5	1	2,5			3	2,0	-	-
Диссеминированный	-	-	-	-	1	1,4	1	0,7	1	0,8
Очаговый	-	-	-	-	7	9,5	7	4,7	17	13,6
Инфильтративный	-	-	-	-	14	18,9	14	9,3	84	67,2
Туберкулемы	-	-	-	-	-	-	-	-	4	3,2
Казеозная пневмония	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,8
Плеврит	-	-	1	2,5	7	9,5	8	5,3	9	7,2
Внелегочные формы	5	13,9	-	-	2	2,7	7	4,7	1	0,8

после наблюдения в «0» группе, было в 2,1 раза выше, чем в 2009 г. ($p = 0,0038$), что обусловлено более качественным подходом к диагностике туберкулеза с включением в методы обследования пробы с диаскинтестом и КТ органов грудной полости. Активные процессы, но уже в фазе обратного развития (фаза уплотнения и обызвествления), были диагностированы в 7,3% случаев. Среди подростков при диагностике активного туберкулеза за 2009-2013 гг. 20,8% ($n = 26$) пациентов наблюдались в «0» группе, что в 2,0 раза меньше, чем детей ($p = 0,0005$). Таким образом, при постановке диагноза дети чаще нуждались в проведении дифференциальной диагностики и уточнении активности туберкулезного процесса, чем подростки, что связано с преобладанием в структуре форм туберкулеза ТВГЛУ у детей от 0 до 14 лет. При установлении диагноза активного туберкулеза дети разных возрастных групп состояли в «0» диагностической группе диспансерного учета: в раннем детском возрасте – 47,2% ($n = 17$) пациентов, при этом только у одного ребенка уточнялась активность туберкулезного процесса; дошкольники – 56,8% ($n = 25$) больных, при этом у 13,6% детей первичные формы туберкулеза выявлялись на фазе обратного развития (фаза уплотнения, обызвествления); школьники – 28,6% ($n = 20$) больных, при этом только 5,7% лиц нуждались в уточнении активности туберкулезного процесса. То есть каждый второй ребенок в возрасте от 0 до 6 лет при постановке диагноза туберкулеза нуждался в наблюдении в «0» – диагностической группе диспансерного учета. Среди подростков в «0» группе учета состояло 20,8% ($n = 26$) больных. Из них уточнялась активность туберкулезного процесса только у 4,8% пациентов. Таким образом, наибольшее число пациентов, нуждающихся в обследовании в «0» группе учета, составляли дети первых шести лет жизни.

Оценивая источники заражения детей и подростков туберкулезной инфекцией, выявлено, что

среди детей, заболевших туберкулезом, наличие туберкулезного контакта было обнаружено в 48,7% случаев. Среди больных туберкулезом подростков туберкулезный контакт был в 25,6% случаев, что в 1,9 раза меньше, чем в детском возрасте. Контакт с больными туберкулезом родственниками в разных возрастных группах представлен на рис. 4.

Наиболее частым источником инфекции являлся отец. В раннем детском возрасте туберкулезный контакт был у каждого второго заболевшего ребенка (52,8%). У каждого третьего ребенка болели туберкулезом мать и отец (31,6%), в 31,5% случаев – контакт был двойным и тройным – болели туберкулезом мать и отец и тройным (мать/бабушка/тетя). Среди детей дошкольного возраста туберкулезный контакт был установлен в 62,5% случаев, при это у $\frac{2}{3}$ заболевших туберкулезный контакт был с матерью и отцом (64,0%). Среди школьников туберкулезный контакт имелся у 39,2% заболевших. Среди детей, у которых контакт с больным туберкулезом был в анамнезе, в 34,2% ($n = 25$) случаев в очагах туберкулеза была установлена лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. При этом в 52,0% случаев больные в очагах имели множественную лекарственную устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам; широкая лекарственная устойчивость отмечалась у 12,0% лиц; полирезистентность МБТ выявлялась у 28,0% больных, монорезистентная устойчивость определялась у 8,0% больных. Среди лиц, больных туберкулезом, в очагах инфекции, с которыми контактировали подростки, множественная лекарственная устойчивость МБТ определялась в 46,9% случаев, полирезистентная устойчивость МБТ была у 3,1% больных.

В Саратовской области проводится большая работа по иммунопрофилактике туберкулеза (вакцинация/ревакцинация БЦЖ). В проведенном исследовании среди детей, заболевших туберкуле-

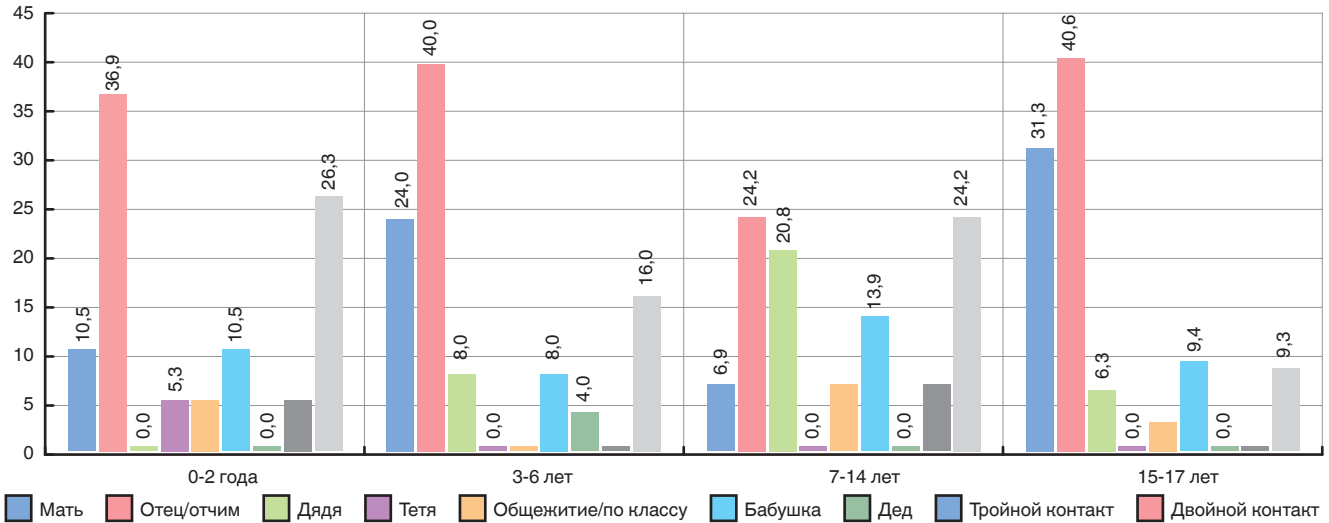


Рис. 4. Контакты с больными туберкулезом у детей разных возрастных групп и подростков за пятилетний период 2009-2013 гг., %

Fig. 4. Exposure to tuberculosis in children and adolescents of various age groups during 5 years, 2009-2013, %

зом, всех возрастных групп были привиты вакциной БЦЖ и БЦЖ-М 91,3% ($n = 137$). При этом рубцы отсутствовали или были маленькими (2-3 мм) у 42,6% детей, размеры рубцов более 4 мм отмечались в 57,4% случаев. Заболевшие туберкулезом подростки вакцинированы против туберкулеза в 97,6% ($n = 122$) случаев, с хорошо сформированными рубцами – в 66,7% случаев. Ревакцинировано было только 5,3% заболевших. С 2009 по 2013 г. среди детей в возрасте от 0 до 2 лет жизни с установленным диагнозом туберкулеза не были привиты БЦЖ 25,0% лиц. Рубцы были сформированы у 45,8% детей, были маленькими или отсутствовали у 54,2% лиц. У дошкольников: не были привиты БЦЖ 2,4%. Рубцы были сформированы у 52,5% детей, были маленькими или отсутствовали у 47,5%. Среди школьников: не были привиты БЦЖ 3,3%, вакцинация проведена у 96,7% детей. Рубцы были сформированы у 65,5% детей, были маленькими или отсутствовали в 34,5% случаев. Ревакцинирован БЦЖ в 7 лет только один ребенок. Таким образом, среди заболевших детей отсутствовала прививка БЦЖ у каждого четвертого ребенка в раннем возрасте, отсутствовали или были маленькими рубцы на месте введения вакцины у каждого второго ребенка первых 2 лет жизни.

Выводы

1. За исследуемый период (2009-2013 гг.) заболеваемость детей в возрастной группе от 0 до 2 лет в 1,2 раза выше заболеваемости детей в возрасте 3-6 и 7-14 лет, и, соответственно, дети этого возраста являются группой риска по заболеванию туберкулезом.

2. Внедрение в практику КТ и пробы с диаскинтестом привело к росту частоты туберкулезной интоксикации ($p = 0,0422$) в структуре клинических форм специфического процесса у детей и очагового туберкулеза у детей в препубертатном возрасте (12-14 лет).

3. Каждый второй ребенок (48,7%) и каждый четвертый подросток (25,6%), заболевшие туберкулезом, имели туберкулезный контакт, поэтому особого внимания фтизиатров требует работа в очагах туберкулезной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Заболеваемость туберкулезом детей в Саратовской области: вчера и сегодня // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 16-20.
2. Данилов А. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П. Динамика основных эпидемических показателей по туберкулезу в Саратовской области // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 289-293.
3. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу в Приволжском федеральном округе в 2013 г. // http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_pfo.pdf (Дата доступа: 02.10.2014)
4. Пунга В. В., Русакова Л. Н., Ерохин В. В. и др. Мониторинг ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых Центральным НИИ туберкулеза РАМН // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 3. – С. 13-16.

REFERENCES

1. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Doktorova N.P., Danilov A.N. Tuberculosis incidence in children in Saratov Region: yesterday and today. *Tub.*, 2013, no. 1, pp. 16-20. (In Russ.)
2. Danilov A.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Changes in main tuberculosis epidemic rates in Saratov Region. *Saratov Nauch.-Med. Journal*, 2014, vol. 10, no. 2, pp. 289-293. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. *Situatsiya po tuberkulezu v Privolzhskom federalnom okruge v 2013 g.* [Tuberculosis situation in Privolzhsky Federal District, 2013]. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_pfo.pdf (Available at: 02.10.2014)
4. Punga V.V., Rusakova L.N., Yerokhin V.V. et al. Monitoring of tuberculosis situation in the RF regions supervised by Central Tuberculosis Research Institute RAMS. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2013, no. 3, pp. 13-16. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ»,
410056, г. Саратов ул. Вольская, д. 22.
Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.

Александрова Елена Николаевна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии ФПК и ППС.
E-mail: allenik@mail.ru

Докторова Наталья Петровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии ФПК и ППС.
E-mail: drndok@mail.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.
E-mail: dispans@san.ru

Поступила 29.01.2016

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Russian Ministry of Health,
22, Volskaya St., Samara, 410056.
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.

Elena N. Alexandrova

Candidate of Medical Sciences, Assistant at FPK and PPS
Tuberculosis Control Department.
E-mail: allenik@mail.ru

Natalya P. Doktorova

Candidate of Medical Sciences, Assistant at FPK and PPS
Tuberculosis Control Department.
E-mail: drndok@mail.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of FPK and PPS
Tuberculosis Control Department.
E-mail: dispans@san.ru

Submitted on 29.01.2016

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

РОССИЙСКИЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ:

ПЕРХЛОЗОН® (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) – первый инновационный противотуберкулезный препарат для лечения МЛУ ТБ за последние 40 лет.



- оказывает строго избирательное действие на МБТ
- сокращает время заживления очагов деструкции в легких

Предпочтительный режим применения:

Лечение по IV режиму и V режиму ХТ согласно рекомендациям «РОФ» от 2015 года

Патогенетическая терапия:

- Ингаляция с АСС
- Бронхолитики
- Витамины группы «В»
- Гепатопротекторы

NEW!

НОВАЯ ДОЗИРОВКА – **ПЕРХЛОЗОН® 200 мг**

Преимущества:

- Более точный подбор дозировки препарата пациентам
- Более высокий уровень комплаенса со стороны пациента
- Благодаря более точному подбору дозировки препарата, уменьшение проявления возможных нежелательных явлений

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



ПЕРХЛОЗОН®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 200 мг, 400 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противотуберкулезное средство. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Обладает выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность микобактерий туберкулеза, в том числе устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Перхлозон - малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Механизм действия не установлен, изучение продолжается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Туберкулез легких, в т.ч. с множественной лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любым компонентам препарата, нарушение функции печени и/или почек (возможность применения препарата у данной категории пациентов не изучена), беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 18 лет).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, после приема пищи один раз в сутки. Препарат назначают взрослым из расчета 9,5 - 12,5 мг/кг/сутки: при массе тела менее 50 кг - 400-600 мг/сутки; с массой тела 50-80 кг по 800-1000 мг/сутки, с массой тела более 80 кг не более 1200 мг/сутки. Продолжительность терапии - до 3 месяцев.

Срок годности - 4 года.

РОЛЬ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ДЕТСКОМ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ САНАТОРИИ

Л. П. ШЕПЕЛЕВА, Е. Ф. ЛУГИНОВА, Т. Г. ИЛЛАРИОНОВА, В. И. ЧЕРЕМКИНА, А. Л. ТИТОВА

НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск

Республиканский детский туберкулезный санаторий Т. П. Дмитриевой, г. Якутск

Цель: анализ рентгенологической диагностики туберкулеза у детей в условиях специализированного санатория в 2010-2015 гг.

Результаты. Ежегодно от 19,1 до 66,7% детей с активным туберкулезом в Республике Саха (Якутия) выявляют в условиях специализированного санатория для детей в результате КТ-исследования.

Ключевые слова: рентгенологическая диагностика, туберкулез, санаторий, дети, группа риска.

ROLE OF X-RAY DIAGNOSTICS IN CHILDREN TUBERCULOSIS SANATORIUM

L. P. SHEPELEVA, E. F. LUGINOVA, T. G. ILLARIONOVA, V. I. CHEREMKINA, A. L. TITOVA

Phthisiology Scientific Practical Center, Yakutsk, Russia

T. P. Dmitrieva Republican Children Tuberculosis Sanatorium, Yakutsk, Russia

Goal: analysis of X ray diagnostics of tuberculosis in children staying in the specialized sanatorium in 2010-2015.

Results. Every year from 19.1 to 66.7% of children suffering from active tuberculosis in Sakha Republic are detected through computer tomography in the specialized sanatorium for children.

Key words: X-ray diagnostics, tuberculosis, sanatorium, children, risk groups.

Санаторно-курортное лечение является одним из важных этапов в профилактике туберкулеза, лечения и реабилитации детей и подростков с различными проявлениями туберкулеза. В Республике Саха (Якутия) в настоящее время функционируют 10 детских туберкулезных санаториев на 510 коек, из них 9 в сельской местности, где размещены 260 коек. Головным учреждением в республике по оказанию санаторной помощи детям из групп риска по туберкулезу является Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т. П. Дмитриевой, выполняющий функции клинико-диагностического и лечебно-реабилитационного центра.

Цель: анализ рентгенологической диагностики туберкулеза у детей в условиях специализированного санатория.

Материалы и методы

Проанализированы статистические отчетные данные рентгенологических исследований, проведенных в Республиканском детском туберкулезном санатории им. Т. П. Дмитриевой за 2011-2015 гг. Представлены исторические данные становления и развития санатория.

Результаты исследования

Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т. П. Дмитриевой имеет богатую историю становления и развития. В 1939 г. в условиях

большой распространенности туберкулеза среди населения и костно-суставной формы у детей в Якутске был открыт детский костный туберкулезный санаторий на 25 коек как отделение Республиканской больницы. Первым и бессменным главным врачом в течение 41 года была Татьяна Парфеньевна Дмитриева – видный государственный и общественный деятель Якутской АССР, заслуженный врач РСФСР, Якутской АССР, отличник здравоохранения СССР, кавалер орденов Ленина, Трудового Красного Знамени, «Знак Почета». Она внесла неоценимый вклад в дело борьбы с туберкулезом у детей, особенно в лечении и реабилитации детей, больных костно-суставным туберкулезом [1].

В 1946 г. санаторий стал самостоятельным лечебным учреждением, выполняющим функцию центра лечения костно-суставного туберкулеза не только в Якутии, но и нескольких регионах Сибири и Дальнего Востока.

Т. П. Дмитриева первой из фтизиатров Якутии выяснила, что в условиях Севера туберкулез можно лечить климатотерапией. В санатории широко применялся метод аэротерапии. Врачи санатория с 1950 г. первыми в Якутии стали применять антибактериальные препараты (стрептомицин и ПАСК).

В 1951 г. в санатории был открыт рентгеновский кабинет с рентгеновским аппаратом УРДД-105 (рис. 1). В связи с открытием рентгеновского кабинета активизировалась диагностическая работа и возросло число поступлений больных с диагностической целью. Улучшились ранняя диагностика заболевания, условия для правильной постановки

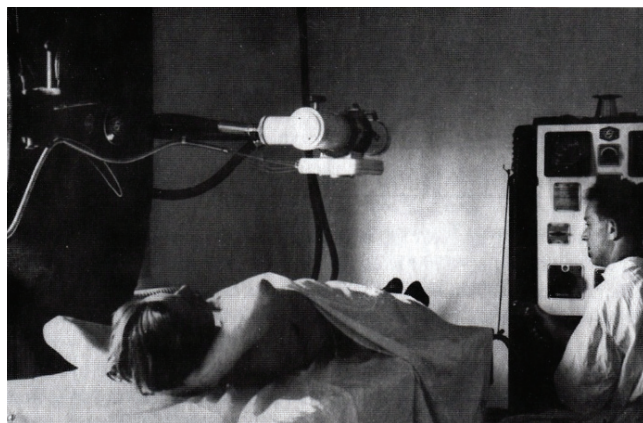


Рис. 1. Рентгенолог И. Я. Классен, 1960 г.

Fig. 1. I.Ya. Klassen, X-ray Doctor, 1960

ортопедического лечения и своевременного хирургического вмешательства.

В 1953 г. санаторий был переведен в новое место, где были построены пять специальных корпусов. Коечный фонд увеличился до 250 коек, а к 1963 г. вырос до 275 коек.

С 1954 г. был развернут хирургический блок на 25 коек, где проводились радикальные, корригирующие операции на суставах и позвоночнике.

В результате длительной целенаправленной работы коллектива санатория поставленная задача по искоренению детского костно-суставного туберкулеза в 60-х годах была решена. Так, по данным Т. П. Дмитриевой, за 1950-1966 гг. произошли существенные изменения в качественных и количественных показателях костно-суставного туберкулеза. Частота туберкулеза позвоночника у детей раннего возраста за 17 лет снизилась более чем в 16 раз. Если в 1950 г. свищевые формы при туберкулезном спондилите наблюдались почти в 20% случаев, то в 1966 г. они были только у одного больного. Летальность снизилась с 2,3% в 1950 г. до 0 в 1966 г. За эти годы повысилось число поступлений больных с целью дифференциальной диагностики. При исключении диагноза туберкулеза выявлялись болезнь Пертеса, гематогенный остеомиелит, неспецифические артриты, болезнь Педжета, болезнь Шенлейн – Геноха, болезнь Кальве, врожденные аномалии развития и т. д.

