

*На правах рукописи*



**Наконечная Софья Левановна**

**Диагностика туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими  
заболеваниями легких**

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Аксенова Валентина Александровна**  
**Мизерницкий Юрий Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

**Чугаев Юрий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор кафедры

**Мельникова Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии №1, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» ноября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук



**Павлова Ольга Юрьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Туберкулез входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней, так как остаются серьезные проблемы в диагностике и профилактике (Floyd K. et al., 2018; Gupta N. et al., 2018). Согласно оценке ВОЗ, во всем мире в 2021 году заболело около 10 млн человек; из них 1,2 млн случаев зарегистрировано среди детей (Васильева И.А., Белиловский Е.М., 2017; WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease, 2022). По оценкам Reuter A., Seddon J.A. (2020), 20 млн детей ежегодно заболевают туберкулезом, что делает его глобальной чрезвычайной ситуацией в области охраны здоровья детей.

Наиболее частой локализацией туберкулеза является бронхолегочная система, отсюда и повышенное внимание фтизиатров к сопутствующим заболеваниям этой системы. Болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Наиболее сложной и актуальной проблемой детской пульмонологии является группа хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении этой патологии, многие вопросы остаются дискуссионными. Это касается, прежде всего, своевременной диагностики туберкулеза у этого контингента больных. Установлено, что наличие хронических неспецифических воспалительных процессов в респираторной системе является фактором риска возникновения туберкулеза легких. Известно также, что дети с неспецифическими заболеваниями легких заболевают туберкулезом в 6,5 раза чаще, а осложненные формы туберкулеза у них встречаются в 2 раза чаще (Мизерницкий Ю.Л., 2008; Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., 2011). В исследованиях предыдущих лет отмечалось, что хронические воспалительные заболевания легких у детей увеличивают вероятность возникновения туберкулеза и усугубляют его течение в целом. Туберкулезный процесс, локализовавшийся в измененных участках легкого, отличается распространенностью и склонностью к распаду (Мохначевская А.И., Аксенова В.А., 2011).

Таким образом, проблема сочетания туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей и подростков до настоящего времени полностью не решена. На фоне увеличения числа детей с неустановленной неспецифической патологией органов дыхания диагностика туберкулеза вызывает все большие трудности (Баранов А.А., 2010; Аксенова В.А., 2017). На сегодняшний день группы риска по заболеванию туберкулезом органов дыхания при наличии неспецифических заболеваний бронхолегочной системы официально не регламентированы. Относительно большая распространенность неспецифических болезней

органов дыхания у детей (3,3:1000) привели к тому, что группы риска стали диффузны и обширны. Охватить их качественным обследованием в практическом здравоохранении не удастся. Поэтому встал вопрос о выделении групп высокого риска развития туберкулеза среди детей с хронической неспецифической патологией, требующих своего алгоритма наблюдения и диагностики.

В действующих нормативных документах Министерства здравоохранения Российской Федерации в условиях общей лечебной педиатрической сети детям до 7 лет включительно регламентируется проведение пробы Манту с 2 ТЕ 1 раз в год, что не позволяет своевременно диагностировать активный туберкулез у детей с хроническим неспецифическим заболеванием легких, инфицированных микобактерией туберкулеза. Поэтому, несмотря на успехи, достигнутые в области профилактики и диагностики туберкулеза у детей, вопрос диагностики туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких остается нерешенным.

В настоящее время для выявления и диагностики туберкулеза используются два иммунодиагностических метода диагностики туберкулеза: *in vivo* и *in vitro*. К *in vivo* тестам относится проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). В последние 20 лет во многих странах был разрешен к применению лабораторный IGRA-тест (*in vitro*) для диагностики туберкулезной инфекции, основанный на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 - QuantiFERON-TB Gold In-Tube. В Российской Федерации и в мире проведены исследования по сравнению между собой этих *in vivo* и *in vitro* тестов в отношении чувствительности и специфичности. Однако отметим, что имеющейся на сегодня информации недостаточно для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости иммунодиагностических тестов у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (Аксенова В.А., 2011; Слогодская Л.В., Литвинов В., 2013).

Разноречивость суждений в отношении эффективности иммунодиагностических методов также не позволяет сделать однозначных выводов в отношении оптимального подбора или сочетания *in vivo* и *in vitro* тестов.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выполненного научного исследования, направленного на решение вопросов раннего выявления активного туберкулеза у детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных микобактерией туберкулеза. Определение факторов угрозы формирования локальных форм туберкулеза у этих детей будет способствовать формированию группы высокого риска по заболеванию туберкулезом среди них. Поиск наиболее информативных иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую

бронхолегочную патологию, позволит своевременно выявить туберкулез органов дыхания у пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

### **Степень разработанности темы исследования**

Особенности оказания специализированной противотуберкулезной медицинской помощи детскому населению Российской Федерации регулярно освещаются как на федеральном, так и на региональном уровнях (Аксенова В. А., 2021).

В условиях снижения эпидемической напряженности туберкулезной инфекции основная часть проведенных научных работ посвящена внедрению новых методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков, особенно в группах риска по заболеванию туберкулезом (Слогоцкая Л.В., 2015, Кудлай Д.А., 2020, Krutikov M., 2021).

Несмотря на успехи, достигнутые в области выявления туберкулеза у детей, ряд вопросов остаются нерешенными, в частности, диагностика туберкулеза у детей с ХНЗЛ, инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ). Интерпретация иммунодиагностических проб у инфицированных МБТ детей раннего возраста в условиях существующего календаря вакцинопрофилактики в стране вызывает путаницу. Течение туберкулеза у детей с наличием и отсутствием хронической неспецифической патологии органов дыхания значительно отличается. Патоморфоз туберкулеза в сочетании с ХНЗЛ становится все более разнообразным, значительно изменяется клиническая картина, что затрудняет диагностику.