В связи с уменьшением числа больных детей с костно-суставной формой туберкулеза и ростом заболеваемости туберкулезом органов дыхания были перепрофилированы существующие койки: внелегочные – 100 и легочные – 125 коек [2].

Благодаря коллективу санатория стали внедряться новые подходы в реабилитации детей, в выявлении и лечении сопутствующих заболеваний. Признанием высокого качества и большого объема проводимой санаторием диагностической и лечебной работы явилось решение рабочего совещания МЗ РФ и МЗ Республики Саха (Якутия) об открытии в 2004 г. клиничко-диагностического, организационно-методического центра по оздоровлению

детей из групп риска по заболеванию туберкулезом на базе санатория. В разработке рекомендаций по созданию центра приняли участие главный фтизиопедиатр МЗ РФ В. А. Аксенова и начальник Управления медицинских проблем материнства и детства МЗ РФ А. А. Корсунский.

В связи с присвоением функций головного учреждения РДТС им. Т. П. Дмитриевой курирует работу всех улусных детских туберкулезных санаториев, оказывает им организационно-методическую и практическую помощь. Основным направлением работы санатория является оздоровление детей из групп риска по заболеванию туберкулезом. Именно в условиях детского туберкулезного санаторного учреждения обеспечиваются контролируемое превентивное лечение и изоляция детей от больных туберкулезом.

В 1972 г. был установлен рентгенологический аппарат РУМ-10. Детям стали проводить томографические исследования для выявления пораженных туберкулезным процессом внутригрудных лимфатических узлов. В 2007 г. в связи с моральной и технической изношенностью рентгеновский аппарат РУМ-10 был заменен современным рентгеновским аппаратом Multix-Protex фирмы Siemens. С 2005 г., кроме традиционных рентгенологических методов диагностики, широко применяется метод компьютерной томографии (КТ). До 2007 г. КТ-исследования проводили на базе отделения КТ Национального центра медицины – Республиканской больницы № 1. С мая 2007 г. по настоящее время КТ-исследования проводятся на базе НПЦ «Фтизиатрия» на компьютерном томографе Somatom Emotion Duo фирмы Siemens (рис. 2).

По статистическим данным, в последние 6 лет отмечается уменьшение числа проводимых в санатории рентгенологических исследований и производимых при них рентгенологических снимков. Так, число рентгенографических исследований



Рис. 2. Обследование детей на КТ, 2016 г.

Fig. 2. CT examinations in children, 2016

снизилось на 60,0% и традиционных линейных томографических исследований – на 75,0%. Сокращение объема традиционных рентген-исследований объясняется значительным расширением использования метода КТ с диагностической целью и для динамического контроля в ходе лечения на 55% (табл. 1).

На диаграмме наглядно показаны прямые линии трендов с достоверными R^2 коэффициентами детерминации, указывающими на тенденцию снижения рентгенографических исследований и линейных томографий органов грудной клетки за последние годы ($R^2 = 0,9038$ и $R^2 = 0,8306$) (рис. 3).

Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т. П. Дмитриевой до 2016 г. размещался в деревянных одноэтажных зданиях и функционировал на 250 коек: дошкольное отделение для детей с 2 до 6 лет на 130 коек и школьное отделение для детей в возрасте с 6 до 14 лет на 120 коек. В конце 2015 г. санаторий переехал в новый комплекс, построенный по типовому проекту в каменном варианте с общей площадью 6 400 м² и состоящий из трехэтажного и двухэтажного зданий. При санатории имеется школа на 100 учащихся. В санатории созданы все условия для осуществления всего комплекса диагностических, лечебных и оздоровительных мероприятий. В настоящее время коечный фонд составляет 200 коек.

Ежегодно в санаторий направляются более 500 детей со всех концов республики. Большинство детей поступают с направлением из Детского противотуберкулезного диспансера ГБУ НПЦ «Фтизиатрия», где они предварительно проходят полное клинико-рентгенологическое обследование. Тем не менее часть детей поступают, минуя республиканский диспансер, из улусных противотуберкулезных диспансеров, медицинских учреждений общей сети без полного диагностического обследования на туберкулез. По статистическим данным 2010-2015 гг., по диагностической «0» группе ежегодно поступают от 12 до 22% детей. В условиях санатория проводятся все диагностические методы: общие клинические анализы, иммунологические тесты – проба Манту с 2 ТЕ и проба с диаскинтестом, рентгенологические и ультразвуковые методы исследования. При необходимости дети из санатория направляются на квантиферовый тест и ПЦР в НПЦ «Фтизиатрия».

Ежегодно охват методом КТ детей, поступивших в санаторий, составляет 63-75%. Показаниями для проведения КТ детям являются выраженные туберкулиновые пробы, гиперергические результаты иммунологических тестов, наличие контакта с больными туберкулезом, выявление патологических изменений на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки (табл. 2).

Таблица 1. Показатели рентгенодиагностической работы санатория за 2010-2015 гг.

Table 1. X-ray diagnostics rates of sanatorium for 2010-2015

Методы исследования	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Рентгенологические исследования, из них:	1 447	1 447	1 383	1 097	1 089	818
Рентгенографические исследования	764	676	600	418	494	305
Томографические исследования	507	413	397	305	345	123
Сделано снимков	1 837	1 572	1 461	1 073	1 223	584
КТ	176	358	386	374	250	390

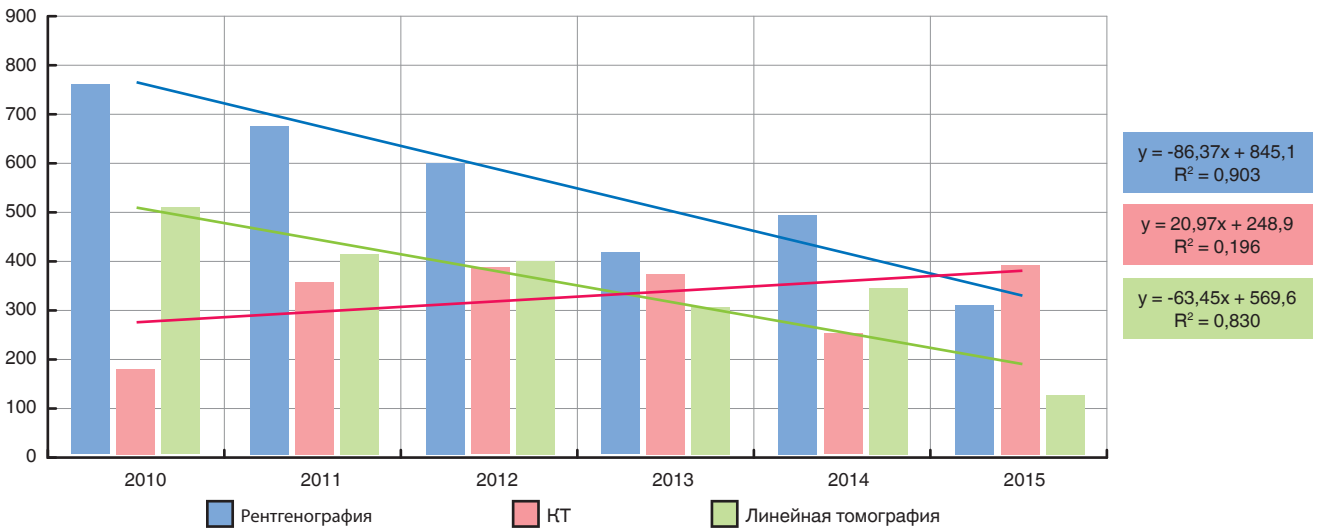


Рис. 3. Соотношения различных методов рентгенологических исследований

Fig. 3. Ratio of various techniques of X-ray examinations

Таблица 2. Охват детей санатория КТ за 2010-2015 гг.

Table 2. Coverage of children treated in the sanatorium with CT in 2010-2015

Показатели	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего поступило, из них:	541	100	568	100	530	100	560	100	520	100	486	100
По «0» диагностической гр.	84	15,5	74	13,0	117	22,1	92	16,4	64	12,3	69	14,2
Выписано детей, из них:	509	100	564	100	577	100	502	100	539	100	504	100
Тубконтакт	96	18,8	110	19,5	81	14,0	120	23,9	134	24,9	104	20,6
Гиперергическая проба	51	10,0	56	10,0	35	6,1	52	10,4	57	10,6	53	10,5
Вираз	85	16,7	95	16,8	109	18,9	71	14,1	78	14,5	64	12,7
Вираз, тубконтакт	47	9,2	48	8,5	33	5,7	41	8,2	39	7,2	32	6,3
Тубинфицированность	131	25,8	126	22,3	142	24,6	100	19,9	80	14,8	103	20,4
БЦЖит	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,2	-	-
Прочие	31	6,1	44	7,8	35	6,1	30	6,0	62	11,5	40	8,0
Локальный туберкулез, из них:	68	13,4	85	15,1	142	24,6	88	17,5	88	16,3	108	21,5
установлен в санатории, в т. ч.:	45	8,3	57	9,3	85	16,0	48	8,6	53	10,2	44	9,0
активная форма туберкулеза	14	31,1	20	37,7	37	43,5	24	50,0	23	43,4	12	27,2
туберкулез в неактивной фазе	31	68,9	37	62,3	48	56,5	24	50,0	30	56,6	32	72,8
Проведено КТ-исследований	176	32,5	358	63,0	386	72,8	374	66,8	250	48,1	390	80,2

На обоснованность применения КТ в условиях санатория указывают показатели выявления активных форм туберкулеза данным методом. Так, в результате КТ-исследования ежегодно от 19,1 до 66,7% детей с активным туберкулезом в республике выявляют в условиях санатория (рис. 4).

При выявлении локальных изменений туберкулезного генеза у детей определяют активность специфического процесса. При диагностике неосложненных, ограниченных активных форм туберкулеза в санатории проводится эффективное лечение больных до полной стабилизации процесса, потери его активности и наступления излечения с формированием минимальных остаточных из-

менений. При выявлении неактивных локальных туберкулезных изменений в санатории проводится противорецидивное и реабилитационное лечение. Основным условием излечения туберкулеза у детей является соблюдение длительности, правильного режима лечения.

При распространенных и осложненных формах дети переводятся в детскую туберкулезную больницу.

В структуре клинических форм туберкулеза у впервые выявленных больных преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, занимая от 50,0 до 89,1%, первичный туберкулезный комплекс ежегодно составлял от 17,4 до 50,0% и другие формы от 5,0 до 7,2% (рис. 5).

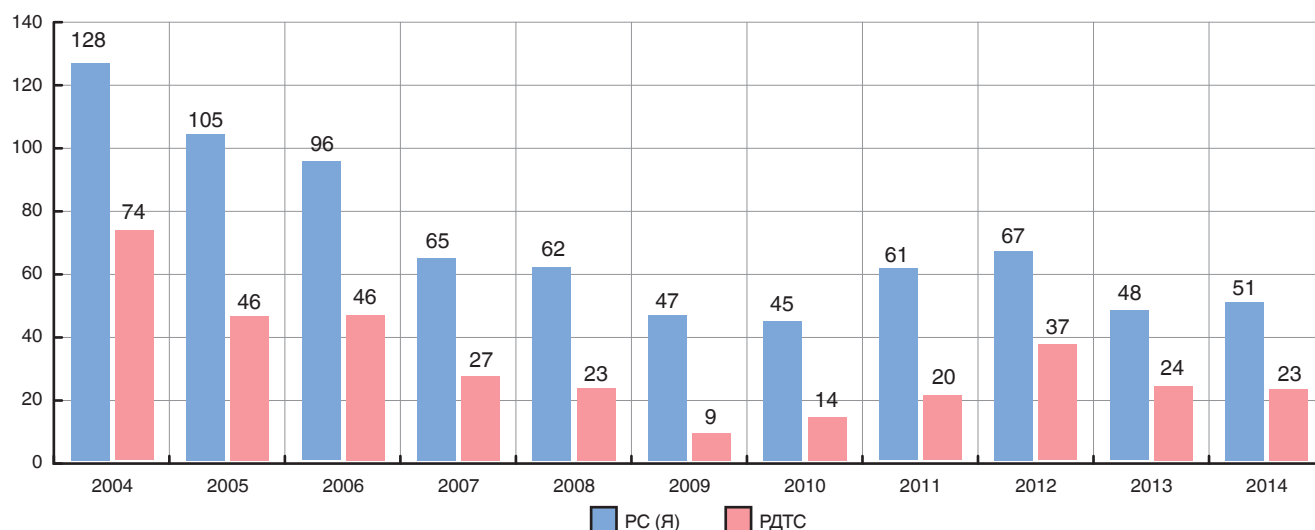
**Рис. 4. Диагностика активного туберкулеза в условиях санатория в сравнении с данными по РС (Я) за 2004-2014 гг. (абс.)**

Fig. 4. Diagnostics of active tuberculosis in the sanatorium compared to the data for Sakha Republic (Yakutiya) for 2004-2014 (abs. fig.)

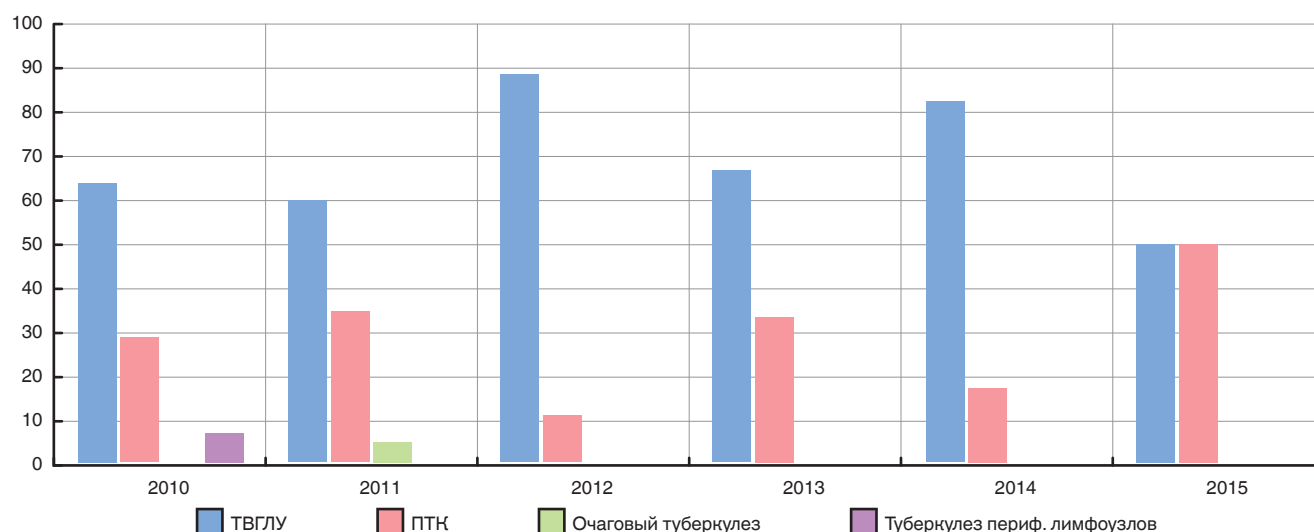


Рис. 5. Клинические формы туберкулеза в активной фазе, выявленные в условиях санатория за 2010-2015 гг.

Fig. 5. Clinical forms of active tuberculosis detected in the sanatorium in 2010-2015.

Таким образом, в условиях специализированного санатория проводится полноценный комплекс оздоровительных мероприятий, дети получают контролируемое превентивное лечение, диагностика осуществляется с помощью современных высокотехнологичных методов, а также проводится лечение локальных форм туберкулеза.

Закключение

Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т. П. Дмитриевой – лечебно-диагностическое учреждение, оказывающее высококвалифицированную помощь детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции и сопутствующими заболеваниями. Проведенный анализ диагностической работы с использованием метода КТ указывает на оправданность и необходимость его применения для раннего выявления туберкулеза у детей, находящихся в специализированных санаториях. Это улучшает раннюю диагностику туберкулеза, позволяя своевременно назначить адекватное и эффективное лечение при установлении локальных форм туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. На страже здоровья детей: прошлое, настоящее, будущее / Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), Респ. дет. туберкулез. санаторий им. Т. П. Дмитриевой; сост.: Л. И. Матвеева и др. – Якутск: Сахаполиграфиздат, 2004. – 76 с.
2. Черепанова А. П. История успеха. Борьба с костным туберкулезом у детей в Якутии. – Якутск: Саха Арт Пресс, Якутский край, 2014. – 160 с.

REFERENCES

1. Na strazhe zdorovya detey: proshloye, nastoyashee, budushee. Ministerstvo zdoravookhraneniya Respubliki Sakha (Yakutiya), Resp. det. tuberkulez. sanatoriy im. T. P. Dmitriyevoy. [Caring for children's health: past, present, future. Ministry of Health of Sakha Repiblic (Yakutiya), T.P. Dmitrieva Republican Children Tuberculosis Sanatorium]. Compiled by L.I. Matveeva et al. Yakutsk, Sakhapolygrafizdat Publ., 2004, 76 p.

2. Cherepanova A.P. Istoriya uspekha. Borba s kostnym tuberkulezom u detey v Yakutii. [The story of success. Fight against bone tuberculosis in children in Yakutiya]. Yakutsk, Sakha Art Press Publ., Yakutsky Kray, 2014, 160 p..

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Научно-практический центр «Фтизиатрия»
МЗ Республики Саха (Якутия),
677015, г. Якутск, ул. П. Алексеева, д. 93.

Шепелева Лариса Петровна

доктор медицинских наук, заведующая отделением
лучевой диагностики.
Тел./факс: 8 (4112) 39-03-25; 8 (4112) 47-50-80.
E-mail: shepevalp@mail.ru.

Лугинова Евдокия Федоровна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по детству.
Тел./факс: 8 (4112) 40-38-93; 8 (4112) 47-50-80.
E-mail: Luginovaef@mail.ru

Республиканский детский туберкулезный санаторий
Т. П. Дмитриевой,
677007, г. Якутск, ул. Покровский тракт 8 км, д. 5.
Тел./факс: 8 (924) 177-93-13; 8 (4112) 40-34-11.
E-mail: dettubsan@mail.ru

Черемкина Валентина Иннокентьевна

заведующая 1-го легочного отделения.

Илларионова Туйаара Георгиевна

заведующая 2-го легочного отделения.

Титова Августа Лукинична

врач-фтизиатр.

Поступила 25.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*Phthisiatry Scientific Practical Center,
Sakha Republic Ministry of Health (Yakutiya),
93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677015*

Larisa P. Shepeleva

*Doctor of Medical Sciences, Head of X-ray Diagnostics
Department.*

Phone/Fax: +7 (4112) 39-03-25; +7 (4112) 47-50-80.

E-mail: shepelevalp@mail.ru.

Evdokiya F. Luginova

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Doctor
in Pediatrics.*

Phone/Fax: +7 (4112) 40-38-93; +7 (4112) 47-50-80.

E-mail: Luginovaeef@mail.ru

*T. P. Dmitrieva Republican Children Tuberculosis Sanatorium,
5, 8th km, Pokrovsky Tract, Yakutsk, 677007*

Phone/Fax: +7 (924) 177-93-13; +7 (4112) 40-34-11.

E-mail: dettubsan@mail.ru

Valentina I. Cheremkina

Head of the 1st Pulmonary Department

Tuyaara G. Illarionova

Head of the 2nd Pulmonary Department

Augusta L. Titova,

TB Doctor.