Таким образом, повышение эффективности выявления и диагностики туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких представляет актуальность и требует особого алгоритма ведения пациентов этой группы риска.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности выявления туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией путем оптимизации обследования с использованием клинико-лабораторных, инструментальных и современных иммунодиагностических методов.

### **Задачи исследования**

1. Оценить особенности рентгенологической картины патологического процесса в органах дыхания у детей, больных туберкулезом в сочетании с хронической неспецифической бронхолегочной патологией.

2. Определить факторы риска развития туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.
3. Дать клиническую оценку эффективности иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба с АТР) и *in vitro* (IGRA-тесты) у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции и хронической неспецифической бронхолегочной патологией.
4. Разработать алгоритм наблюдения пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных МБТ, в группах риска.

### **Научная новизна**

Впервые выявлены клиничко-рентгенологические особенности патологического процесса в органах дыхания у детей, больных туберкулезом в сочетании с хронической неспецифической бронхолегочной патологией.

Впервые определена группа наиболее высокого риска по заболеванию туберкулезом среди инфицированных МБТ детей. Это дети в возрасте 3–6 лет и 15–17 лет с хроническими неспецифическими заболеваниями легких при наличии пороков развития легких, перенесенной ранее пневмонии и дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей в возрасте до 7 лет.

Впервые доказана эффективность IGRA-тестов и пробы с АТР для выявления активного туберкулеза у детей, ранее инфицированных МБТ, как с ХНЗЛ аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза.

Впервые определена предпочтительность использования IGRA-тестов и пробы с АТР в качестве скрининга у детей в условиях общей лечебной педиатрической сети независимо от возраста.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

У детей 3–6 лет и 15–17 лет с ХНЗЛ, инфицированных МБТ, доказана наибольшая значимость наличия пороков развития легких, перенесенной ранее пневмонии, рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей в развитии туберкулеза.

Доказано, что дети, инфицированные МБТ, с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, 3–6 лет, с неустановленным диагнозом ХНЗЛ являются группой риска по заболеванию туберкулезом.

IGRA-тесты и проба с АТФ у детей с ХНЗЛ аллергического и инфекционно-воспалительного генеза рекомендованы для скрининга в условиях общей лечебной педиатрической сети независимо от возраста.

Усовершенствован алгоритм обследования на туберкулез среди детей и подростков с ХНЗЛ.

### **Методология и методы исследования**

Для оценки эффективности диагностики туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией проведено открытое простое проспективное контролируемое сравнительное многоцентровое исследование. Объектом исследования явились дети и подростки в возрасте от 1 года до 17 лет включительно с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, дети и подростки с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания и хроническим неспецифическим заболеванием легких, дети и подростки, инфицированные микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза и сопутствующих соматических заболеваний других органов и систем, осложняющих течение основного процесса в органах дыхания. В ходе выполнения диссертационной работы использованы: теоретический анализ, клинико-лабораторное обследование и наблюдение, статистическая обработка полученных данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Жалобы, клинические проявления и рентгенологическая картина маскируют заболевание туберкулезом у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких ( $p < 0,001$ ). В структуре локализации поражения органов дыхания при туберкулезе у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких в младшей возрастной группе преобладают первичные формы туберкулеза с поражением легочной ткани в виде первичного туберкулезного комплекса ( $p = 0,024$ ). У детей старшей возрастной группы поражение легочной ткани, как правило, обусловлено вторичными формами туберкулеза ( $p = 0,01$ ).

2. Наиболее угрожаемыми в плане развития туберкулеза являются инфицированные микобактерией туберкулеза дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких при наличии пороков развития легких ( $p = 0,038$ ), перенесенной ранее пневмонии (ОШ=11,7), рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей (ОШ=11,4), а также дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей без хронических неспецифических заболеваний легких. Возрастными группами риска по развитию активного туберкулеза среди этих детей являются периоды 3–6 лет и 15–17 лет ( $p < 0,001$ ).

3. Проба Манту обладает высокой диагностической чувствительностью, как у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (92,3%), так и без них (95,6%), но низкой диагностической специфичностью у инфицированных микобактерией туберкулеза детей с хроническим неспецифическим заболеванием легких, без активного туберкулеза (17,9%). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и IGRA-тесты высокочувствительны как у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (90,8%; 86,2%), так и без них (94,3%; 90,5%), при этом и высокоспецифичные (97,4%; 97,4%) у детей, инфицированных микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза с хроническими неспецифическими заболеваниями легких аллергического и инфекционно-воспалительного генеза.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается достаточным количеством наблюдений, комплексным обследованием пациентов с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XVIII, XIX, Российских конгрессах с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2019, 2020); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2020); VI Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2020); The European Respiratory Society International Congress (Vienna, Austria, 7–9 September 2020); The 51st Union World Conference on Lung Health (20–24 October 2020); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Ялта, Республика Крым, 2021); XV National Pediatric Congress (Bulgaria, 21 April 2021); XIX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании Апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных



заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 23 мая 2023 года).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового туберкулезного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и в практическую деятельность отдела хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, собраны и проанализированы результаты литературы, проведено клиническое и иммунологическое обследование 236 пациентов. В ходе диссертационной работы автор принимала непосредственное участие в ведении пациентов, обследовании, заборе материала и проведении лабораторных исследований. Проведена статистическая обработка полученных клинико-лабораторных данных пациентов с использованием статистических программ.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций..