Submitted on 25.03.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ НА НАЛИЧИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Р. Х. ФАТЫХОВА, А. П. АЛЕКСЕЕВ

ГАОУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РТ, г. Казань

Цель исследования: изучить роль кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при массовом скрининге на туберкулез детского населения и обследовании детей из групп повышенного риска заболевания туберкулезом по данным Республики Татарстан.

Материалы и методы. В общей лечебной педиатрической сети проведено обследование детей и подростков (407 893 человека в 2012-2015 гг.) с применением кожной пробы с АТР в виде препарата диаскинтест. При положительной пробе с АТР назначали компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки.

Проанализированы данные 159 детей в возрасте до 14 лет, заболевших туберкулезом в 2012-2014 гг.

Результаты. После ежегодного (с 2012 г.) увеличения охвата скринингом по пробе АТР (в 2014 г. – 98 040 человек) детского населения пик выявления туберкулеза сместился с возрастной группы 7-14 лет в группу 3-6 лет, улучшилась структура клинических форм туберкулеза за счет исчезновения распространенных и осложненных процессов. У 88,2% заболевших зарегистрированы минимальные проявления туберкулеза только после проведения компьютерной томографии, назначенной при положительной пробе с АТР. В 2015 г. при росте охвата детей с 8-летнего возраста скринингом по пробе с АТР до 27,3% отмечалось увеличение доли этого метода в структуре методов выявления туберкулеза до 18,4% в возрастной группе 8-14 лет и до 33,3% среди подростков.

Ключевые слова: туберкулез, дети и подростки, скрининг на туберкулез, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, препарат диаскинтест.

EFFICIENCY OF SCREENING FOR TUBERCULOUS INFECTION AMONG CHILDREN IN TATARSTAN REPUBLIC

R. KH. FATYKHOVA, A. P. ALEKSEEV

Republican Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Goal of the study: to investigate the role of skin test with tuberculous recombinant allergen (TRA) in mass screening for tuberculosis in children from high risk groups in Tatarstan Republic.

Materials and methods. Screening of children and adolescents (407,893 persons in 2012-2015) with the use of skin test with TRA in the form of diaskintest was conducted in general medical services. Computer tomography of the chest was prescribed in case of the positive result of the skin test with TRA. The data of 159 children under 14 y.o. falling ill with tuberculosis in 2012-2014 were analyzed.

Results. Annually (starting from 2012) with increase of the coverage with TRA screening of the children population (98,040 persons in 2014) the highest rates of tuberculosis detection shifted from the age group of 7-14 y.o. to the age group of 3-6 y.o., the structure of clinical forms of tuberculosis improved due to elimination of disseminated and complicated forms of tuberculosis. The minimal manifestations of tuberculosis were registered in 88.2% only after computer tomography prescribed after the positive results of TRA test. In 2015 with the increase up to 27.3% of coverage with TRA screening in children starting from 8 y.o., the detection rate of this method compared to other methods increased up to 18.4% in the age group of 8-14 y.o. and up to 33.3% among adolescents.

Key words: tuberculosis, children and adolescents, screening for tuberculosis, test with tuberculous recombinant allergen, diaskintest.

В Республике Татарстан (РТ) показатели заболеваемости туберкулезом имеют тенденцию к снижению и составили в 2015 г. (по отчетным формам № 8) 39,5 на 100 тыс. населения, что на 21,3% ниже показателя заболеваемости в 2010 г. (50,2 на 100 тыс. населения).

При этом одной из серьезных проблем является распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, частота которого в республике за последние 3 года увеличилась с 23,7 до 32,8% (среди больных с бактериовыделением).

На фоне сложившейся эпидемической ситуации доля детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции составляет 1,6% от числа охваченных массовой иммунодиагностикой и в последние 5 лет не имеет тенденции к снижению. Это требует

совершенствования методов выявления активной и латентной туберкулезной инфекции в наиболее уязвимых группах риска.

Показатель заболеваемости туберкулезом детей и подростков в РТ имеет тенденцию к снижению. Так, заболеваемость детей 0-14 лет за последние 5 лет (2010-2015 гг.) снизилась на 26,7% – с 10,1 в 2010 г. до 7,4 на 100 тыс. в 2015 г. (табл. 1).

За 6-летний период (с 2010 по 2015 г.) после внедрения в практику кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) доля заболевших туберкулезом детей, выявленных по иммунологическим пробам, увеличилась с 90,7 до 100%, при этом улучшилась клиническая структура болезней.

Цель исследования: изучить роль кожной пробы с АТР при массовом скрининге на туберкулез

Таблица 1. Заболеваемость туберкулезом детей 0-14 лет на 100 тыс. детского населения в РТ и РФ в 2010-2015 гг.

Table 1. Tuberculosis incidence in children from 0-14 y.o. per 100,000 children in RF and TR in 2010-2015

Территории	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
РФ	15,3	16,3	16,6	14,5	13,2	–
РТ	10,1	10,6	9,1	8,5	8,1	7,4

детского населения и обследовании детей из групп повышенного риска заболевания туберкулезом.

Материалы и методы

Первый этап исследования. В условиях общей лечебной педиатрической сети проведено обследование детей и подростков с применением кожной пробы с АТР в виде препарата диаскинтест. Детям и подросткам, включенным в обследование в 2012 г. (39 983 человека), проводили пробу с АТР и пробу Манту с 2 ТЕ (одномоментное сплошное исследование); детям и подросткам, включенным в обследование в 2013-2015 гг., – только пробу с АТР. В 2013 г. обследовано 37 786 человек, в 2014 г. – 98 044, в 2015 г. – 232 080.

При выявлении положительной или сомнительной реакции на пробу с АТР дети обследованы в противотуберкулезном диспансере. Во всех случаях положительной реакции на пробу с АТР назначали рентгенокомпьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки. В случаях сомнительной реакции на пробу с АТР проводили РКТ только при наличии дополнительных факторов риска (выявленный контакт с больным туберку-

лезом, сопутствующие заболевания, выраженная чувствительность к туберкулину, социальные показания и др.).

Второй этап исследования. Проведен анализ методов выявления, изучена возрастная (табл. 2) и клиническая (табл. 3) структура у заболевших туберкулезом детей в 2012-2014 гг. В исследование включено 159 человек в возрасте 0-14 лет. Всем этим детям при взятии на учет, кроме стандартных методов обследования, (туберкулинодиагностика, общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови, рентгенологическое обследование, в том числе РКТ (по показаниям), бактериологическое исследование материала), выполнена проба с АТР.

За 3-летний период (2012-2014 гг.) заболевания туберкулезом детей в возрасте до 1 года жизни не зарегистрировано. Ежегодно в возрасте 1-2 года заболело по 5 детей, у них был своевременно не установленный контакт с больным туберкулезом из ближайшего окружения ребенка. Этот контакт был установлен в основном после заболевания ребенка. По годам отмечено, что в 2012 и 2013 г. чаще заболевали дети в возрасте 7-14 лет, в 2014 г. пик заболевания переместился в возрастную группу 3-6 лет.

Таблица 2. Возрастная структура заболевших туберкулезом детей по годам в РТ

Table 2. Age structure of children suffering from tuberculosis in TR, breakdown per years

Возраст (полных лет)	2012 г. абс./%	20 13 г. абс./%	2014 г. абс./%
До 1 года	–	–	–
1-2 года	5/9,3	5/9,4	5/9,6
3-6 лет	20/37,0	18/34,0	26/50,0
7-14 лет	29/53,7	30/56,6	21/40,4
Всего	54/100	53/100	52/100

Таблица 3. Клиническая структура заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет (2012-2014 гг.) в РТ

Table 3. Clinical structure of tuberculosis incidence in children of 0-14 y.o. (2012-2014) in TR

Форма туберкулеза	2012 г. абс./%	2013 г. абс./%	2014 г. абс./%
ТВГЛУ	33/61,1	37/69,8	39/75
Первичный туберкулезный комплекс	9/16,7	2/3,8	3/5,8
Инфильтративный туберкулез легких	4/7,4	3/5,7	7/13,5
Очаговый туберкулез легких	5/9,2	7/13,2	1/1,9
Туберкулезный плеврит	-	-	1/1,9
Диссеминированный туберкулез	1/1,8	-	-
Внелегочные формы туберкулеза	2/3,8	4/7,5	1/1,9

В клинической структуре (табл. 3) преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), на его долю приходилось от 61,1 до 75% в год. За последние 2 года не было случаев диссеминированного туберкулеза.

Из 152 случаев выявленного туберкулеза органов дыхания у 88,2% (134 человека) детей зарегистрированы «малые» формы туберкулеза после РКТ-обследования (при отсутствии патологических изменений при стандартном рентгенологическом обследовании), последовавшего в связи с выявленной положительной реакцией на пробу с АТР.

Улучшилась клиническая структура туберкулеза у заболевших детей, нет случаев диссеминированного туберкулеза в 2013-2014 гг., частота осложненного течения туберкулеза снизилась с 3,2% в 2011 г. (2 ребенка) до 0 в 2014 г.

Активно выявлялись дети при проведении массовой иммунодиагностики на туберкулез или индивидуальной иммунодиагностики в группах риска (первичное обследование очага, контакт с больным туберкулезом, VI группа диспансерного учета) (табл. 4).

Массовое обследование детей школьного возраста по пробе с АТР в стандартном разведении проводили в отдельных муниципальных образованиях республики по приказу МЗ РТ.

В 2012 г. по пробе с АТР в РТ было обследовано 31 107 детей в возрасте старше 7 лет, в 2013 г. – 18 099, в 2014 г. – 38 429 детей, что составило от 3,1% (2013 г.) до 6,5% (2014 г.) от числа подлежащих массовой иммунодиагностике детей в возрасте до 14 лет. Охват массовой туберкулинодиагностикой детей в эти годы составлял от 87,1% (2014 г.) до 91,6% (2012 г.).

По данным 2015 г., в РТ (после внедрения приказа МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания») при росте охвата детей с 8-летнего возраста массовой АТР-диагностикой до 27,3% отмечалось увеличение доли до 18,4% этого метода в структуре выявления больных туберкулезом данной возрастной группы. Среди подростков доля выявленных больных по АТР-диагностике составила уже 33,3%.

Таблица 4. Методы выявления туберкулеза у детей в РТ

Table 4. Methods of tuberculosis detection among children in TR

Методы выявления	2012 абс./%	2013 абс./%	2014 абс./%
По обращению	5/9,3	6/11,3	2/3,8
Массовая туберкулинодиагностика	21/38,9	24/45,3	16/30,8
Массовая АТР-диагностика	3/5,5	5/9,4	6/11,5
Контингент VI группы диспансерного учета	7/13,0	3/5,7	5/9,6
Контингент IV группы диспансерного учета (из контакта)	10/18,5	5/9,4	4/7,7
Первичное обследование очага	8/14,8	10/18,9	19/36,5

Третий этап. Проведен анализ причин развития туберкулеза у детей во время наблюдении по VIA, VIB и VIB группам диспансерного учета.

В исследование было включено 44 ребенка 0-17 лет – столько было случаев заболевания активным туберкулезом среди находившихся в VIA, VIB и VIB группах диспансерного учета в 2010-2015 гг. Из них в VIA группе было 32 (72,7%) ребенка, в VIB группе – 8 (18,2%), в VIB группе – 4 (9,1%).

Число заболевших в группах риска (VIA, VIB, VIB группы диспансерного учета) по годам распределилось следующим образом: в 2010 г. заболело 10 детей и 2 подростка, в 2011 г. – 10 детей, в 2012 г. – 7 детей и 2 подростка, в 2013 г. – 3 ребенка и 1 подросток, в 2014 г. – 5 детей, в 2015 г. – 3 ребенка и 1 подросток.

Распределение по возрасту было следующим: 0-2 года – 1 (2,3%) человек; 3-6 лет – 22 (50%); 7-14 лет – 15 (34,1%); 15-17 лет – 6 (13,6%). По клиническим формам больные распределились следующим образом: у 31 (70,5%) – ТВГЛУ; у 4 (9,1%) – первичный туберкулезный комплекс; у 7 (15,9%) – инфильтративный и у 2 (4,5%) очаговый туберкулез легких.

У 36 (81,8%) детей заболевание туберкулезом органов дыхания выявлено при РКТ-обследовании (при отсутствии патологических изменений при стандартном рентгенологическом обследовании).

Результаты исследования

В результате скринингового обследования детей с проведением пробы с АТР выявлены положительные реакции у 0,9% обследованных, сомнительные реакции – у 0,6%, отрицательные реакции – у 98,5% обследованных. Положительные реакции на АТР наиболее часто выявляли у детей подросткового возраста (1,1% из числа охваченных иммунодиагностикой подростков), несколько реже – у учащихся начальных классов (0,8%).

При дообследовании их в противотуберкулезном диспансере и одновременной постановке пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ установлено, что положительные реакции на АТР у 360 (57,7%) детей

школьного возраста чаще выявлялись у ранее инфицированных микобактериями туберкулеза детей даже без нарастания чувствительности к туберкулину (208 (1,5%) человек).

Дети 0-14 лет, выявленные с активным туберкулезом в 2012-2014 гг. (159 человек), имели положительные реакции на АТР при взятии на учет в 96,9% случаев, в том числе гиперергические реакции на АТР регистрировались у 62,7% детей (из числа положительных реакций). Отрицательные реакции на пробу с АТР зарегистрированы у одного ребенка с генерализованной формой туберкулеза и у 4 (3,1%) – с внелегочными формами туберкулеза.

В группе детей, заболевших туберкулезом во время диспансерного наблюдения, при постановке на учет по VI группе у 14 (31,8%) детей проба с АТР не была проведена (дети, взятые на учет в 2009 г. и I полугодии 2010 г., отсутствие АТР в отдаленных районах, отказ от постановки), следовательно, не проведено РКТ-обследование, что способствовало несвоевременной диагностике туберкулеза. Отрицательная реакция на АТР при первичном обследовании по VI группе диспансерного учета выявлена у 5 (11,4%) детей, положительная реакция – у 25 (56,8%).

У 15 (34,1%) заболевших детей, наблюдавшихся по VI группе диспансерного учета, не был выявлен имевшийся контакт с больным туберкулезом при взятии ребенка на диспансерный учет.

Из числа заболевших туберкулезом во время наблюдения по VI группе диспансерного учета получили превентивное лечение 34 (77,3%) ребенка, в том числе только каждый третий ребенок получал лечение строго контролированно в условиях детского туберкулезного санатория, остальные получали лечение амбулаторно.

Выводы

1. Внедрение массового скрининга детей школьного возраста и подростков по пробе с АТР позволяет оптимизировать процесс выявления туберкулеза органов дыхания путем отбора контингента для КТ-обследования, что позволяет диагностировать туберкулез, в том числе на стадии минимальных проявлений. Это влечет за собой положительные сдвиги в клинической структуре выявленного туберкулеза и позволяет свести к минимуму распространенные и осложненные процессы у детей.

2. Резервом для улучшения работы по выявлению туберкулеза является контингент VI группы диспансерного учета, где были выявлены: у 34,1% заболевших туберкулезом детей неустановленный контакт с больным туберкулезом взрослым, неполный объем обследования при взятии на диспансерный учет (без РКТ органов грудной клетки), неконтролируемое превентивное лечение у большинства детей.

3. С 2010 по 2015 г. (после внедрения пробы с АТР) доля детей, больных туберкулезом, выявленных при массовой и индивидуальной иммунодиагностике, увеличилась с 90,7 до 100%.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РТ,
420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 27а.

Фатыхова Рамзия Хамитовна

заместитель главного врача.

Тел./факс: 8 (843) 277-11-65, 8 (843) 277-41-05.

E-mail: Ramziya.Fatyhova@tatar.ru

Алексеев Алексей Петрович

главный врач.

Тел.: 8 (843) 277-13-13.

E-mail: Aleksey.Alekseev@tatar.ru

Поступила 25.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Republican Clinical TB Dispensary, Ministry of Health
of Tatarstan Republic,
27a, Sibirsky Tract, Kazan, 420029

Ramzia Kh. Fatykhova

Deputy Chief Doctor.

Phone/Fax: +7 (843) 277-11-65; +7 (843) 277-41-05.

E-mail: Ramziya.Fatyhova@tatar.ru

Alexey P. Alekseev

Chief Doctor.

Phone: +7 (843) 277-13-13.

E-mail: Aleksey.Alekseev@tatar.ru

Submitted on 25.04.2016

КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКА

Е. С. ОВСЯНКИНА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Л. В. ПАНОВА, А. Ю. ХИТЕВА, Ф. А. ПОЛУЭКТОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Цель. Представлено клиническое наблюдение успешного применения метода клапанной бронхоблокации (установка в бронх эндобронхиального клапана) для лечения каверн у девочки-подростка 15 лет с двусторонним туберкулезом легких.

Результаты. Закрытие полостей распада зафиксировано рентгенологически через 3 мес. после установки эндобронхиального клапана. Эндобронхиальный клапан находился 6 мес. в верхнезональном бронхе слева и был успешно извлечен при бронхоскопии после окончания лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, подростки, клапанная бронхоблокация, эндобронхиальный клапан, лечение каверн.

VALVE BRONCHIAL BLOCK IN THE INTEGRATED TREATMENT OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN THE ADOLESCENT

E. S. OVSYANKINA, O. V. LOVACHEVA, L. V. PANOVA, A. YU. KHITEVA, F. A. POLUEHKTOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal: The clinical case is presented to describe the successful use of valve bronchial block (installation endobronchial valve into the bronchus) for treatment of cavities in the 15 year old female adolescent with bilateral pulmonary tuberculosis.

Results. The X-ray examination showed the healing of cavities in 3 months after installation of endobronchial valve. The endobronchial valve stayed in the upper zone left bronchus for 6 months and it was successfully removed through bronchoscopy upon the treatment completion.

Key words: pulmonary tuberculosis, adolescents, valve bronchial block, endobronchial valve, cavity closure.

На основании многолетних научных исследований, выполненных в Барнауле, разработан метод лечения туберкулеза легких и его осложнений путем применения клапанной бронхоблокации. Этот метод заключается в установке эндобронхиального клапана (ЭК) в устье определенного бронха, что позволяет путем гиповентиляции, вплоть до ателектаза, заблокированного участка легкого создать благоприятные условия для заживления деструктивных процессов в легких [1]. Проведенные клинические испытания в различных клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Екатеринбурга, Барнаула и других городов России установили высокую эффективность метода, технология проведения клапанной бронхоблокации и основные показания ее применения представлены в «Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений» [2]. В клинических рекомендациях и научных публикациях представлен опыт применения этого метода в комплексном лечении туберкулеза у взрослых пациентов. В детско-подростковой группе населения опыт применения клапанной бронхоблокации насчитывает единичные случаи, публикаций по этому направлению нет. В то же время прежде всего у подростков возникают ситуации, требующие применения этой методики. Это деструктивные, часто двусторонние процессы, когда исчерпаны терапевтические возможности для закрытия полостей распада. Возможность использования клапан-

ной бронхоблокации как малоинвазивной методики для закрытия полостей распада у подростков может уменьшить частоту необходимости хирургического лечения, ведущего к нарушению целостности органа. Мы имеем 6 случаев применения клапанной бронхоблокации у подростков, все с благоприятным исходом. Приводим один из них.

Девушка-подросток, на момент поступления в клинику – 15 лет, находилась на лечении в подростковом отделении с 31.10.2014 по 04.02.2016 г. с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+).

Фтизиатрический анамнез: девочка вакцинирована в роддоме, поствакцинальный знак 5 мм. Впервые положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ) (ранний период первичной туберкулезной инфекции) – в 2006 г., в это же время были указания на контакт с больным туберкулезом отцом. Девочка была взята на учет в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Проведен курс превентивной химиотерапии амбулаторно в течение 1,5 мес. (Н, Z). В 2007 г. реакция на ПМ – папула 19 мм, превентивную химиотерапию не проводили. В 2008-2009 гг. – сомнительный результат на ПМ (2 мм), что вызывает сомнение в их достоверности при наличии инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) с 2006 г. В 2009 г. с диспансерного учета девочка снята несмотря на то, что отец в 2009-2010 гг. лечился в туберкулезном стационаре по поводу рецидива диссеминированного туберкулеза, состоял на учете в ПТД. В 2010-2012 гг. реак-

ция на ПМ – папула 11 мм, но у фтизиатра не обследовалась, на учете не состояла, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) не проводили. Впервые проба с АТР выполнена 29.10.2014 г. при появлении клинических признаков заболевания, результат – папула 12 мм.

История развития настоящего заболевания: заболела остро. Отмечался подъем температуры до 40°C. Кашель с отхождением слизистой мокроты. 27.10.2014 г. проведено рентгенологическое исследование. В легких картина диссеминированного туберкулеза с деструктивными изменениями легочной ткани (рис. 1). Для уточнения диагноза и тактики лечения была госпитализирована в подростковое отделение института.

При поступлении жалобы на повышение температуры до субфебрильных значений в вечернее время, кашель со слизистой мокротой.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены умеренно. В легких по всем легочным полям выслушивались разнокалиберные влажные хрипы. Со стороны других органов и систем при визуальном осмотре патологии не выявлено.

Результаты комплексного обследования по ОДМ: в общем анализе крови повышение СОЭ до 70 мм/ч (по Вестергрену), лимфопения – 13%, остальные показатели крови в пределах возрастной нормы. Биохимический анализ крови на функцию печени – без патологии. Электролитных нарушений нет. Общий анализ мочи – без патологии. Исследование крови на антитела к МБТ методом ИФА – концентрация IgG – 597 мкг/мл (результат резко положительный). ФВД – вентиляционная способность легких в норме – ЖЕЛ – 3,36 (82,6%). Газы крови и КЩС – норма. ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек – в пределах возрастной нормы.

Результаты кожных иммунологических тестов: ПМ – папула 15 мм, проба с АТР – папула 8 мм.

УЗИ плевральной полости: в заднедиафрагмальном синусе до 10 мл свободной жидкости.

Результаты рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов грудной клетки (ОГК) при поступлении: пневматизация и васкуляризация обоих легких неравномерная, за исключением базальных отделов. На фоне усиленного интерстициального рисунка определяется неравномерная очаговая инфильтрация, сливающаяся в более крупные частично обызвестченные очаги и фокусы с полостями распада в С₃, С₆ слева размером до 30 мм. Полости имеют толстые стенки, неровные, бугристые контуры и дренируются сегментарными бронхами. Отмечается небольшое количество выпота в плевральной полости справа. Наблюдается увеличение размеров всех групп внутригрудных лимфатических узлов до 16 мм. Единичные мелкие кальцинаты в проекции паратрахеальной группы и корня левого легкого (рис. 2).

При 3-кратном исследовании диагностического материала (мокрота, смыв из ротоглотки, моча), взятого при поступлении, выявлен рост МБТК в системе Bactec-960 от 08.12.2014 г. (через 40 дней), чувствительность сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам.

В связи с отсутствием ДНК МБТ в диагностическом материале при поступлении не проведен тест на лекарственную чувствительность МБТ (ТЛЧ) молекулярно-генетическими методами. Выполнена бронхоскопия 07.11.2014 г. с забором материала на микробиологическое исследование. Выявлен дренажный эндобронхит В₁, В₂ справа и В₆ слева 1-й степени интенсивности воспаления. Проведено цитологическое исследование материала бронхобиопсии (аспират, браш-биоптат): в препаратах отмечаются пласты бронхиального эпителия с наличием нейтрофильно-лимфоидной инфильтрации, местами выраженной, участки фиброза, некроза. Обнаружены кислотоустойчивые микобактерии.

Проведено микробиологическое исследование материала бронхобиопсии (аспират, браш-биоптат). Тест-система «Синтол» – обнаружен специфиче-

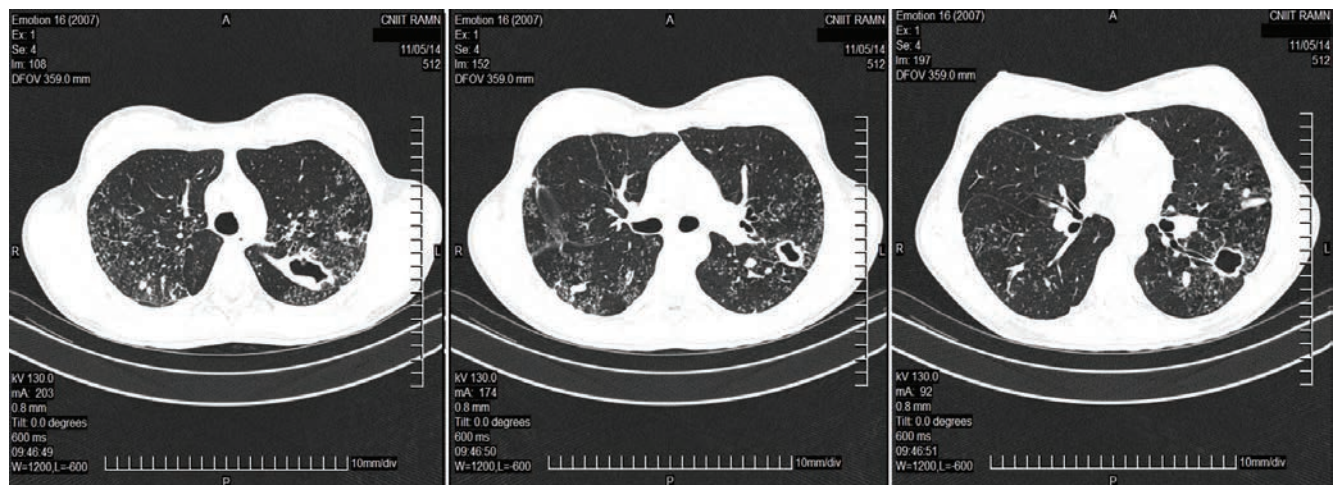


Рис. 1. КТ ОГК при поступлении

Fig. 1. Chest CT by admission

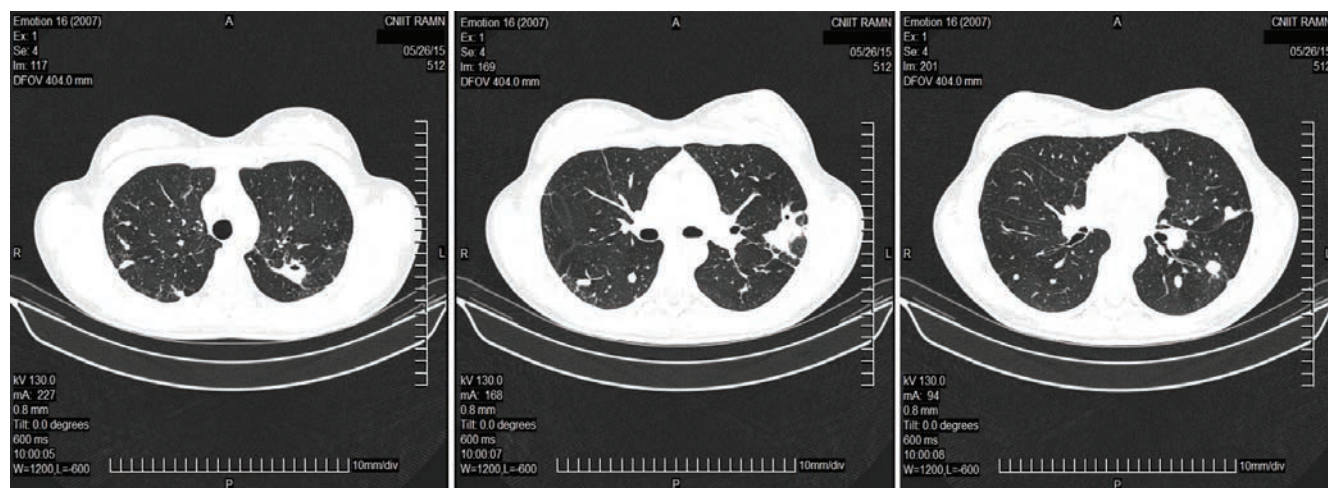


Рис. 2. КТ ОГК через 8 мес. химиотерапии перед установкой эндобронхиального клапана

Fig. 2. Chest CT after 8 months of chemotherapy before installation of endobronchial valve

ческий маркер *M. tuberculosis*. Чувствительность сохранена к изониазиду и рифампицину.

Наличие контакта с больным туберкулезом в течение 8 лет, распространенность процесса с деструктивными изменениями в легочной ткани и его давность с учетом следов первичного туберкулеза во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани определяли вероятность наличия лекарственной устойчивости возбудителя. При этом к началу лечения полных сведений о результатах ТЛЧ МБТ не было. С учетом изложенных данных был назначен стартовый режим из 6 противотуберкулезных препаратов (Н, R, Z, E, Am, Lev). Изониазид получала методом лимфотропного введения, амикацин внутримышечно. Проводили противовоспалительную и рассасывающую терапию по поводу свободной жидкости в плевральной полости с положительным эффектом.

Через месяц лечения отмечено развитие токсической реакции на пиразинамид в виде интенсивной постоянной боли в суставах, субфебрильной температуры. Непереносимость препарата подтверждена иммунологическим исследованием крови (повышение РБТ на пиразинамид). Препарат отменен. После купирования побочной реакции вместо пиразинамида в схему химиотерапии введен протионамид. Через 3 мес. лечения был отменен амикацин в связи с достижением максимально возможного срока использования. Лечение продолжено 5 препаратами (Н, R, E, Pt, Lv). Через 4 мес. лечения химиотерапия продолжена по индивидуальному режиму (Н, R, E, Pt, Cr) в связи с развитием токсической реакции на левофлоксацин: боль в крупных суставах, которая исчезла после отмены препарата.

К 8 мес. химиотерапии достигнута положительная динамика процесса в виде значительного рассасывания очагов и инфильтративных изменений, прекращение бактериовыделения было зафиксировано уже через месяц после начала химиотерапии. Однако отмечались торпидное течение заболевания, формирование туберкулем и сохранение полостей

распада. Закрытие полостей распада на консервативном лечении было маловероятно из-за наличия выраженных фиброзных изменений, плевральных спаек.

Через 8 мес. лечения (08.07.2015 г.) была проведена при фибробронхоскопии установка ЭК № 9 («Медланг», Россия) в устье верхнезонального бронха слева. Процедуру перенесла удовлетворительно, после установки ЭК на три дня назначен терпинкод по 1 т. × 3 раза в сутки для профилактики смещения ЭК при возникновении кашля. Неприятных ощущений не испытывала, кашля не было. Продолжала получать химиотерапию, никаких ограничений в лечебном режиме не потребовалось. Рентгенологический контроль проводился каждые 3 мес., ателектаза в зоне вентиляции блокированного бронха не было, но фиксировалась положительная динамика как в зоне клапанной бронхоблокации, так и в других участках левого и правого легких. Закрытие полостей распада произошло к 3 мес. бронхоблокации, по решению консилиума, учитывая положительную динамику, срок бронхоблокации продлен до 6 мес. ЭК был удален через 6 мес. (04.02.2016 г.). После удаления ЭК было рекомендовано продолжить химиотерапию в течение 2 мес.

На РКТ ОГК от 17.03.2016 г., выполненной через 1,5 мес. после удаления ЭК (рис. 3), отмечается отсутствие полостей распада, выраженное рассасывание фокусов консолидации легочной ткани в S_{1-2} , S_5 левого легкого и в S_2 и S_6 правого легкого. Визуализируются кальцинаты в лимфатических узлах левой бронхопульмональной, бифуркационной, нижней паратрахеальной, верхней паратрахеальной групп.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулезе у подростка, сфор-

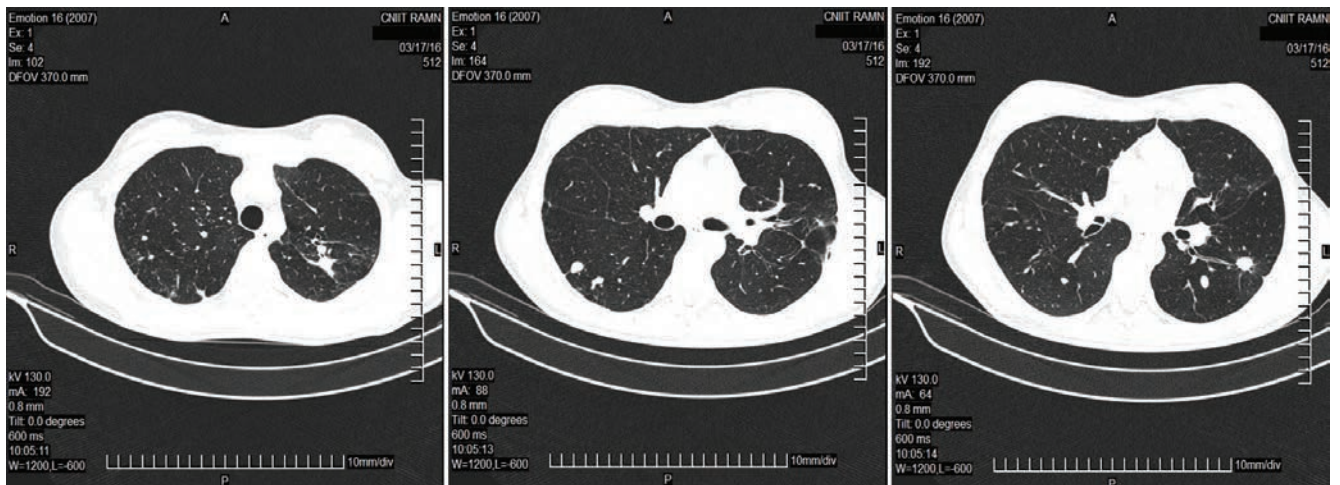


Рис. 3. КТ ОГК при выписке (6 мес. от установки и через 1 мес. после удаления эндобронхиального клапана)

Fig. 3. Chest CT by discharge (6 months after installation of the valve and in 1 month after removal of the endobronchial valve)

мировавшиеся остаточные изменения не требуют хирургического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких (пособие для врачей 2-е дополненное и переработанное издание). – Барнаул, 2008. – 24 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. Ловачева О. В., Елкин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. – М.: Нью-Терра, 2015. – с. 24.

REFERENCES

1. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. *Primenenie klapannoy bronkhoblokatsii pri oslozhnennom tuberkuleze legkikh (posobie dlya vrachev 2-e dopolnennoe i pererabotannoe izdanie)*. [Use of valve bronchial block in pulmonary tuberculosis with complications (Handbook for doctors, 2nd supplemented and revised edition)]. Barnaul, 2008, 24 p.
2. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skorniyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu. Moscow, New Terra Publ., 2014, pp. 24.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Овсянкина Елена Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.

Ловачева Ольга Викторовна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая эндоскопическим отделением.
Тел.: (499) 785-91-76.
E-mail: lovov@zmail.ru

Панова Людмила Владимировна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Хитева Антонина Юрьевна
врач-ординатор.

Полуэктова Фирая Габдулахатовна
кандидат медицинских наук, заведующая подростковым
отделом.

Поступила 25.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children
and Adolescents Department.

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Endoscopy
Department.
Phone: +7 (499) 785 -91-76
E-mail: lovov@zmail.ru

Ludmila V. Panova
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.

Antonina Yu. Khiteeva
Resident Physician.

Firaya G. Poluektova
Candidate of Medical Sciences, Head of Adolescent
Department.

Submitted on 25.01.2016

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА У РЕБЕНКА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Т. Е. ТЮЛКОВА¹, Ю. П. ЧУГАЕВ², Т. Н. ВИДАНОВА³

¹ФГБУ «УНИИФ» МЗ РФ, г. Екатеринбург

²ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ» МЗ РФ, г. Екатеринбург

³ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует волнообразное течение первичного туберкулеза, вызванного микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, у ребенка 8 лет, имеющего сопутствующую патологию ЦНС, опорно-двигательной системы и проживающего в социальном учреждении закрытого типа. Заболевание выявлено через 2 года после раннего периода первичной туберкулезной инфекции и проведения специфической химиопрофилактики двумя противотуберкулезными препаратами. Заболевание диагностировано при обследовании по поводу аспирационной пневмонии, протекавшей с выраженной клинической картиной. Лечение аспирационной пневмонии и туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя было успешно завершено.

Ключевые слова: хронический первичный туберкулез, дети, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, сопутствующая патология, детский церебральный паралич.

SPECIFIC FEATURES OF TUBERCULOSIS IN THE CHILD WITH CONCURRENT CONDITIONS

T. E. TYULKOVA¹, YU. P. CHUGAEV², T. N. VIDANOVA³

¹Ural Phthisiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Regional TB Dispensary, Tyumen, Russia

The clinical case demonstrated the intermittent course of primary tuberculosis caused by multiple drug resistant mycobacteria in 8 year old child with concurrent disorders of CNS and locomotor apparatus and living in the social institution of the closed type. The disease was detected in 2 years after the early period of primary tuberculous infection and administered preventive treatment by two anti-tuberculosis drugs. The disease was diagnosed during examination due to aspiration pneumonia with expressed clinical manifestations. Treatment of aspiration pneumonia and multiple drug resistant pulmonary tuberculosis was successfully completed.

Key words: chronic primary tuberculosis, children, multiple drug resistance, concurrent disorder, infantile cerebral paralysis.

Проблемы полиморбидности (множественности заболеваний у одного пациента) обсуждаются очень широко во взрослой практике [1]. Взаимовлияние заболеваний способно изменить клиническую картину течения, усложнить их диагностику, увеличить количество осложнений и их тяжесть, ухудшить качество жизни и прогноз выздоровления. У детей сопутствующая патология встречается значительно реже, но также негативно отражается на диагностическом процессе [2, 3, 5]. Клиническое наблюдение демонстрирует диагностические, терапевтические и клинические особенности течения туберкулеза у пациента с детским церебральным параличом (ДЦП), спастическим тетрапарезом, грубой деформацией позвоночника и грудной клетки.