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пунктам 4, 10 и 14, и пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности 3.1.21. Педиатрия.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который включает 172 источника, в том числе 38 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 42 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе стационара детско-подросткового отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в период с 2018 по 2020 гг. На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (протокол № 81 от 11.10.2019). Для участия детей и подростков в исследовании от родителей или их законных представителей, а также от подростков старше 14 лет было получено добровольное информированное согласие.

Дизайн работы определялся целью и задачами исследования (Рисунок 1).

В исследование было включено 236 детей, которые были разделены на три группы: основная группа – 65 детей с первичным туберкулезом и сопутствующим хроническим неспецифическим заболеванием органов дыхания, и две группы сравнения – 93 ребенка с туберкулезом органов дыхания в активной фазе и 78 детей и подростков с хроническими

неспецифическими заболеваниями органов дыхания без туберкулеза, но инфицированных МБТ. Дополнительно в группе детей без туберкулеза в зависимости от генеза бронхолегочной патологии было выделено две подгруппы: 1-я (n=36) – дети с аллергической патологией органов дыхания и 2-я (n=42) дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного генеза.

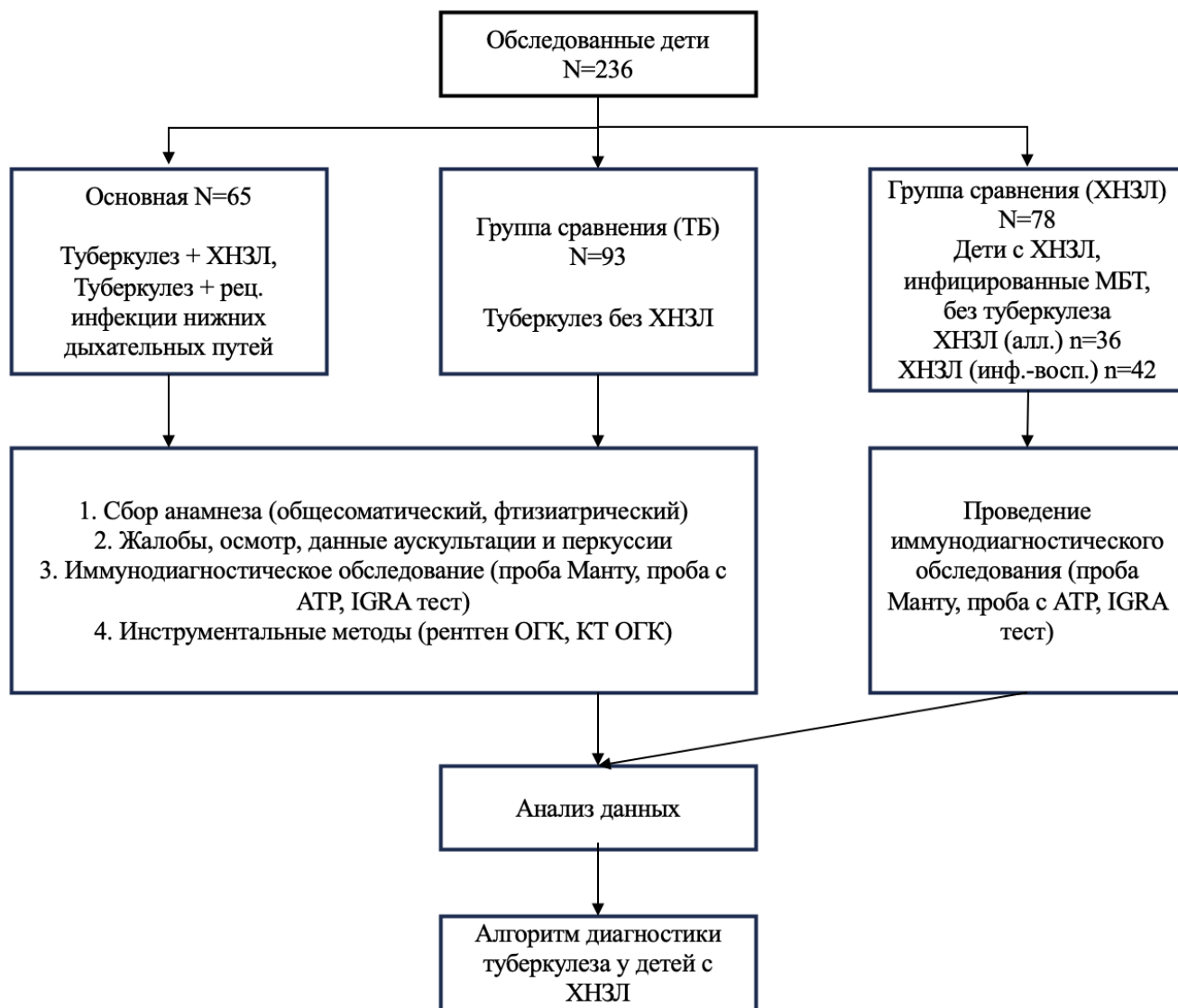


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В основной группе детей с активным туберкулезом сопутствующие ХНЗЛ представлены хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, пороками развития легких. Дополнительно на основании данных анамнеза мы включили детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей для подробного изучения у них предикторов к развитию туберкулеза. Дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей не считаются группой риска, однако мы предположили, что они являются угрожаемыми по развитию туберкулеза. В эту группу мы включали детей, имеющих 3 и более эпизода инфекции нижних дыхательных путей в

год тяжелой и среднетяжелой формы, протекавших с затяжным характером, более 10–14 дней и с температурной реакцией. Среди перенесенных инфекций по данным медицинской документации – бронхиты и пневмонии (Рисунок 2).