Анамнез жизни: мальчик Р. с 6-летнего возраста жил в детском доме после смерти матери от острого нарушения мозгового кровообращения и бабушки от онкологического заболевания, морфологически верифицированного. Рос без отца. Родился от V беременности и первых родов (I-IV беременности заканчивались выкидышами). Беременность протекала на фоне хронической никотиновой интоксикации. В возрасте 11 месяцев консультирован у невролога по поводу резидуально-органического поражения центральной нервной системы, спастического тетрапареза, грубой умственной отсталости и деформации (винтовидной левосторонней) грудной клетки (индекс Гижицкой – 0,4). Лечение у невролога и ортопеда не проводилось. Профилактические прививки не проводились, за исключением вакцинации БЦЖ, завершившейся образованием поствакцинного знака величиной 2 мм. В возрасте 6 месяцев при поступлении в детское учреждение закрытого типа выявлен выраженный туберкулез чувствительности. Контакт с больными туберкулезом достоверно не установлен. Вероятно, ребенок инфицировался микобактериями туберкулеза (МБТ) дома, несмотря на ограниченный круг его общения из-за неврологического заболевания. В условиях детского учреждения закрытого типа проведена контролируемая превентивная химиотерапия 2 противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес.

В возрасте 8 лет ребенок остро заболел с подъемом температуры до 38,3°C и кашлем с трудным отхождением мокроты. Госпитализирован в стационар общего профиля, где определены низкое содержание гемоглобина (90 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз ($9,6 \times 10^9$) со сдвигом влево до палочкоядерных форм (17%). На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены мел-

коочаговые тени в верхних отделах обоих легких и участок инфильтрации в нижней доле правого легкого. Большую часть левого легкого перекрывала тень сердца. Учитывая, что ребенок в стационар поступил из социального учреждения закрытого типа, имея трудности с глотанием пищи из-за неврологического заболевания (ДЦП), заподозрена аспирационная пневмония нижней доли правого легкого и назначен в качестве этиотропной терапии меронем. Также высказывались мнения об остром абсцессе легкого. В обеих плевральных полостях присутствовал выпот, расцененный как трансудат вследствие сердечной недостаточности: низкое содержание белка в плевральной жидкости (1,35 г/л), измененная правограмма по ЭКГ, глухие сердечные тоны и тахикардия до 100 уд./мин, пастозность стоп.

На момент поступления ребенка в стационар состояние расценивалось как тяжелое за счет интоксикации и легочно-сердечной недостаточности. ЧСС – 100 в мин. ЧД – 28–30 в мин. При осмотре отмечены: кахексия и выраженная деформация грудной клетки, кариес; периферическая лимфоаденопатия; пастозность стоп. Аускультативно определялись в нижних отделах обоих легких влажные хрипы на вдохе и выдохе на фоне ослабленного дыхания. Выслушивались глухие тоны сердца. Край печени выступал на 1 см из-под края реберной дуги.

На следующий после госпитализации день проведена МСКТ: в правой плевральной полости – умеренное количество выпота. Нижняя доля левого легкого – в состоянии частичного ателектаза, верхняя доля компримирована, уменьшена в объеме. В верхушечном сегменте левого легкого – группа очагов, сливающихся в единый фокус размером 1,3–0,9 см, часть из них с обызвествлением. В правом легком на границе VI–IX сегментов в субплевральных отделах – крупный фокус инфильтрации размером 3,5–1,8–3,6 см с нечеткими контурами, неоднородной структуры без признаков распада (рис. 1). В верхней доле правого легкого выявлено множество мелких (до 0,3 см) очагов (рис. 2). На фоне проведенной комплексной терапии достигнут терапевтический эффект в виде рассасывания инфильтрата справа, но сохранялись субфебрильная температура и респираторный синдром в виде кашля, одышки в покое. Проведенная через 1 нед. от момента госпитализации фибробронхоскопия выявила деформацию бронхов нижней доли слева, в просвете которых отмечался слизисто-гнойный секрет. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа, проведенного при бронхоскопии, было скопление нейтрофилов, альвеолярных макрофагов, небольшое количество клеток бронхиального и плоского эпителия, примесь крови и слизи, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. По данным МСКТ в динамике, через 1 нед. от момента госпитализации, выявлены в верхней доле левого легкого очаги с обызвествлением, а в нижней доле – плотный инфильтрат, на фоне которого прослеживались сбли-



Рис. 1. МСКТ больного Р. (описание в тексте)

Fig. 1. MSCT of patient R. (described in the text)

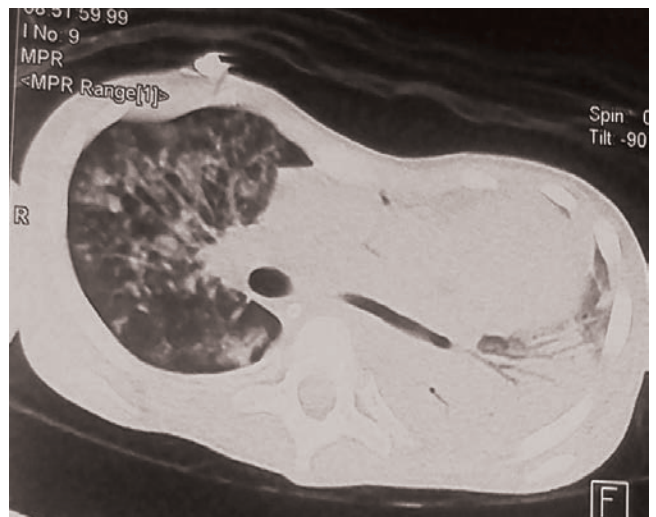


Рис. 2. МСКТ больного Р. (описание в тексте)

Fig. 2. MSCT of patient R. (described in the text)

женные бронхи, в VI, IX, X сегментах визуализировались полости деструкции до 13 мм. Средостение смещено влево, внутригрудные лимфоузлы не увеличены. В связи с сохраняющимися изменениями и появлением участков деструкции к лечению добавлен зивокс. При изучении белковых фракций крови отмечены гипоальбуминемия, диспротеинемия за счет увеличения фракции глобулинов α_1 , α_2 , γ и снижения β -фракции. При яркой клинической картине в общем анализе крови отсутствовали воспалительные изменения: СОЭ – 3 мм/ч, уровень лейкоцитов – $5,6 \times 10^9$ /л, лимфоцитоз – 42% и моноцитопения – 1%, сохранялся низкий уровень гемоглобина – 95 г/л. Общий белок оставался в пределах возрастной нормы – 75 г/л. Имело место увеличение щелочной фосфатазы (385 Ед) и γ -глутамил-транспептидазы (90 Ед).

Температура нормализовалась, кашель стал реже, но прогрессировали выявляемые лучевыми методами патологические изменения: УЗИ зафиксировало наличие свободной жидкости не только в плев-

ральной, но и в брюшной полости, т. е. полисерозит. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученной на 11-е сут лечения, при люминесцентной микроскопии выявлены единичные КУМ, молекулярно-генетическим методом на аппарате GeneXpert определена ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину. Это позднее подтверждено при культуральном тесте на лекарственную чувствительность, показавшем устойчивость МБТ к стрептомицину, изониазиду, рифампицину.

Выявленное бактериовыделение, рентгенологические изменения в левом легком, характерные для туберкулеза, позволили, наряду с пневмонией, диагностировать очаговый туберкулез верхних долей легких в фазе инфильтрации, МБТ(+), множественную лекарственную устойчивость, ателектаз нижней доли левого легкого за счет деформации грудной клетки, легочно-сердечную недостаточность. Комплексное лечение по IV режиму привело к абациллированию к 6-му мес. и формированию метатуберкулезного пневмосклероза, полости деструкции не определяются (рис. 3).

Выше отмечено, что за 2 года до настоящего заболевания у мальчика установлен ранний период первичной туберкулезной инфекции. Он был рентгенологически обследован, кроме грубой деформации грудной клетки и связанным с ней смещением органов средостения влево, иной патологии не обнаружено. Ребенок наблюдался в VIA группе диспансерного учета. После контролируемого приема изониазида (Н) 10 мг/кг, пиразинамида (З) 20 мг/кг с пиридоксином в течение 3 мес. отмечалось уменьшение туберкулиновой чувствительности с 15 до 6 мм, а проба с диаскинестом была отрицательной. Через 6 мес. наблюдения выявлены увеличение папулы на введение туберкулина до 12 мм (+6 мм) и появление положительной реакции на пробу с диаскинестом (14 мм). Через 12 мес. после взятия на учет у фтизиатра на обзорной рентгенограм-

ме патологических теней не обнаружено. Ребенку повторно назначали курс изониазида с пиразинамидом и пиридоксином на 3 мес. [3, 4], после чего размер папулы при пробе Манту составил 15 мм, а пробе с диаскинестом – 11 мм. Еще через 4 мес. ребенка сняли с диспансерного учета, расценив данные кожных проб как свидетельство инфицирования МБТ. Учитывая, что с момента последнего рентгенологического исследования прошло 4 мес., несмотря на усиление чувствительности на кожные иммунологические тесты, решено было лучевое обследование не повторять.

Представленный случай демонстрирует волнообразное течение первичного туберкулеза через 2 года после установления раннего периода первичной туберкулезной инфекции.

Заключение

Выявленные кальцинированные очаги в верхних отделах легких свидетельствовали о возникновении заболевания в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (2 года назад). Течение заболевания приняло волнообразный характер с развитием осложнений. Выполненная однократно линейная томограмма в декабре 2013 г. не позволила выявить начальные проявления заболевания. Ретроспективный пересмотр этой рентгенодокументации за 2012-2013 гг. не позволил достоверно утверждать наличие или отсутствие патологических образований за тенью сердца из-за отсутствия возможности полного осмотра гемиторакса за счет анатомических дефектов (деформации грудины и смещения сердца), а уточняющие методики (компьютерная томограмма) не выполнены.

Наличие у ребенка одновременно обызвествленных и активных с наличием деструкции и бактериовыделения очагов в паренхиме легкого следует интерпретировать как волнообразное течение первичного туберкулеза. Подобная ситуация встречается в детской практике, особенно при отягощенном преморбидном фоне. Возникшая аспирационная пневмония с яркой клиникой привела к госпитализации и дообследованию, которое установило диагноз туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Багишева Н. В., Мордык А. В., Руденко С. А. и др. Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет // Забайкальский мед. вестн. – 2015. – № 3. – С. 73-77.
- Романова М. А., Мордык А. В., Леонтьева Е. С. Возрастные особенности сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 1. – С. 39-43.
- Туберкулез у детей и подростков / Под ред. В. А. Аксеновой, учебное пособие. М: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 270 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.

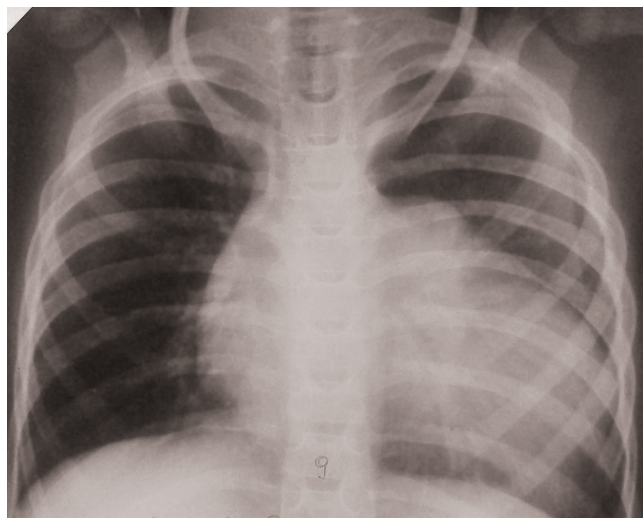


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма больного Р. (описание в тексте)

Fig. 3. Plain X-ray of patient R. (described in the text)

5. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1320-1330.

REFERENCES

1. Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. et al. Comparative aspects of the course of detected tuberculosis, alone and with concurrent COPD in the patients above 50 years old. *Zabaikalsky Med. Vestn.*, 2015, no. 3, pp. 73-77. (In Russ.)
2. Romanova M.A., Mordyk A.V., Leontieva E.S. Age specific features of concurrent conditions in the children suffering from tuberculosis. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2015, no. 1. pp. 39-43. (In Russ.)
3. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. [Tuberculosis in children and adolescents]. Ed. by V.A. Aksenova, manual. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 270 p.
4. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, POOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
5. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1320-1330.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

ФГБУ «УНИИФ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
620039, г. Екатеринбург, ул. XXII партсъезда, д. 50.
Тел./факс: 8 (343) 333-44-63.
E-mail: tulkova@uniif.ru

Чугаев Юрий Петрович

ГБОУ ВПО «УГМУ» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии.
г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 6.
Тел./факс: 8 (343) 333-44-59, 8 (343) 333-44-63.
E-mail: uniif@uniif.ru

Виданова Татьяна Николаевна

ГБУЗ ТО «ОПТД»,
заведующая отделением для лечения туберкулеза органов дыхания у детей, врач-фтизиатр.
625000, г. Тюмень, ул. Курортная, 2а.
Тел./факс: 8 (3452) 34-59-65, 8 (3452) 43-35-89.

Поступила 11.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Tatyana E. Tyulkova

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
Russian Ministry of Health,
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, 620039.
Phone/Fax: +7 (343) 333-44-63.
E-mail: tulkova@uniif.ru

Yury P. Chugaev,

Ural State Medical University, Russian Ministry of Health,
Professor of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery
Department.
6, Repina St., Yekaterinburg.
Phone/Fax: +7 (343) 333-44-59; +7 (343) 333-44-63.
E-mail: uniif@uniif.ru

Tatyana N. Vidanova

Regional TB Dispensary,
Head of Department for Treatment of Respiratory Tuberculosis
in Children, TB Doctor
2a Kurortnaya St., Tyumen, 625000.
Phone/Fax: +7 (3452) 34-59-65; +7 (3452) 43-35-89.

Submitted on 11.04.2016

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Эдвансд Групп
Группа компаний «Эдвансд»:
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.2, этаж 3
Тел: +7 495 915 84 26
e-mail: info@atcl.ru
www.atcl.ru



ФТИЗАМАКС

ИЗОНИАЗИД, ПИРАЗИНАМИД, РИФАМПИЦИН

Лекарственная форма: Диспергируемые таблетки

Состав:

Изониазид + Пиразинамид + Рифампицин

150мг + 375мг + 150мг

Диспергируемые таблетки, № 84.

Фармакологические свойства:

Препарат Фтиземакс представляет собой комбинированный противотуберкулезный препарат, содержащий фиксированные количества изониазида, пиразинамида и рифампицина, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях её развития. Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности микобактерий туберкулеза.

Показания к применению: туберкулез (любой локализации в первый период интенсивного лечения).

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Легочно-сердечная недостаточность II-III степени.
- Нарушения функции печени.
- Острые заболевания печени, желтуха, острый гепатит.
- Нарушения функции почек.
- Подагра, гиперурикемия.
- Пурпура.
- Фенилкетонурия.
- Беременность (I триместр).
- Период лактации.
- Дети с массой тела меньше 7 кг.

С осторожностью назначают:

- При беременности.
- Лицам пожилого возраста.
- При хроническом алкоголизме и психозе.

Способ применения и дозы:

Принимается внутрь за 1-2 ч до еды обычно один раз в сутки в дозе в зависимости от массы тела и возраста больного.

Необходимое количество таблеток препарата Фтиземакс (по указанию врача) растворяют в одном стакане кипяченной воды комнатной температуры непосредственно перед приемом. Перед употреблением взбалтывают.

Суточную дозу препарата и длительность лечения устанавливает только врач.

Дозу препарата рассчитывают по рифампицину:

Взрослым с массой тела, менее 50 кг-450 мг в сутки, 50 кг и более – 600 мг в сутки.

Детям – 10-15 мг/кг в сутки, максимальная суточная доза- 450 мг.

Возможно применение препарата в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата:

Побочные эффекты при лечении препаратом Фтиземакс определяются входящими в его состав активными веществами.

Форма выпуска:

28 таблеток в блистере, 3 или 24 блистера в пачке.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения:

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

**Инновационная
лекарственная форма**

Оптимальная комбинация

Хорошая эффективность

Комфортное лечение

**Международный
стандарт качества**

Рекомендации сателлитного симпозиума III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» [25-27 марта 2015 года] Целесообразно применение Фтиземакса, как для лечения локальных форм туберкулеза, так и для профилактики заболевания.

ТУБЕРКУЛЕЗ И ОБМЕН ЛИПИДОВ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Обзор включает 3 раздела. В первом разделе приведены современные представления о путях транспорта липидов в организме человека, о структурных и функциональных особенностях различных классов липопротеинов и об их роли в реализации адаптивных и патологических процессов. Второй раздел включает современные данные о роли холестерина и в меньшей степени других липидов в персистенции и репликации микобактерий туберкулеза в организме человека. В третьем разделе представлена панорама разноплановых исследований обмена липидов при туберкулезе у человека и экспериментальных животных, проводимых во второй половине XX в.

Ключевые слова: туберкулез, липидный обмен, холестерин, триглицериды, липопротеины.

TUBERCULOSIS AND LIPID EXCHANGE

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The review includes 3 parts. The first part describes the current understanding of the ways of lipid transportation in the human body, structural and functional specific features of various classes of lipoproteins and their role in the adaptation and pathology development. The second part includes the current data about the role of cholesterol and other lipids to the less degree in persistence and replication of tuberculous mycobacteria in the human body. The third part presents the view of various studies of lipid metabolism in case tuberculosis in humans and guinea pigs, conducted in the second half of the 20th cent.

Key words: tuberculosis, lipid metabolism, cholesterol, triglycerides, lipoproteins.

Сокращения: АОЗ – антиоксидантная защита; апо А-1 – аполипопротеин А-1; апо В-100 – аполипопротеин В-100; апо Е – аполипопротеин Е; АФК – активированные формы кислорода; ЖК – жирные кислоты; ЛП – липопротеины; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛТ – лейкотриены; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; МБТ – микобактерии туберкулеза; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; ОЛ – общие липиды; ПГ – простагландины; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РИА – реактивные интермедиаты азота; РОФ – реактанты острой фазы воспаления; ССВО – синдром системного воспалительного ответа; СФ – сфингомиелин; ТГ – триглицериды; Тх – тромбосан; FA_2 – фосфолипаза A_2 ; ФЛ – фосфолипиды; ФХ – фосфатидилхолин; ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ЭФ – фосфатидилэтаноламин; ЭХС – эфиры холестерина; NO – оксид азота; SAA – сывороточный амилоидный белок А; α -ЛП – α -липопротеины; β -ЛП – β -липопротеины.

Некоторые аспекты физиологии липидного обмена

Липиды – это ЖК и все соединения, содержащие ЖК (ТГ, ФЛ, ЭХС). Свободный ХС (одноатомный спирт) не содержит ЖК, но легко вступает с ними в реакции эстерификации и обладает близкими для всей группы липидов физико-химическими

свойствами. Липиды делятся на полярные (ФЛ, ХС, диглицериды) и неполярные (ТГ, ЭХС). Те и другие в разной степени гидрофобны (больше – неполярные) и транспортируются в крови в составе ЛП.

В состав ЛП входят ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, переносчиками липидов (преимущественно ТГ) из кишечника к печени являются ХМ. Каждая частица ЛП содержит одну молекулу белка (апо-белок) и переменное количество липидов, которые она способна присоединять и отдавать (белок является неотъемлемой частью молекулы ЛП). Для каждого вида ЛП характерен свой, формирующий ее апо-белок. Для ЛПВП это апо А-1, для ЛПНП – апо В-100, для ЛПОНП – апо В-100 и апо Е, для ХМ – апо В-48 и апо А-1. Апо-белки А-1, В-100, В-48 связывают липиды, а апо-Е – векторный белок, который образует комплексный лиганд с апо В-100 (апо Е/апо В-100), связываемый рецепторами инсулинзависимых клеток [7, 19].

Апо А-1 связывает только полярные липиды (ФЛ, ХС, диглицериды), апо В-100 связывает все варианты липидов. Акцептором НЭЖК, высвобождаемых в кровь при внутрисосудистом липолизе ТГ, транспортируемых в составе перегруженных липидами ЛПОНП, является альбумин. Липолиз ТГ реализуется под влиянием ЛПЛ, синтезируемой и высвобождаемой в кровь сосудистым эндотелием [23].

ХМ, формирующиеся в энтероцитах кишечника, связывают при посредстве синтезируемых там же апо-белков В-48 и А-1 преимущественно ТГ, но также поступающий с пищей ХС, и транспортируют их в гепатоциты, где из них образуются ЛПОНП. Последние служат основными транспортерами

ТГ, содержащих насыщенную (пальмитиновую) и мононенасыщенную (олеиновую) ЖК – главные энергетические субстраты для инсулинзависимых клеток (миоциты, кардиомиоциты, адипоциты). Эти клетки поглощают ЛПОНП посредством апо Е/апо В-100-рецепторного эндоцитоза. В норме ЛПОНП циркулируют в крови только в период постприандиальной гиперлипемии [20] и служат источником энергетических ресурсов преимущественно для адипоцитов. Другие инсулинзависимые клетки обеспечиваются энергетическим материалом за счет ЛПНП при посредстве апо В-100-рецепторного эндоцитоза [21].

Если в миоцитах и кардиомиоцитах ТГ, доставляемые к ним в составе ЛПНП, используются как источник энергии для жизнеобеспечения (через процесс β -окисления в митохондриях с конечным итогом в виде синтеза АТФ), то в адипоцитах при поступлении в них ТГ, доставляемых преимущественно в составе ЛПОНП, под влиянием инсулина тормозится процесс липолиза и β -окисления ЖК и происходит запасание энергетических ресурсов организма – ТГ в виде жировых капель в протоплазме адипоцитов. В этих жировых каплях осуществляется также синтез ЖК и ТГ *de novo* из ацетата – продукта окисления глюкозы – и локально синтезируется ХС [22]. Инсулин индуцирует выставление на поверхность всех инсулинзависимых клеток глюкозных транспортеров 4, служащих рецепторами для связывания глюкозы с ее последующим окислением в митохондриях и наработкой АТФ. Таким образом инсулин способствует сохранению и накоплению в организме энергии в специализированном жировом депо [11, 18, 25].

Диеновые и триеновые эссенциальные ЖК (линолевая и линоленовая), поступающие в организм только с пищей (в отличие от насыщенных и моноеновых, синтезируемых в организме из ацетата), транспортируются также в составе ТГ, но используются клетками в качестве пластического материала при синтезе ФЛ (преимущественно ФХ), являющихся главным компонентом клеточных мембран. Поступление этих ЖК в клетку не является рецепторно-опосредованным процессом, а происходит пассивно как результат переэтерификации между мембранными ФЛ и входящими с ними в контакт ТГ [24].

Полиненасыщенные эссенциальные ЖК, поступающие в организм с растительной пищей и рыбными продуктами, не образуют эфирных связей с глицерином, этерифицируются только с ХС и в составе образующихся при этом ЭХС доставляются в клетки, где используются при синтезе ПГ, ЛТ и Тх [10, 21, 24].

Пути поступления в клетки липидов, транспортируемых в составе различных ЛП, принципиально различны, поскольку опосредуются специфичными для апо-белков каждого вида ЛП поверхностными рецепторами, обеспечивая апо В-100-, апо Е/апо В-100- и апо А-1-рецептор-

ный эндоцитоз [20]. При этом ЛПНП и ЛПОНП, принципиально являясь транспортерами одного и того же энергетического субстрата (пальмитиновые и олеиновые ТГ), представляют собой две самостоятельные функциональные системы: ЛПОНП обеспечивают накопление энергии в адипоцитах, ЛПНП – энергетическое обеспечение работающих клеток организма [18].

Полиненасыщенные ЖК (в том числе арахидоновая и эйкозапентаеновая) в силу своей длинноцепочечной структуры и большого количества двойных связей не вступают в реакцию этерификации с трехатомным спиртом глицерином и не входят в состав ТГ. Они способны встраиваться в ФЛ в положении *sn*-2, но главным образом этерифицируются с ХС, образуя ЭХС, и в такой форме транспортируются в организме в составе ЛП. Таким образом, ХС служит для полиненасыщенных ЖК упаковочным материалом [21].

ХС необходим для формирования всех классов ЛП, поскольку центральное липидное ядро в них составляют полностью гидрофобные неполярные ТГ, стабилизируемые в водной среде тонким монослоем – пленкой из полярных липидов, относительно гидрофильных (ФЛ и неэтерифицированный ХС). Соотношение ФЛ/ХС в этом монослое может варьировать от 10 : 4 до 10 : 8. При этом чем выше данное соотношение, тем устойчивее в водной среде молекула ЛП. Обычно соотношение ФЛ/ХС в монослое, покрывающем поверхность частиц ЛП, примерно аналогично таковому в наружном монослое клеточных мембран [20, 21].

ХС, используемый для стабилизации частиц ЛП, синтезируется в печени (где эти частицы формируются). Интенсивность его печеночного синтеза прямо связана с уровнем липемии, который в значительной мере зависит от количества жиров и углеводов в пище. Помимо пищевого жира, значительным источником ТГ в организме может стать их синтез в адипоцитах *de novo* из ацетата, образующегося в процессе окисления глюкозы. Индуктором этого процесса, как уже указывалось, является инсулин [20, 25].

По отношению к ХС ЛП не выполняют целенаправленной транспортной функции доставки к клеткам, поскольку все клетки организма способны синтезировать ХС в пределах своих потребностей и в поступлении его не нуждаются. ХС синтезируется в клетках как компонент их мембран, в которых соотношение ФЛ/ХС определяет состояние их проницаемости и микровязкости. Клетки нуждаются не в поступлении, а, напротив, в удалении синтезированного в них и отработанного ХС, а также ХС, поглощенного в виде ЭХС при рецепторно-обусловленном эндоцитозе.

ЛПНП и ЛПОНП. После внутриклеточного гидролиза ЭХС клетки используют высвобождаемые ЖК, но должны избавиться от балласта в виде ХС, который они выбрасывают во внешнюю среду.

Функцию эвакуации выполняют ЛПВП, в которых апо А-1 во взаимодействии с ФЛ связывает свободный ХС и транспортирует его в печень как исходный материал для синтеза желчных кислот и в эндокринные органы, где он используется при синтезе стероидных гормонов [17]. Таким образом, ХС в составе ЛПНП и ЛПОНП – это ХС, находящийся на пути в клетки, а ХС в составе ЛПВП – уже «отработанный» и элиминированный из клеток. Емкость ЛПВП, способных отвезти ХС от клеток, определяется синтезом апо А-1, который относится к негативным РОФ. Соответственно, имеются данные, что ХС-ЛПВП находится в обратной корреляционной зависимости с показателями РОФ [27]. ЛПВП выполняют в организме антиатерогенную функцию путем реверсного транспорта ХС из стенок сосудов. Эндотелиальные клетки экспрессируют рецепторы к апо А-1 и ЛПВП. Эти рецепторы обеспечивают интернализацию и трансцитоз ЛПВП и служат транслятором сигналов, индуцирующих в клетках эндотелия синтез NO и простагличина и выход ХС из клеток. ЛПВП играют важную (ключевую) роль в сохранении функции эндотелия и защите его морфологической целостности, поскольку через свои специфические рецепторы передают сигналы противовоспалительной, антиоксидантной, антипролиферативной и антиапоптотической направленности. Степень реализации этих защитных эффектов прямо связана с выходом из клеток ХС [27, 42].

Роль липидов в персистенции и репликации МБТ в организме хозяина

В течение последних 10-15 лет возродился интерес к роли липидов в судьбе МБТ и формировании туберкулезных изменений в легких у экспериментальных животных и человека. Этот вопрос ввиду липидной природы оболочки МБТ привлекал большое внимание в доантибактериальный период. В то время в результате серьезных исследований с использованием морфологических, гистохимических и биохимических методов было установлено, что в очаге туберкулезного воспаления происходит разрушение тканевого липопротеидного комплекса. При этом белок денатурируется, а ФЛ распадаются и высвобождается фосфорная кислота частично уносится с током крови, частично образует фосфорнокислый кальций, пропитывающий некротизированный субстрат, в котором остается ХС. Высвобождаемые из ФЛ ЖК образуют с ним ЭХС и эстерифицируются с глицерином, образуя ТГ. Таким образом, очаг творожистого некроза формируется ХС, его эфирами и ТГ, пропитанными солями кальция [1, 15].

С появлением антибактериальной терапии интерес к этим исследованиям, казалось, утратил актуальность. Однако в последние годы в связи с возникновением фактора МЛУ и ШЛУ МБТ, резко ограничившего эффективность специфического

лечения, вопрос о механизмах взаимоотношений МБТ с антимикробными системами организма хозяина вновь стал привлекать большое внимание, в частности как путь поиска подходов к возможности создания принципиально новых лекарственных препаратов. При этом участие липидов в эволюции туберкулезного очага вновь оказалось в центре внимания.

Установлено, что при попадании МБТ в организм человека первоначальный иммунный ответ после распознавания патогена toll-рецепторами реализуется как фагоцитоз МБТ макрофагами с мобилизацией в последних таких первичных антимикробных механизмов, как «взрывное образование» АФК и РИА, способных обеспечить киллинг МБТ. В свою очередь, МБТ генерируют и высвобождают в свое микроокружение (т. е. внутриклеточную среду) комплекс ферментов, под влиянием которых запускается начальный этап деградации присутствующего в клетке ХС. Продукты деградации ХС оказывают подавляющее действие на выработку АФК и РИА и таким образом ослабляют бактерицидную активность макрофагов [30].

Влияние фагоцитированных МБТ на метаболический и функциональный статус макрофагов хозяина осуществляется через липид-чувствительные ядерные рецепторы макрофагов, являющиеся сенсорами для миколовых (жирных) кислот, которыми богата клеточная оболочка МБТ. Липид-чувствительные ядерные рецепторы макрофагов участвуют в дифференцировке и липидном метаболизме клеток врожденного иммунитета, к которым относятся макрофаги. При посредничестве этих рецепторов в макрофагах активируется продукция АФК и РИА, происходит биогенез фаголизосом, модулируется гибель фагоцитов через апоптоз и аутофагию, стимулируется дифференцировка в пенные клетки. Пенные клетки – оптимальная среда для персистенции и репликации МБТ, протоплазма их содержит в виде капель большое количество липидов (ХС, ЭХС, ТГ), служащих нутриентами для МБТ в качестве источника углерода и энергообеспечения. Липиды пенных клеток синтезируются в последних *de novo* и поступают извне в процессе поглощения макрофагами окисленных ЛПНП при посредстве поверхностных scavenger – рецепторов, экспрессию которых индуцируют МБТ. В ходе развития локального туберкулезного процесса определяющая роль принадлежит возросшему поглощению инфицированными макрофагами ЛПНП при одновременном биогенезе в них липидов *de novo*. Далее происходят трансформация макрофагов в пенные клетки, окисление в них липидов и последующая массивная гибель пенных клеток с формированием творожистого некроза (казеоза), основным компонентом которого становятся напавшие клетки липиды [32].

Состояние липидного обмена у больных туберкулезом с давних времен рассматривали как важный

компонент иммунобиологического состояния организма, хотя оценка характера этих связей с течением времени претерпела кардинальные изменения. Сегодня подавляющее большинство исследователей рассматривают ХС в биологических средах организма хозяина как фактор, способствующий персистенции и репликации МБТ. В эксперименте на мышах было показано, что экспериментальная гиперхолестеринемия снижала у животных первичный адаптивный иммунный ответ по отношению к МБТ. В условиях заражения это проявлялось разлитым воспалением, множественными участками некроза в тканях, бурным размножением бактериальной популяции и сокращением сроков выживания животных. Авторы полагают, что при экспериментальной инфекции ХС в среде обитания МБТ использовался в качестве нутриента [34].

Аналогичные данные получили в эксперименте на морских свинках, у которых высокое содержание ХС в рационе сопровождалось значительным увеличением бактериальной популяции в легких инфицированных МБТ животных [37].

ХС, присутствующий в качестве структурного компонента в клеточных мембранах хозяина, участвует в проникновении МБТ в клетку. В самой клетке МБТ поглощают ХС из микроокружения, разрушают его и используют образующиеся метаболиты в качестве источника углерода и энергообеспечения. Продукты метаболизма ХС участвуют в формировании липидного фактора вирулентности МБТ. Метаболизм ХС особенно важен для МБТ в латентную фазу инфекции. Ввиду уже доказанной важной роли ХС в жизненном цикле МБТ высказываются предположения, что изученные этапы внутриклеточной деградации ХС в МБТ могут быть использованы в качестве мишеней при создании принципиально новых лекарственных препаратов для борьбы с МЛУ и ШЛУ МБТ [37].

Тезис о том, что в процессе инфекции МБТ импортируют и метаболизируют ХС хозяина, поддерживается рядом исследователей. Возможность длительного персистирования МБТ связана именно с их способностью использовать доступные нутриенты из организма хозяина. Прежде всего это касается липидов, содержание которых в туберкулезной грануле (пенистых клетках) очень высоко, а в казеозе составляет основную часть его субстрата. Использование липидов туберкулезной гранулемы, в частности казеоза, обеспечивается в МБТ посредством специализированных метаболических путей, причем среди всех липидов доминирующее значение для персистирования МБТ имеет именно ХС [41, 43].

В последние годы по поводу взаимоотношений липидного обмена в организме хозяина и МБТ сложилась четкая концепция. Суть ее сводится к тому, что внедрение МБТ нарушает внутреннюю среду участвующих в построении гранулемы макрофагов, в них возникает дисрегуляция процессов синтеза,

поглощения и секвестрации липидов, в результате чего содержание липидов в туберкулезной грануле намного превышает таковое в интактной легочной ткани. Макрофаги, в которых происходит накопление липидов, трансформируются в пенистые клетки, что становится результатом дисбаланса между поглощением и выбросом ЛПНП с участием разных рецепторных механизмов. При этом ХС, высвобождаемый в макрофагах из ЛПНП, используется МБТ как источник углерода и энергии, что обеспечивает их персистенцию в латентную фазу инфекции. Имеются данные, что метаболизм липидов в МБТ – решающий фактор в формировании их вирулентности. При активизации инфекции перегруженные липидами клетки гибнут, содержащиеся в них липиды превращаются в казеоз, последний разжижается, нарушается целостность клеточных структур и происходит распространение инфекции [44]. Установлено, что при выраженном дисбалансе в системе ПОЛ – АОЗ в организме хозяина образуется избыток окисленных ЛПНП, которые оказывают наиболее выраженный усиливающий эффект на персистенцию МБТ в макрофагах [35].

Исследование казеоза обнаружило в нем непропорционально высокий процент содержания белков, вовлеченных в метаболизм липидов (адипофилин, ацил-КоА-синтетаза, сапозин С), а также ХС, ЭХС и ТГ. Упомянутые белки играют ключевую роль во внутриклеточном процессинге и секвестрации липидов. Они необходимы для образования липидных капель в пенистых клетках, стимулируют синтез длинноцепочечных ЖК, их инкорпорацию в ТГ и ингибируют их β -окисление. Накопление этих белков сочетается с секвестрацией липидов и образованием пенистых клеток. Индуктором этого процесса является липид клеточной стенки МБТ – трехалоза-димиколат. Последняя служит непосредственным пусковым фактором для формирования туберкулезной гранулемы [29].

Поглощение ХС инфицированными макрофагами осуществляется в составе ЛПНП. Противоположную функцию – реверсный транспорт ХС с отвозом его в печень и эндокринные органы – осуществляют ЛПВП, уровень которых при ССВО любой природы принципиально снижается как результат редуцированного синтеза апо А-1. В этих условиях апо А-1 в составе ЛПВП замещает острофазный протеин SAA. В результате этой замены транспортные для ХС функции ЛПВП также изменяются, хотя в литературе нет четкого мнения о позитивной либо негативной роли замены белкового носителя [33]. Возможно, это просто компенсаторная реакция, эффективность которой до сих пор не оценивали.

Многочисленные данные о стимулирующей роли ХС в персистенции и репликации МБТ привели к мысли о возможности использовать статины в качестве специфического средства борьбы с туберкулезной инфекцией. Эксперименты были проведены на мышах *in vivo* и *in vitro*. Исходный

посыл заключался в том, что угнетение синтеза ХС в макрофагах хозяина снижает резерв главного нутриента для внедрившихся в клетки МБТ, а подавление синтеза ХС в клеточной стенке самих МБТ повышает ее проницаемость для лекарственных препаратов (в проведенном эксперименте – для рифампицина). В данном эксперименте использовали аторвастатин и симвастатин. В экспериментах *in vitro* оба статина обнаруживали бактерицидный эффект, а *in vivo* значительно повышали лечебный эффект рифампицина. Авторы пришли к заключению о целесообразности использования статинов в комплексной химиотерапии туберкулеза [31].

Состояние липидного обмена у больных туберкулезом легких

Состояние липидного обмена при туберкулезе легких издавна привлекало к себе внимание. В первой половине XX в. (доантибактериальный период) предполагалось, что кислотоустойчивая оболочка МБТ в условиях макроорганизма может быть разрушена посредством липолитического механизма [12, 14, 28, 39, 40], а сами липиды и особенно липоиды (ФЛ, ХС) являются важными факторами в процессах иммунобиологической защиты организма от туберкулезной инфекции [8, 13, 26, 36]. С появлением специфической антибактериальной терапии изменилось само течение туберкулезного процесса, возник позитивный патоморфоз, остропрогрессирующее течение туберкулеза (скоротечная чахотка) сменилось длительным, относительно благоприятным волнообразным течением с изменением иммунобиологического фона организма. Одновременно совершенствовалась лабораторная техника, позволившая, с одной стороны, на новом, более высоком уровне осознать суть метаболических процессов (в том числе процессов липидного обмена), протекающих в организме человека в условиях нормы и патологии, а с другой – понять механизмы персистирования и гибели МБТ в организме больного.

Состоянию липидного обмена у больных туберкулезом легких на протяжении 60–90-х годов прошлого века в нашей стране было посвящено 7 фундаментальных работ, выводы которых последовательно усложнялись вместе с достижениями теоретической биохимии и лабораторной техники.