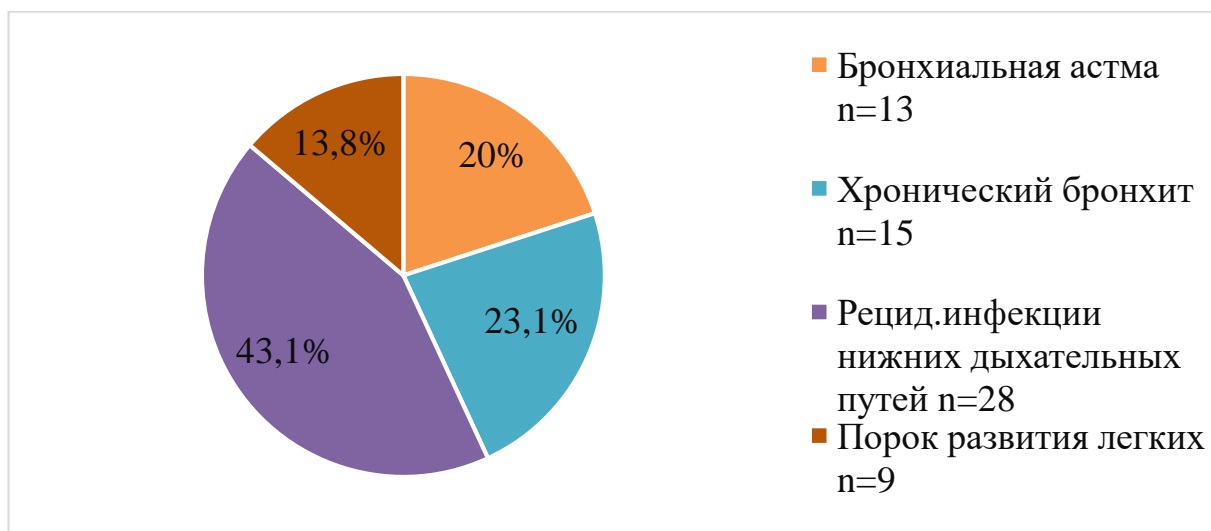


Рисунок 2 – Сопутствующие ХНЗЛ в основной группе пациентов

Детям в основной группе и группе сравнения с туберкулезом (ТБ) (n=158) проводился анализ анамнестических данных. Оценивались жалобы, данные осмотра, клиническая картина. Осуществлялось клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование для изучения особенностей взаимодействия туберкулеза и хронической неспецифической патологии. С целью определения особенностей течения туберкулеза проведен сбор анамнеза жизни. Общесоматический анамнез включал бытовой и акушерский. Особое внимание уделялось аллергологическому анамнезу. Мы оценивали аллергические проявления у детей. Под аллергическими проявлениями мы подразумевали: рецидивирующие кожные проявления аллергии, поллиноз, сезонный аллергический ринит, пищевую аллергию, аллергические реакции на лекарственные средства, отеки Квинке в анамнезе, аллергическую реакцию на применение туберкулина ранее. У всех пациентов выясняли возраст и характер течения ранее перенесенных заболеваний со стороны органов дыхания до манифестации туберкулезной инфекции.

Фтизиатрический анамнез включал сведения о наличии или отсутствии специфических и неспецифических факторов риска заболевания туберкулезом: вакцинация против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М), данные о диспансерном наблюдении детей у фтизиатра, контакт с больными туберкулезом. У всех пациентов в основной группе и группе сравнения (ТБ) выясняли наличие/отсутствие жалоб и их характер. Общие жалобы (повышение температуры тела, плохой аппетит, повышенная утомляемость, потливость, снижение веса) и жалобы вследствие синдрома локального поражения органов и систем кашель (как сухой, так и влажный), одышка,

затруднение дыхания. С целью изучения особенностей клинических проявлений туберкулеза, сочетанного с ХНЗЛ, оценивали бронхолегочный синдром, для описания которого регистрировали аускультативные и перкуторные изменения в легких на момент поступления. При поступлении пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки – обзорный снимок и компьютерная томография органов грудной клетки на мультисрезовом компьютерном томографе Scenaria Hitachi 64, где оценивались локализация и характер специфических и неспецифических изменений. При анализе изучались количество и характер пораженных групп внутригрудных лимфатических узлов, структура легочной ткани (сосудистый рисунок, очаговые и инфильтративные изменения), фаза и течение туберкулезного процесса, изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легких. На основании компьютерной томографии мы разделили все изменения на изменения в легочной ткани и на изменения во внутригрудных лимфатических узлах. К формам с поражением легочной ткани мы отнесли диссеминированный туберкулез (n=4), очаговый туберкулез (n=23), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) (n=20), инфильтративный туберкулез (n=32), туберкулему (n=5). К формам с поражением лимфатических узлов – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) (n=74). В основной группе и группах сравнения (n=236) детям сначала проводился *in vitro* IGRA-тест, мы использовали QuantiFERON-TB Gold, основанный на твердофазном иммуносорбентном анализе измерения антиген-специфичной продукции ИФН- $\gamma$  циркулирующими Т-клетками в цельной крови (под влиянием антигенов ESAT-6, CFP-10 и TB7.7). Далее осуществлялась *in vivo* туберкулинодиагностика внутрикожной пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л – с аллергеном туберкулезным очищенным жидким в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой – ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ), и внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг).

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) и среднего (стандартное отклонение). Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$  Пирсона (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности  $> 5$ ) и точный тест Фишера (в случае минимального ожидаемого числа наблюдений в таблице сопряженности  $\leq 5$ ), при множественных сравнениях применялась поправка Холма. Для оценки силы связи между бинарными показателями использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Для оценки диагностических характеристик иммунологических проб использовались чувствительность, специфичность и диагностическое отношение правдоподобия положительного ( $DLR\oplus$ ) и отрицательного ( $DLR\ominus$ ) результата пробы с соответствующими 95% доверительными интервалами.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клиническая характеристика пациентов

При изучении возрастного состава исследуемых групп выявлено, что туберкулез органов дыхания в сочетании с ХНЗЛ отмечался чаще ( $p < 0,001$ ) у детей в возрасте от 3 до 6 лет, чем в группе пациентов с туберкулезом без ХНЗЛ (36,9% против 10,7%), что делает детей раннего возраста с ХНЗЛ уязвимой группой по заболеванию активным туберкулезом. В группе с туберкулезом без ХНЗЛ преобладали дети в возрасте 7–14 лет ( $p < 0,001$ ). В возрастной группе 15–17 лет также прослеживается тенденция к увеличению числа детей, заболевших туберкулезом, имевших хроническую бронхолегочную патологию (Рисунок 3).

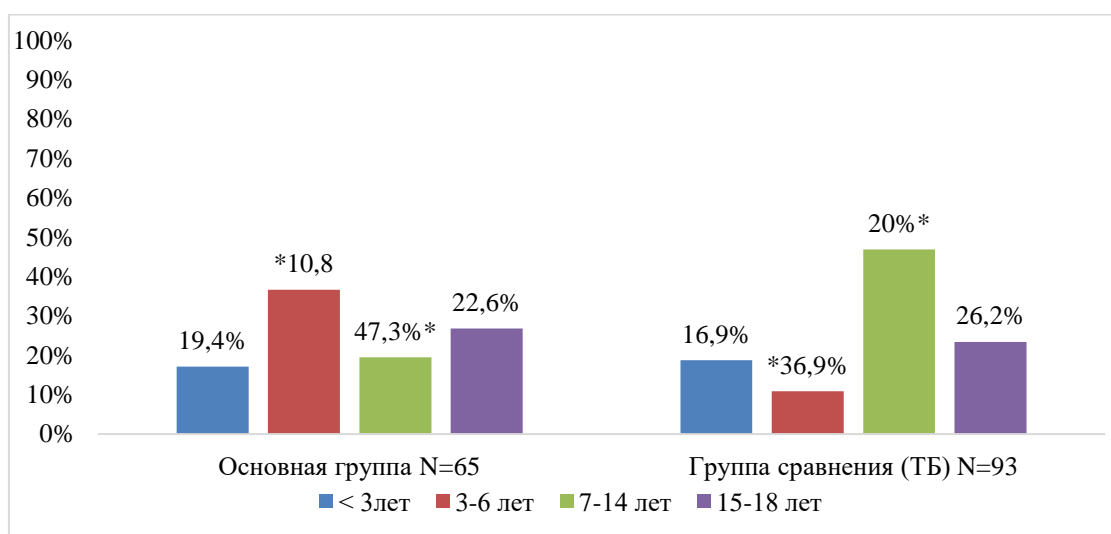


Рисунок 3 – Характеристика пациентов основной и группе сравнения (ТБ) по возрасту (n – абсолютные значения, \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

Распределение клинических форм туберкулеза в исследуемых группах в зависимости от возраста, показало, что в возрастной группе до 3 лет в обеих группах отмечен только ТВГЛУ. В возрасте 3–6 лет отмечена статистически значимо более высокая частота первичного туберкулезного комплекса в основной группе (54,2%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (10%) ( $p = 0,024$ ), что в целом указывает на наиболее уязвимый младший возраст в отношении заболевания

туберкулеза. В возрастной группе 7–14 лет отмечена тенденция к более высокой частоте инфильтративного туберкулеза в основной группе (46,2%) по сравнению с группой сравнения с туберкулезом (20,5%) ( $p = 0,082$ ). Вне зависимости от возраста частота ПТК была статистически значимо выше в основной группе (20%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (7,5%) ( $p = 0,038$ ), что говорит о преобладании поражения легочной ткани при туберкулезе с сочетанной бронхолегочной патологией (Рисунок 4).

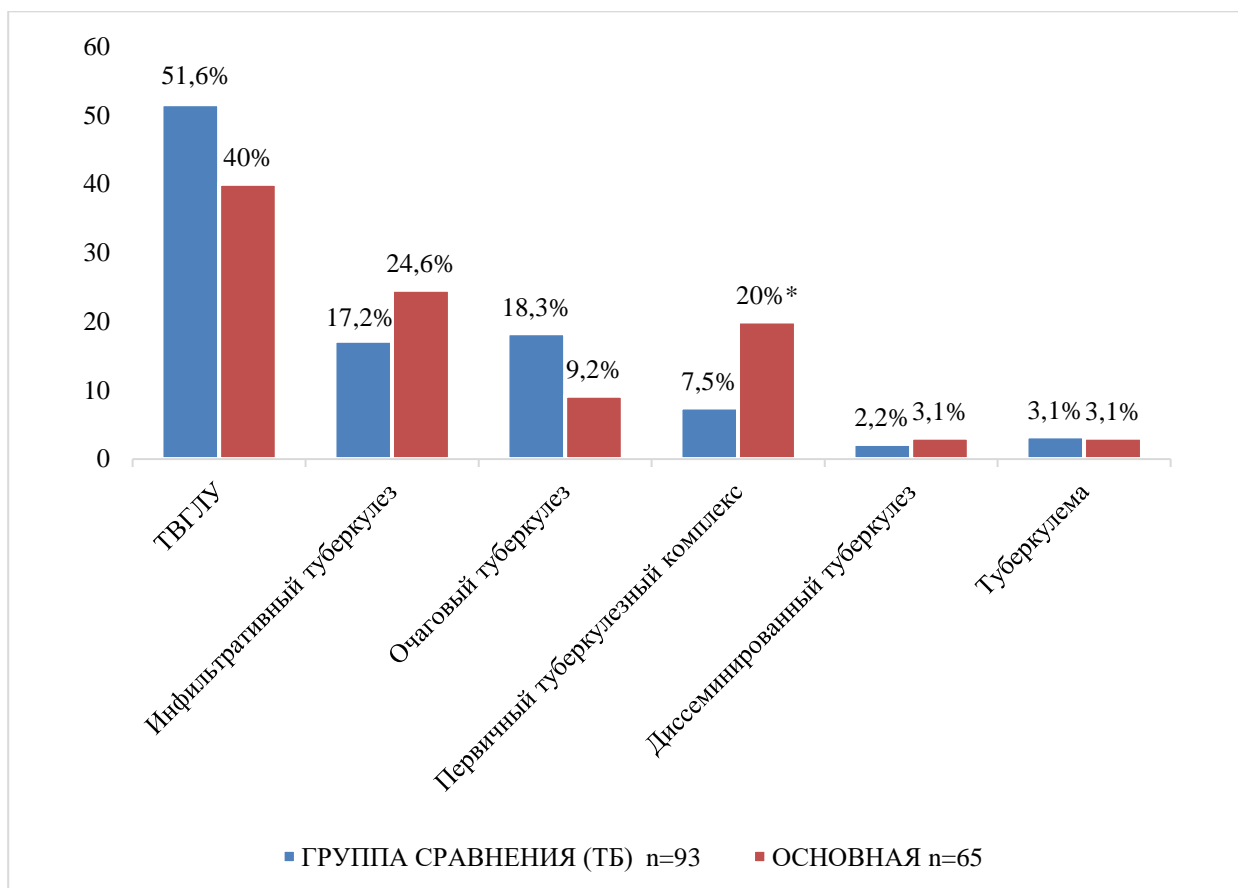


Рисунок 4 – Клинические формы туберкулеза в основной и группе сравнения (ТБ) (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

Анамнестические данные представлены в Таблице 1. Отмечена тенденция к более высокой частоте аллергических проявлений в анамнезе ( $p=0,073$ ) и меньшей частоте наблюдения у фтизиатра ( $p=0,073$ ) среди пациентов основной группы. Контакт с больным туберкулезом отмечался одинаково часто (54,8% и 53,8% соответственно) и в той, и другой группе. Таким образом, контакт с больным туберкулезом одинаково опасен для всех, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. Установлено, что даже дети, состоявшие ранее на учете у фтизиатра, развивали активный туберкулезный процесс. Отсюда следует, что дети, имеющие бронхолегочную патологию, подлежат более тщательному осмотру, сбору анамнеза.

Таблица 1 – Сравнительный анализ жалоб пациентов в основной и группе сравнения (ТБ)

Данные анамнеза	Основная группа n=65	Группа сравнения (ТБ) n=93	p
Неудовлетворительные бытовые условия	2/3,1%	-	0,168
Аллергические проявления	31/47,7%	30/32,2%	0,073
Отягощенность акушерского анамнеза	2/3,1%	-	0,168
Не вакцинированы	7/10,8%	10/10,8%	>0,999
Наблюдение ранее у фтизиатра	13/20%	32/34,4%	0,073
Контакт с больным туберкулезом установлен при выявлении	35/53,8%	51/54,8%	>0,999

Примечания: \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона

При сравнении жалоб у пациентов из основной группы с жалобами пациентов из группы сравнения с активным туберкулезом установлено, что патологическая клиническая симптоматика со стороны органов дыхания в 8 раз чаще встречается у детей с сопутствующей патологией органов дыхания. В два с половиной раза чаще в основной группе отмечаются жалобы общего характера ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 5). Нами предположено, что вместе с общими жалобами они маскируют туберкулезный процесс, который у детей протекает практически без жалоб.

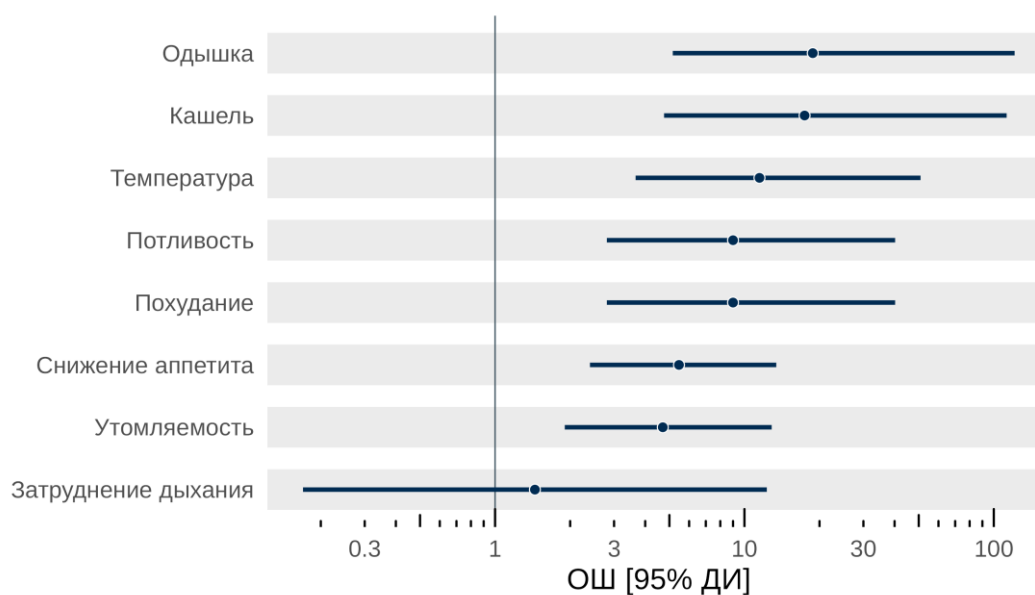


Рисунок 5 – Результаты анализа ассоциации жалоб пациентов с наличием ХНЗЛ



Из Рисунка 6 видно, что клиническая симптоматика у пациентов с изолированным специфическим процессом весьма скудна. Данные клинического осмотра не могут служить критерием диагностики туберкулеза у детей с ХНЗЛ, так как это в основном проявление неспецифического процесса. Данные компьютерной томографии полиморфны и являются следствием ХНЗЛ, а также не являются убедительным критерием выявления туберкулеза у этой группы.

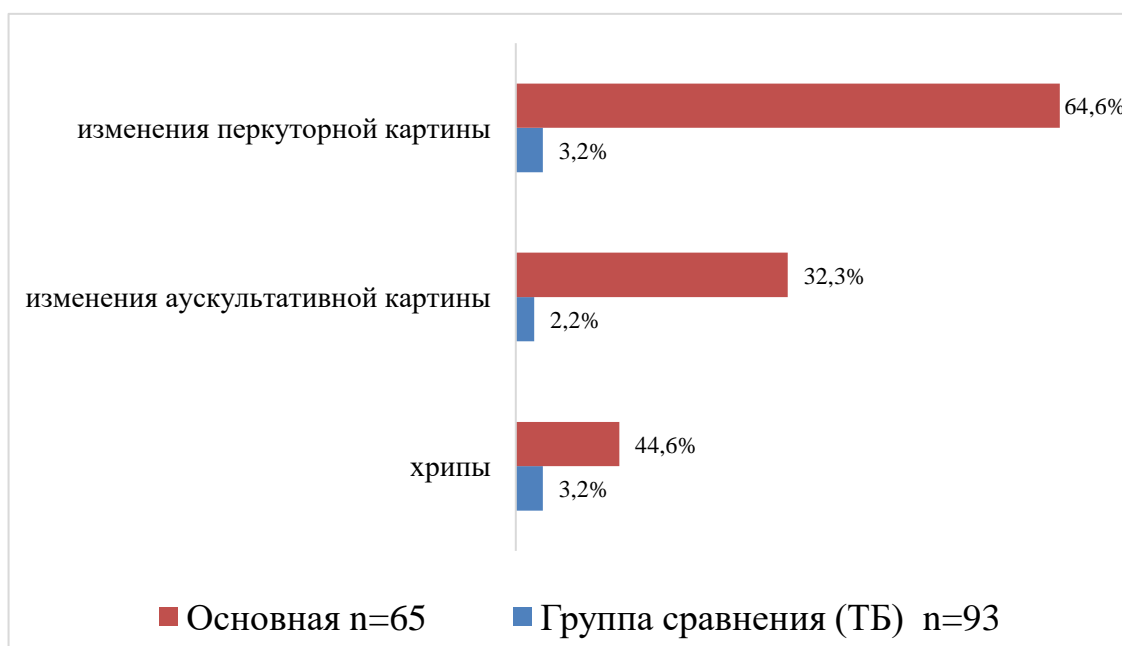


Рисунок 6 – Клиническая симптоматика в основной группе и группе сравнения (ТБ)

#### **Факторы, способствующие развитию туберкулезного процесса у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких**

Среди пациентов в основной группе у 13,8% детей установлен порок развития легкого (9 из 65 человек) в группе сравнения – 3,8% (3 из 78 человек). Таким образом, наличие порока развития легкого было статистически значимым предиктором развития туберкулеза (ОШ=4,02 [95% ДИ: 1,14; 18,7],  $p=0,038$ ).

Важным является факт, что в основной группе большинство детей (81,5%) страдали рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, возникшими до заболевания туберкулезом. Поэтому мы предположили, что рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей – значимый фактор риска развития туберкулеза у детей, имеющих ХНЗЛ. Это дополнено следующим: в результате сравнительного анализа нами была установлена статистическая значимость ( $p<0,001$ ) более высокой частоты рецидивирующих инфекций

нижних дыхательных путей в основной группе, по сравнению с группой контроля (81,5% против 28%; ОШ=11,4 [95% ДИ: 5,4; 25,6]).

Также 43% из основной группы составляют дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, с еще не установленным диагнозом ХНЗЛ. Это можно объяснить тем, что при туберкулезе формирующийся хронический неспецифический процесс проявился в полной мере, но не выявился педиатром. Из этих детей – 75% дети раннего возраста. Таким образом, у детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей еще не сформировалось хроническое легочное заболевание, но они уже составляют группу высокого риска по развитию ХНЗЛ и по заболеванию туберкулезом. Что делает детей раннего возраста, с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, без ХНЗЛ, группой высокого риска по развитию активного туберкулеза.

При анализе перенесенных заболеваний со стороны нижних дыхательных путей в виде пневмонии в основной группе отмечены у 24 пациентов из 65 (36,9%), а в группе сравнения с туберкулезом у 6 детей из 93 (6,5%); ОШ=11,7 [95% ДИ: 4,7; 33]). Это придает значимость ранее перенесенной пневмонии в риске развития туберкулеза.

### **Сравнение рентгенологической картины и поражения легких в исследуемых группах**

На основании анализа полученных компьютерных томограмм, выполненных у пациентов, включенных в исследование, был изучен объем поражения легочной ткани при туберкулезе органов дыхания с сочетанной бронхолегочной патологией и без. Уточнение характера и распространение поражения легочной ткани при сочетании хронической бронхолегочной патологии и туберкулеза необходимо для определения группы наиболее высокого риска по развитию туберкулеза среди детей и подростков с хронической неспецифической бронхолегочной патологией.

При анализе данных компьютерных томограмм мы разделили детей на младшую (0–6 лет) и старшую (7–17 лет) возрастные группы. На рисунке 7 мы наглядно видим преобладание поражения легочной ткани у детей в младшем возрасте в основной группе (20%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (1,1%). Достоверное преобладание поражения легочной ткани в младшей возрастной группе ( $p=0,01$ ) обусловлено сопутствующим неспецифическим процессом. В старшем возрасте поражение легочной ткани обусловлено вторичными формами туберкулеза (Рисунок 7).

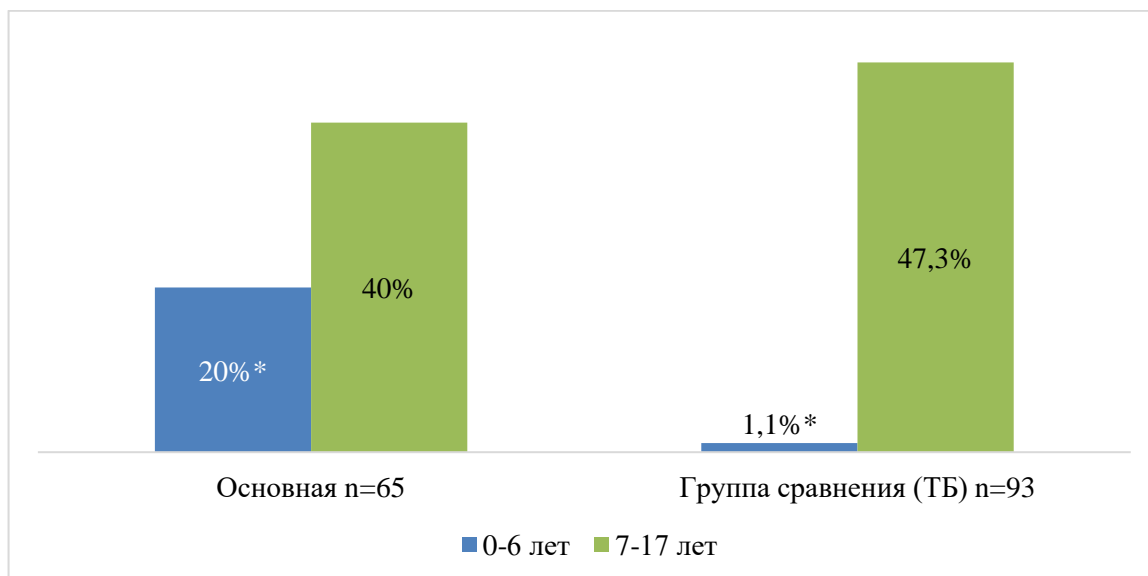


Рисунок 7 – Поражение легочной ткани в возрастных интервалах 0–6 и 7–17 лет в основной группе и группе сравнения (ТБ)

При этом в основной группе наряду со специфическим процессом в легких отмечались рентгенологические признаки неспецифического поражения легких.

Таким образом, при оценке объема поражения легочной ткани при туберкулезе в младшем (0–6 лет) возрасте отмечено преобладание поражения легочной ткани при туберкулезе с сочетанной бронхолегочной патологией. Клинико-рентгенологическая картина при туберкулезе в сочетании с хроническим заболеванием легких характеризуется полиморфностью рентгенологических синдромов, за счет вклада ХНЗЛ, что может затруднять диагностику туберкулеза на фоне обострения хронического неспецифического процесса.

### Оценка иммунологических тестов в исследуемых группах

Проведенная оценка иммунодиагностического обследования на туберкулез детей и подростков с применением пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-теста с целью отбора лиц для формирования групп риска и определения тактики ведения таких пациентов, показало, что все пробы (проба Манту с 2ТЕ, проба с АТР и IGRA-тест) обладают высокой чувствительностью (95,6%; 94,3%; 90,5%) как у детей с туберкулезом, так и с туберкулезом в сочетании с сопутствующими ХНЗЛ (92,3%; 90,8%; 86,2% соответственно).

Проанализировав результаты пробы Манту в группе детей только с хроническими неспецифическими заболеваниями, инфицированных МБТ, мы доказали, что проба Манту с 2 ТЕ

не подходит для выявления туберкулеза у этих детей, т. к. специфичность проб Манту с 2ТЕ у детей с ХНЗЛ, инфицированных МБТ, не высокая 17,9%, по сравнению с пробой АТР (97,4%). Также мы оценили результаты специфичности IGRA-теста у детей с ХНЗЛ. И в результате нами получено, что IGRA-тесты, как и проба с АТР, обладают высокой специфичностью (97,4%) независимо от наличия сопутствующих ХНЗЛ. Также не имеет значения и генез хронического неспецифического заболевания легких.

Нами впервые проведено сравнение пробы с АТР и IGRA-теста у пациентов, инфицированных МБТ, с ХНЗЛ аллергического и инфекционного характера. При анализе диагностических характеристик исследуемых иммунологических проб среди пациентов, имеющих ХНЗЛ, мы рассчитали специфичность и диагностическое отношение правдоподобия положительного результата. В результате нами получено: проба Манту 17,9% [95% ДИ: 10,2; 28,