Первым исследованием в этом ряду была работа Г. О. Каминской (1965) [5], в которой, наряду с традиционными показателями (ОЛ, ХС, ФЛ, липолитическая активность сыворотки), впервые во фтизиатрии были исследованы ЛПЛ при помощи только появившегося тогда метода электрофореза на бумаге. Метод давал возможность вычленив α -ЛП (по сегодняшней номенклатуре – ЛПВП) и β -ЛП (ЛПНП + ЛПОНП). В отличие от работ предыдущего периода, в этой работе было установлено, что при прогрессирующем течении туберкулеза в организме страдает не воспроизводство ХС,

а синтез ФЛ с патологическим снижением отношения ФЛ/ХС, отражающим падение биологической активности и устойчивости липидов в водной среде и косвенно – аналогичные изменения в структуре клеточных мембран. Во взаимосвязи со снижением показателя ФЛ/ХС находилось изменение соотношений между фракциями ЛП с тенденцией к относительному снижению α -ЛП, богатых ФЛ, и росту β -ЛП, нагруженных в большей степени ХС. Изменения эти обнаруживали связь с гипофункцией коры надпочечников, выявлялись преимущественно при длительном течении заболевания и нивелировались в условиях хирургического стресса или при гормонотерапии кортикостероидами. Всем этим сдвигам сопутствовало значительное снижение неспецифической липолитической активности сыворотки крови.

Следующее развернутое исследование липидного обмена у больных туберкулезом легких появилось спустя 5 лет (Г. Д. Гридина, 1970) [2]. В данной работе был значительно расширен спектр изучавшихся показателей как за счет непосредственно компонентов обмена липидов, так и маркеров, характеризующих влияние отдельных гормонов и состояние печени. Среди компонентов липидного обмена в спектр изученных показателей вошло не только относительное (процентное), но и абсолютное (количественное) содержание β -ЛП, концентрация НЭЖК, абсолютные значения свободного и эстерифицированного ХС и активность сывороточной ЛПЛ, кофактором которой является гепарин. Среди гормональных факторов учитывали уровни кортикостерона и катехоламинов. Как и в предыдущем исследовании, в данной работе установлено, что сдвиги в показателях липидного обмена у больных туберкулезом легких неоднозначны и зависимы от фазы процесса. Наиболее частым вариантом дислипидемии явился абсолютный рост уровня β -ЛП, сочетающийся с нарастанием концентраций общего и свободного ХС и ФЛ при снижении НЭЖК. Изменения эти четко коррелировали с уменьшением активности ЛПЛ и концентрации плазменного гепарина, но лишь частично нивелировались при внутривенной инфузии гепарина. Таким образом, одну из центральных позиций в нарушениях липидного обмена у больных туберкулезом легких автор приписывала снижению специфической липолитической активности сыворотки крови (ЛПЛ) при одновременном абсолютном и относительном нарастании перегруженных гидрофобными липидами и менее устойчивых в водной среде β -ЛП. Отчетливое влияние на развитие дислипидемии у больных туберкулезом легких оказывали дисгормональные нарушения и патология печени любой природы.

Выполненная в 1977 г. работа Л. И. Коломенской [9] была посвящена преимущественно роли сопутствующей патологии печени в возникновении патологических сдвигов со стороны липидного обмена у больных туберкулезом легких. В данной работе

были подтверждены установленные ранее факты о существенном снижении у больных туберкулезом циркулирующих ФЛ при относительно стабильном уровне общего ХС и о зависимости соотношений α -ЛП и β -ЛП от глюкокортикоидной функции надпочечников. Вместе с тем, в отличие от данных Г. Д. Гридиной, в данной работе в качестве характерного явления у больных туберкулезом легких (без самостоятельной сопутствующей патологии печени) отмечалось снижение абсолютного количественного содержания β -ЛП. В качестве характерного сдвига у больных туберкулезом легких автор отметила резкое снижение степени эстерификации ХС, что вместе с уменьшением соотношения ФЛ/ХС является негативным (атерогенным) фактором в течении процессов липидного обмена. Сопоставляя данные сравнительного исследования, проведенного одновременно у больных туберкулезом легких с наличием и отсутствием самостоятельной сопутствующей патологии печени, автор пришла к основному выводу, что даже при отсутствии самостоятельной (нозологической) сопутствующей патологии печени возникновение неблагоприятных сдвигов со стороны липидного обмена у больных туберкулезом легких обусловлено нарушениями состояния печени, носящими реактивный характер в условиях специфической интоксикации и активного воспаления. Присоединение самостоятельной патологии печени эти сдвиги усугубляет и придает им устойчивый характер.

Спустя еще 5 лет, в 1982 г., Г. Л. Гуревичем [4] было проведено исследование, отличавшееся от всех предыдущих более продвинутой методическим уровнем с использованием тонкослойной хроматографии на силикагеле, газофазной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле и потенциометрического титрования с охватом очень большого количества параметров, включая спектр НЭЖК, фракций эфиров ХС и ФЛ, фракционный состав ЛП, общую липолитическую активность сыворотки и активность ЛПЛ. По данным автора, для всех больных впервые выявленным туберкулезом легких характерными оказались гипертриглицеридемия, снижение липолитической активности сыворотки, нарушение фракционного состава ЛП с относительным снижением α -ЛП и ростом пре- β -ЛП (ЛПОНП), снижение уровня линолевой (диеновой) ЖК при росте насыщенной (пальмитиновой) и моноеновой (олеиновой) ЖК. При остром экссудативном характере процесса к этим общим сдвигам добавлялись выраженное угнетение активности ЛПЛ, снижение уровней ЭХС, ФЛ и ганглиозидов. Автором в условиях клиники было показано благоприятное влияние гепаринотерапии на все нарушенные параметры липидного обмена и прежде всего на исходно сниженную активность ЛПЛ, значения которой рекомендовалось использовать в качестве критерия при решении вопроса о целесообразности назначения гепарина.

Характер изменений липидного обмена, выявленных во всех вышеупомянутых работах, не соответствовал сложившимся ранее представлениям о тормозящем влиянии туберкулеза на развитие атеросклероза. Напротив, перераспределение фракций ЛП в сторону преобладания атерогенных β -ЛП, снижение уровня ФЛ и соотношения ФЛ/ХС, угнетение эстерификации ХС – скорее все эти сдвиги могли создавать предпосылки для развития и прогрессирования атеросклероза. Поэтому естественным стало проведение в 1988 г. исследования М. С. Грозовской «Биохимические факторы атерогенеза при сочетании атеросклероза и туберкулеза» [3]. Работа носила экспериментальный характер и была выполнена на кроликах, разделенных на группы, с моделированием липоидоза, туберкулеза и сочетанной патологии. На этапах развития каждого из вариантов патологии в сыворотке крови определяли ОЛ, общий, свободный и эфирносвязанный ХС, общие ФЛ и их фракционный состав, ТГ, атерогенные (апо-В) и антиатерогенные (апо-А) ЛП, свободный и эфирносвязанный ХС в составе тех и других. Широко использовали метод тонкослойной хроматографии. Одновременно предметом исследования являлись показатели системы ПОЛ – АОЗ и гормональный профиль организма.

Обнаружили, что развитие липоидоза и туберкулеза у кроликов сопровождалось по существу однотипными изменениями, которые достигали максимума при сочетанной патологии. Сводились они к нарастанию общего ХС в крови с перераспределением его между фракциями ЛП: долевого снижению α -ХС в общем пуле ХС и нарастанию ХС в атерогенных ЛП при значительном нарастании холестерина коэфффициента атерогенности (ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП). В отличие от липоидоза (атеросклероза), ХС в ЛПНП при туберкулезе был представлен в основном не эстерифицированной, а свободной фракцией, что, очевидно, было следствием угнетения эстерификации ХС при туберкулезной инфекции. То обстоятельство, что атерогенные сдвиги липидного обмена при сочетанной патологии количественно превышали таковые при изолированном липоидозе, свидетельствовало, что туберкулез не только не препятствует развитию атеросклероза, но усугубляет его проявления. Как и в работах, выполненных на клиническом материале, было установлено, что сдвиги в состоянии липидного обмена при экспериментальном туберкулезе развиваются на фоне полигормональных нарушений, захватывающих гипофизарно-надпочечниковую систему, систему тиреоидных гормонов, соматотропин и инсулин, а также декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ.

Основные идеи данного, в известной мере поискового, исследования были широко развернуты в докторской диссертации В. С. Камышниковой «Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии» (1990) [6]. Работа была

выполнена на большом экспериментальном и клиническом материале. В эксперименте на кроликах моделировали липоидоз, туберкулез, неспецифическую пневмонию и сочетание двух последних вариантов патологии с липоидозом. Клинический раздел работы охватывал очень большой массив пациентов с впервые выявленным и хроническим туберкулезом органов дыхания, пневмонией, разными вариантами бронхитов и саркоидозом. В круг исследованных параметров входили фракционный состав ЛП, изученный с помощью метода диск-электрофореза в ПААГ, что позволило внутри группы α -ЛП выделить 3 подфракции; общий, свободный и эстерифицированный ХС; общие ФЛ и их фракционный состав; ТГ и ОЛ. Объектами исследования, помимо плазмы крови, служили эритроциты, легочный сурфактант, ткани печени и селезенки, стенка аорты. Параллельно изучали гормональный профиль организма и состояние системы ПОЛ – АОЗ.

Принципиально данные, полученные в этом очень объемном исследовании, повторяли результаты предыдущих работ. Установлено взаимно потенцирующее влияние липоидоза и воспалительных процессов в бронхолегочной системе (как туберкулезной, так и неспецифической природы). В эксперименте на кроликах показано, что при сочетании туберкулеза и неспецифических воспалительных процессов с липоидозом более значительно изменяется фракционный состав ЛП в виде снижения антиатерогенных α -(апо-А)-ЛП (особенно ЛПВП₂) и нарастания процентного содержания атерогенных апоВ-ЛП (ЛПНП и ЛПОНП). Изменяются соотношения во фракционном составе ХС в виде снижения ЭХС при нарастании свободного ХС. При этом снижается загруженность холестерином ЛПВП и нарастает его содержание в ЛПНП. Изменениям этим сопутствовало патологическое нарастание соотношения ХС/ФЛ как за счет роста первого, так и снижения вторых, а в составе ФЛ эритроцитарных мембран начинали преобладать трудно окисляемые, с высокой степенью насыщенности варианты (лизолецитин, сфингомиелин) за счет уменьшения легко окисляемых ФЛ (кефалинов). Сдвиги эти обнаруживали взаимосвязь с декомпенсацией в системе ПОЛ – АОЗ.

Изменения липидного обмена у больных туберкулезом (и со всеми вариантами неспецифической воспалительной патологии легких) повторяли изменения, выявленные в эксперименте. У пациентов всех категорий обнаружили атерогенные сдвиги в липопротеиновом спектре плазмы крови в виде снижения ЛПВП (за счет ЛПВП₂) при увеличении ЛПОНП (и отсутствии изменений со стороны ЛПНП). Этому сопутствовали нарушения распределения во всех фракциях общего, свободного и эфирносвязанного ХС вследствие подавления его эстерификации. Все эти сдвиги у больных людей (как и у экспериментальных животных) возникали на фоне декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и вы-

раженных дисгормональных нарушений. Распад легочной ткани и тяжелая интоксикация у больных туберкулезом легких уменьшали выраженность атерогенных сдвигов в липопротеиновом спектре плазмы. Автор считал, что однотипность нарушений в липидно-липопротеиновом обмене при легочной патологии и атеросклерозе свидетельствует об атерогенном характере метаболических сдвигов при легочной патологии. Отсутствие принципиальных различий в показателях липидного обмена при туберкулезе и разных вариантах неспецифической воспалительной легочной патологии привело автора к мысли, что эти метаболические изменения не связаны с этиологией процесса, а обусловлены нарушениями нереспираторной функции легких.

В 1992 г. было завершено еще одно фундаментальное исследование М. Д. Сафарян «Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии» [16]. Если в предыдущих двух исследованиях в центре внимания находились обмен ХС, его распределение и атерогенный эффект возникающих изменений, то в данной работе акцент был сделан на состоянии фосфолипидного звена липидного обмена, на угнетение которого имелись указания в более ранних работах. В экспериментальном разделе данного исследования, выполненном на зараженных туберкулезом морских свинок, было установлено, что развитию туберкулезного процесса сопутствует угнетение активности ферментов, обеспечивающих синтез ФЛ, уменьшение общего количества ФЛ в тканях и крови и изменение их фракционного состава за счет снижения метаболически активных соединений при нарастании окисленных и метаболически инертных фракций. Также установлено, что все выявленные изменения в гомогенатах легких и мембранах эритроцитов принципиально совпадают, т. е. носят не локальный, а системный характер при данной патологии и отражают глубокие структурно-функциональные повреждения клеточных мембран, в построении которых фосфолипидам принадлежит детерминирующая роль. Изменения эти индуцированы активацией процессов ПОЛ при недостаточности АОЗ и сопровождаются активацией фосфолипазы A_2 – фермента, разрушающего структурные фосфолипиды. Обусловленные нарушением фосфолипидного состава изменения клеточных мембран приводят к снижению активности мембранных АТФ-аз, обеспечивающих постоянство ионного состава внутренних сред организма, т. е. в широком плане – состояние гомеостаза. Одновременное обеднение тканей нуклеиновыми кислотами, необходимыми в процессах синтеза белка и иммуногенеза, становится тормозом на пути защитных и репаративных процессов. Химиотерапия тремя АБП (S, H, R), в принципе дающая лишь временный эффект у морских свинок, приводила к частичному уменьшению всех выяв-

ленных метаболических отклонений, не достигавшему полной нормализации показателей. Дополнительный благоприятный эффект на состояние липидного и нуклеинового обмена у леченных животных оказывало раздельное присоединение к химиотерапии двух антиоксидантов (α -токоферола и аскорбиновой кислоты) и нуклеината натрия. Наилучший эффект был получен при включении в комплексное лечение одновременно всех трех препаратов, что сопровождалось удлинением срока жизни животных, меньшим индексом поражения, более значительной прибавкой массы тела. Эти данные свидетельствовали, что одновременная коррекция пускового фактора метаболических сдвигов – некомпенсированного нарастания перекисидации липидов – и возмещение дефицита нуклеиновых кислот опосредованно, через улучшение метаболических процессов, повышали эффективность специфической химиотерапии.

Эксперимент послужил прологом к клиническому разделу работы, где тот же комплекс исследований осуществлен до и в процессе лечения у больных туберкулезом легких с использованием в качестве объектов исследования плазмы крови и мембран эритроцитов. Полученные результаты, по существу, повторяли данные эксперимента. У больных туберкулезом выявлялось значительное снижение суммарного уровня ФЛ в эритроцитарных мембранах с патологическими сдвигами в их фракционном составе в виде снижения нейтральных (ФХ, ЭФ) и увеличения кислых ФЛ (ЛФХ, СФ) при нарастании активности мембранолитического фермента ФА_2 . Изменения эти обуславливали снижение активности мембранных АТФ-аз, находились в прямой зависимости от степени декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и сочетались с выходом в кровь из тканей повышенных количеств нуклеиновых кислот. Выраженность всех метаболических сдвигов прямо зависела от тяжести специфического процесса, оцениваемой по степени интоксикации, наличию бактериовыделения и полостей распада в легочной ткани, вариантам течения. В процессе специфической химиотерапии выявленные метаболические сдвиги уходили медленно и не всегда полностью. Включение в комплексную химиотерапию комбинации патогенетических средств (двух антиоксидантов и нуклеината натрия) повышало эффективность специфического лечения, что документировалось сокращением сроков всех параметров контроля (исчезновения интоксикации, прекращения бактериовыделения, закрытия полостей деструкции, общей продолжительности стационарного лечения). Этому позитивному клиническому эффекту сопутствовала ускоренная нормализация показателей фосфолипидного и нуклеинового обменов и системы ПОЛ – АОЗ. Позитивный клинический эффект от применения средств патогенетического воздействия свидетельствовал о большой роли исходных сдвигов в процессах синтеза ФЛ, балан-

са в нуклеиновом обмене и в системе ПОЛ – АОЗ при формировании и течении процесса у больных туберкулезом легких.

В зарубежной литературе в последние годы внимание исследователей фиксировалось преимущественно не на показателях липидного обмена в крови у больных туберкулезом, а на липидном метаболизме МБТ и на особенностях липидного обмена на локальном уровне в тканях и клетках пораженного органа (легкого). В одной из немногих работ, посвященных показателям липидного обмена в крови у больных туберкулезом, в качестве характерного явления отмечалось снижение ЛПВП и ТГ при отсутствии существенных сдвигов со стороны ХС и ЛПНП [38].

Обобщая приведенные данные, можно констатировать, что туберкулезу легких сопутствуют глубокие изменения липидного обмена организма, приобретающие роль самостоятельных факторов, влияющих на течение и исход процесса. Представляется, что центральным звеном этих нарушений являются угнетение и извращение синтеза ФЛ, определяющих структуру и функцию клеточных мембран и устойчивость в водной среде транспортных ЛП. При дефиците и изменении фракционного состава ФЛ страдает и то и другое.

Вторым принципиальным аспектом является нарушение нормального спектра транспортных ЛП в виде уменьшения процентного содержания апо А-ЛП, устойчивых в водной среде и обеспечивающих отток избытка ХС от клеток, и нарастание (значительное преобладание) апо В-ЛП (ЛПНП и ЛПОНП), принципиально обладающих атерогенным потенциалом. Изменениям в липопротеиновом спектре сопутствуют подавление процессов эстерификации ХС и снижение доли ЭХС в ЛПНП при увеличении в них доли свободного ХС.

Атерогенные сдвиги в липидном спектре крови неизбежно должны способствовать формированию атеросклеротических изменений, ухудшающих кровоснабжение всех жизненно важных органов и создающих предпосылки для нарушений микроциркуляции и микротромбообразования.

Выраженность нарушений в процессах фосфолипидного и холестеринного обмена отчетливо связана со степенью декомпенсации в системе ПОЛ – АОЗ и с дисгормональными сдвигами.

Наконец, третьим кардинальным сдвигом в процессах обмена липидов у больных туберкулезом легких является снижение липолитической активности крови как за счет неспецифической липазы (предположительно печеночного происхождения), так и плазменной ЛПЛ, обеспечивающей липолиз ТГ в составе хиломикронов. Последнее обстоятельство может быть связано как с дисфункцией продуцирующего ЛПЛ эндотелия, так и со снижением плазменного уровня гепарина, служащего ее кофактором. Хотя наивные представления начала прошлого века о непосредственной роли липаз в лизисе

кислотоустойчивой оболочки МБТ на сегодня установили, тем не менее остается бесспорным факт, что активность сывороточных липолитических ферментов очень точно отражает иммунобиологический статус организма у больных туберкулезом легких. Механизм этой взаимосвязи на сегодня остается неизвестным.

На основании полученных данных авторы проведенных исследований предлагали в разное время использовать в качестве средств патогенетической терапии курсовое внутривенное введение гепарина (для нормализации активности ЛПЛ) и комбинацию из 2 антиоксидантов разного механизма действия (α -токоферола и аскорбиновой кислоты) и нуклеината натрия как фактора, стимулирующего процессы синтеза белка. В обоих случаях был отмечен позитивный эффект, который проявлялся не только в улучшении/нормализации лабораторных показателей, но и в объективных критериях эффективности лечения по показателям сроков дезинтоксикации, прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада. Эти данные служили косвенным доказательством, что выявленные у больных активным туберкулезом легких нарушения липидного обмена были не только спутниками, но и негативно действующими патогенетическими факторами туберкулезного процесса. Самостоятельный интерес представляют экспериментальные данные о положительном влиянии статинов на эффективность специфической химиотерапии у зараженных животных.

В настоящее время туберкулез претерпел отрицательный патоморфоз, течение его изменилось и, в известной мере, приблизилось к таковому в доантибактериальный период. Результаты исследований, проведенных во второй половине XX в. в условиях положительного патоморфоза, могут не вполне соответствовать реалиям сегодняшнего дня. Поэтому, учитывая уникальную роль липидного обмена как в жизненном цикле МБТ, так и в защитных реакциях макроорганизма при туберкулезной инфекции, следует признать, что изучение обмена липидов у больных туберкулезом в современных условиях остается актуальной задачей.

ЛИТЕРАТУРА

- Биркун А. А. Нарушения жирового обмена в легких при туберкулезе (патоморфологическая и гистохимическая характеристика) // Архив патологии. – 1963. – Т. 25, № 4. – С. 23-31.
- Гридина Г. Д. Некоторые механизмы нарушений липидного обмена при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1870.
- Грозовская М. С. Биохимические факторы атерогенеза при сочетании атеросклероза и туберкулеза (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Минск, 1988.
- Гуревич Г. Л. Значение исследования показателей обмена липидов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1982.
- Каминская Г. О. Состояние липидного обмена у больных туберкулезом в условиях современного комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
- Камышников В. С. Особенности холестеринемии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
- Канева А. М., Потолицына Н. Н., Людина А. Ю. и др. Низкое содержание аполипопротеина Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин В / аполипопротеин А-1 у здоровых мужчин с нормолипидемией // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 12. – С. 32-36.
- Катеров В. И. К вопросу о холестериневом обмене у туберкулезных больных // Вопр. туберкулеза. – 1929. – Т. 7, № 6. – С. 641-654.
- Коломенская Л. И. Оценка некоторых показателей липидного обмена у больных туберкулезом легких с патологией печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Алма-Ата, 1977.
- Коткина Т. И., Титов В. Н. Позиционные изомеры триглицеридов в маслах, жирах и апо В-100 липопротеинах. Пальмитиновый и олеиновый варианты метаболизма жирных кислот – субстратов для наработки энергии // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 1. – С. 22-26, 39-43.
- Коткина Т. И., Титов В. Н., Пархимович Р. М. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетонных тела. Диабетическая ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 14-23.
- Метальников С. И. (1907). Цитируется по Гольденберг И. Я. Естественная резистентность к туберкулезу в эксперименте. – Харьков, 1939.
- Модель Л. М. Трофические факторы туберкулезного иммунитета // Обмен веществ при туберкулезе. – М., 1937. – С. 13-26.
- Панченко Т. П. Липолитический показатель сыворотки крови животных с разной восприимчивостью к туберкулезу // Вопр. туб. – 1927. – № 3. – С. 1-6.
- Радкевич Р. А. Изучение тканевых дистрофий при клиническом и экспериментальном туберкулезе (изменения в липоидном и водном составе тканей): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1952.
- Сафарян М. Д. Взаимосвязь течения туберкулеза легких с состоянием липидного и белкового обмена и клиническая эффективность их коррекции в процессе комплексной химиотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
- Титов В. Н. Белок, переносящий эфиры холестерина, физико-химические свойства, функция, роль в патогенезе атеросклероза и основания для ингибирования // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 8. – С. 29-36.
- Титов В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий // Клинико-лаб. диагн. – 2013. – № 2. – С. 3-10.
- Титов В. Н. Инсулин: иницирование пула инсулинзависимых клеток, направленный перенос триглицеридов и повышение кинетических параметров окисления жирных кислот // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 4. – С. 27-40.
- Титов В. Н. Клиническая биохимия гиполлипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 4-15.
- Титов В. Н. Липопротеиды как специфическая транспортная система кровотока // Вестник РАМН. – 1998. – № 4. – С. 3-7.
- Титов В. Н. Становление в филогенезе жировых клеток, биологическая функция трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии, функциональное различие между висцеральными жировыми клетками и подкожными адипоцитами // Клинико-лаб. диагн. – 2015. – № 2. – С. 4-12.
- Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Ариповский А. В. Различные конформации Апо В-100 в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Модифицированные липопротеины и деструктивное воспаление в интиме артерий // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 2. – С. 27-38.
- Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Рожкова Т. А. Иной взгляд на диагностику гиперлипидемий, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов // Клинико-лаб. диагн. – 2015. – № 1. – С. 27-38.
- Титов В. Н., Рожкова Т. А., Амелюшкина В. А. Клиническая биохимия гиперлипидемии и гипергликемии, инсулин и метаболизм жирных кислот. Гипогликемическое действие гиполлипидемических препаратов // Клинико-лаб. диагн. – 2014. – № 3. – С. 4-13.
- Чайка В. В. Содержание липидов в крови туберкулезных больных // Вопросы аллергии и иммунитета при туберкулезе: сб. трудов. – Л., 1948. – С. 288-334.
- Ahmad N. H., Sakri F, Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced

- inflammation and endothelial activation // PLOS ONE (doi: 10.1371/journal.pone.0116867 january 23.2015)
28. Davis B. D., Dubos R. J. The inhibitory effect of lipase on bacterial growth in media containing fatty acid esters // J. Bact. – 1948. – Vol. 55. – P. 11-23.
 29. Kim Mi-J., Wainwright H. C., Locketz M. et al. Ceseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated host lipid metabolism // EMBO Molecular Med. – 2010. – Vol. 2. – P. 258-274.
 30. Klink M., Brzezinska M., Szulc J. et al. Cholesterol oxidase is indispensable in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS ONE 8 (9): 73333 (doi: 10.1371 / journal.pone.0073333).
 31. Lobato L. S., Rosa P. S., da Silva Ferreira J. et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 58, № 10. – P. 5766-5774.
 32. Mahajan S., Dkhar H. K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptor PPAR γ and TR4 for survival // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188. – P. 5593-5603.
 33. Marsche G., Frank S., Raynes J. G. et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization via scavenger receptor class B, type I // Biochem. J. – 2007. – Vol. 402. – P. 117-124.
 34. Martens G. W., Arian M. C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, № 8. – P. 3464-3472.
 35. Palanisamy G. S., Kirk N. M., Askart D. F. et al. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs // PLoS ONE. 7 (3). e 34148; doi: 10.1371 / journal.pone.0034148
 36. Patnode R. A., Hudgins P. S. Effect of experimental tuberculosis on the lipids in rabbit tissues // Am. Rev. Tuberc. – 1957. – Vol. 75. – P. 83-92.
 37. Qullet H., Johnston J. B., Oritz de Montellano P. R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis* // Trends Microbiol. – 2011. – Vol. 19, № 11. – P. 530-539.
 38. Sahin F., Yildiz P. Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia // Arch. Med. Sci. – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 656-661.
 39. Seabra P. Die Lipasekatalase // Hyg. Infekt.-Kr. – 1955. – Bd. 140. – P. s573-s578.
 40. Stoll L. Zur Bedeutung der Lipase bei der Tuberkulose // Beitrage Klin. Tuberk. – 1959. – Bd. 119, № 5. – P. s439-s445.
 41. Thomas S. T., Vander Ven B. C., Sherman D. R. et al. Pathway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyze its metabolism // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, № 51. – P. 43668-43678.
 42. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbose S. et al. HDL and endothelial protection // British J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 169. – P. 493-511.
 43. Vander Ven B. C., Fathey R. J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment // PLoS Pathol. – 11 (2): e 1004679; doi: 10.1371 / journal.ppat.1004679.
 44. Wipperman M. F., Sampson N. S., Thomas S. T. Pathogen Roid Rage: Cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis* // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 269-293.
 5. of lipid metabolism in tuberculosis patients under the condition of modern integrated treatment. Cand. Diss.]. Moscow, 1965.
 6. Kamyshnikov V.S. *Osobennosti kholesterinopatii i aterogeneza pri legochnoj patologii. Diss. dokt. med. nauk.* [Specific cholesterol disorders and atherogenesis in case of pulmonary disorders. Doct. Diss.]. Moscow, 1990.
 7. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Lyudina A.Yu. et al. Low content of E apolipoprotein as a risk factor of the increase in the ratio of apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 in healthy men with normal lipidemia. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 12, pp. 32-36. (In Russ.)
 8. Katerov V.I. On the issue of cholesterol metabolism in tuberculosis patients. *Vopr. Tuberkuleza*, 1929, vol. 7, no. 6, pp. 641-654. (In Russ.)
 9. Kolomenskaya L.I. *Otsenka nekotorykh pokazateley lipidnogo obmena u bol'nykh tuberkulezom legkikh s patologiyey pecheni. Diss. cand. med. nauk.* [Assessment of certain rates of lipid metabolism in pulmonary tuberculosis patients with concurrent liver disorders. Cand. Diss.]. Alma-Ata, 1977.
 10. Kotkina T.I., Titov V.N. Positioning isomers of triglycerides in fat and apo B-100 lipoproteins. Hexadecic and olein variants of fatty acids metabolism – substrates for energy accumulation. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 1, pp. 22-26, 39-43. (In Russ.)
 11. Kotkina T.I., Titov V.N., Parkhimovich R.M. Other understanding of β -oxidation of fatty acids in peroxisomes, chondriosomes and ketone bodies. Diabetic acidotic coma as acute deficiency of acetyl coenzyme A and adenosine triphosphate. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 14-23. (In Russ.)
 12. Metalnikov S.I. 1907, cited as per I. Ya. Goldenberg. *Estestvennaya rezistentnost' k tuberkulezu v eksperimente.* [Natural resistance to tuberculosis in the experiment]. Kharkov, 1939.
 13. Model L.M. *Troficheskie faktory tuberkuleznogo immuniteta. Obmen veshchestv pri tuberkuleze.* [Trophic factors of immunity against tuberculosis. Metabolism in tuberculosis]. Moscow, 1937, pp. 13-26.
 14. Panchenkov T.P. Lipolytic rates of animal blood serum with various sensitivity to tuberculosis. *Vopr. Tub.*, 1927, no. 3, pp. 1-6. (In Russ.)
 15. Radkevich R.A. *Izucheniye tkanykh distrofii pri klinicheskom i eksperimentalnom tuberkuleze (izmeneniya v lipidnom i vodnom sostave tkaney). Diss. dokt. med. nauk.* [Study of tissue dystrophias in clinical and experimental tuberculosis (changes in the lipid and water composition of tissues). Doct. Diss.]. Moscow, 1952.
 16. Safaryan M.D. *Vzaimosvyaz tekheniya tuberkuleza legkikh s sostoyaniem lipidnogo i belkovogo obmena i klinicheskaya effektivnost' ikh korrektsii v protsesse kompleksnoy khimioterapii. Diss. dokt. med. nauk.* [Correlation between the course of pulmonary tuberculosis and lipid and protein metabolism and clinical efficiency of their management within integrated chemotherapy. Doct. Diss.]. Moscow, 1992.
 17. Titov V.N. Protein transporting cholesterol ester, physical and chemical properties, function and role in pathogenesis of atherosclerosis and inhibition basics. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 8, pp. 29-36. (In Russ.)
 18. Titov V.N. High content of hexadecic fatty acid in food – the main cause of the increase in the level of cholesterol low density lipoprotein and arterial intima atheromatosis. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2013, no. 2, pp. 3-10. (In Russ.)
 19. Titov V.N. Insulin: initiating the pool of insulin dependent cells, targeted transfer of triglycerides and increase of kinetic parameters of fatty acids oxidation. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 4, pp. 27-40. (In Russ.)
 20. Titov V.N. Clinical biochemistry of hypolipidemic therapy and statins action mechanisms. Fatty acids, statins and diabetes. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 4-15. (In Russ.)
 21. Titov V.N. Lipoproteins as a specific transportation system of the blood stream. *Vestnik RAMN*, 1998, no. 4, pp. 3-7. (In Russ.)
 22. Titov V.N. Establishment in phylogenesis of fat cells, biological function of trophology, biological reactions of exo- and endotrophia, functional difference between visceral fat cells and subcutaneous adipocytes. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2015, no. 2, pp. 4-12. (In Russ.)
 23. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Kotkina T.I., Aripovskiy A.V. Various conformations of Apo B-100 in lipoproteins of low and very low density. Modified lipoproteins and destructive inflammation in artery intima. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 2, pp. 27-38. (In Russ.)
 24. Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Alternative view at the diagnostics of hyperlipoproteinemia, cholesterol of low density lipoproteins and statins' action. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2015, no. 1, pp. 27-38. (In Russ.)
 25. Titov V.N., Rozhkova T.A., Amelyushkina V.A. Clinical biochemistry of hyperlipemia and hyperglycemia, insulin and fatty acids metabolism. Hypoglycemic action of hypolipidemic agents. *Klin.-Lab. Diagn.*, 2014, no. 3, pp. 4-13. (In Russ.)

REFERENCES

1. Birkun A.A. Disorders of fat metabolism in the lungs in case tuberculosis (pathomorphological and histochemical description). *Arkhiv Patologii*, 1963, vol. 25, no. 4, pp. 23-31. (In Russ.)
2. Gridina G.D. *Nekotorye mekhanizmy narusheniy lipidnogo obmena pri tuberkuleze legkikh. Diss. kand. biol. nauk.* [Certain mechanisms of lipid metabolism disorders in case of pulmonary tuberculosis. Cand. Diss.]. Moscow, 1870.
3. Grozovskaya M.S. *Biokhimicheskie faktory aterogeneza pri sochetanii ateroskleroza i tuberkuleza (eksperimental'noe issledovanie). Diss. kand. biol. nauk.* [Biochemical factors of atherogenesis in case of atherosclerosis and concurrent tuberculosis (experimental study). Cand. Diss.]. Minsk, 1988.
4. Gurevich G.L. *Znachenie issledovaniya pokazateley obmena lipidov u bol'nykh s vpervye vyyavlennym tuberkulezom legkikh. Diss. kand. med. nauk.* [The value of studying the lipid metabolism rates new pulmonary tuberculosis patients. Cand. Diss.]. Minsk, 1982.
5. Kaminskaya G.O. *Sostoyaniye lipidnogo obmena u bol'nykh tuberkulezom v usloviyakh sovremennogo kompleksnogo lecheniya. Diss. kand. med. nauk.* [State

26. Chaika V.V. *Soderzhanie lipidov v krovi tuberkuleznykh bolnykh. Voprosy allergii i immuniteta pri tuberkuleze: sb. trudov.* [Lipid content in the blood of tuberculosis patients. Issues of allergy and immunity in tuberculosis. Coll. of articles]. Leningrad, 1948, pp. 288-334.
27. Ahmad N.H., Sakri F., Mokhin A. et al. Low serum high density lipoprotein cholesterol concentration is an independent predictor for enhanced inflammation and endothelial activation. *PLOS ONE*, (doi: 10.1371/journal.pone.0116867 january 23.2015).
28. Davis B.D., Dubos R.J. The inhibitory effect of lipase on bacterial growth in media containing fatty acid esters. *J. Bact.*, 1948, vol. 55, pp. 11-23.
29. Kim Mi-J., Wainwright H.C., Lockett M. et al. Caseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated host lipid metabolism. *EMBO Molecular Medicine*, 2010, vol. 2, pp. 258-274.
30. Klink M., Brzezinska M., Szulc J. et al. Cholesterol oxidase is indispensable in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*, 8 (9), 73333 (doi: 10.1371 / journal.pone.0073333)
31. Lobato L.S., Rosa P.S., da Silva Ferreira J. et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, vol. 58, no. 10, pp. 5766-5774.
32. Mahajan S., Dkhar H.K., Chandra V. et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptor PPAR γ and TR4 for survival. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, pp. 5593-5603.
33. Marsche G., Frank S., Raynes J.G. et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization by scavenger receptor class B, type I. *Biochem. J.*, 2007, vol. 402, pp. 117-124.
34. Martens G.W., Arian M.C., Lee J. et al. Hypercholesterolemia impairs immunity to tuberculosis. *Infection and Immunity*, 2008, vol. 76, no. 8, pp. 3464-3472.
35. Palanisamy G.S., Kirk N.M., Askart D.F. et al. Uptake and accumulation of oxidized low-density lipoprotein during *Mycobacterium tuberculosis* infection in guinea pigs. *PLoS One*, 7 (3). e 34148; doi: 10.1371 / journal.pone.0034148
36. Patnode R.A., Hudgins P.S. Effect of experimental tuberculosis on the lipids in rabbit tissues. *Am. Rev. Tuberc.*, 1957, vol. 75, pp. 83-92.
37. Qullet H., Johnston J.B., Ortiz de Montellano P.R. Cholesterol catabolism as a therapeutic target in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.*, 2011, vol. 19, no. 11, pp. 530-539.
38. Sahin F., Yildiz P. Distinctive biochemical changes in pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Arch. Med. Sci.*, 2013, vol. 9, no. 4, pp. 656-661.
39. Seabra P. Die Lipasekataster. *Hyg. Infekt.-Kr.*, 1955, Bd.140, pp. s573-s578.
40. Stoll L. Zur Bedeutung der Lipase bei der Tuberkulose. *Beitrag Klin. Tuberk.*, 1959, Bd. 119, no. 5, pp. s439-s445.
41. Thomas S.T., Vander Ven B.C., Sherman D.R. et al. Pahtway profiling in *Mycobacterium tuberculosis*. Elucidation of cholesterol-derived catabolite and enzymes that catalyze its metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2011, vol. 286, no. 51, pp. 43668-43678.
42. Tran-Dinh A., Diallo D., Delbose S. et al. HDL and endothelial protection. *British J. Pharmacol.*, 2013, vol. 169, pp. 493-511.
43. Vander Ven B.C., Fathey R.J., Lee W. et al. Novel inhibitors of cholesterol degradation in *Mycobacterium tuberculosis* reveal how the bacterium's metabolism is constrained by the intracellular environment. *PLoS Pathog.*, 1 (2), e 1004679; doi: 10.1371/ journal.ppat.1004679
44. Wipperman M.F., Sampson N.S., Thomas S.T. Pathogen Roid Rage: Cholesterol utilization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2014, vol. 49, no. 4, pp. 269-293.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Каминская Галина Ошеровна

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник отдела патанатомии и биохимии.

Тел.: 8 (499) 748-30-23.

E-mail: g.kamin@yandex.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович

профессор, доктор медицинских наук, заведующий
лабораторией биохимии.

Поступила 15.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Galina O. Kaminskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher
of Pathologic Anatomy and Biochemistry Department.

Phone: +7 (499) 748-30-23.

E-mail: g.kamin@yandex.ru

Rizvan Yu. Abdullaev

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of Biochemical
Laboratory.

Submitted on 15.01.2016

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 94, № 6, 2016**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

СТАТЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:

107564, МОСКВА, ЯУЗСКАЯ АЛЛЕЯ, 2,
ФГБНУ «ЦНИИТ»

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

Е. В. Бекишев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 94, no. 6, 2016**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Типография PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILIEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

MANUSCRIPTS ARE TO BE SUBMITTED TO THE FOLLOWING

**ADDRESS: 2, YAUZSKAYA ALLEYA, MOSCOW, 107564
CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE**

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

E. V. Bekishev

Advertisement Service

A. A. Perunova

E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

Фтизоэтам®

ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкция на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год, утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых: больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах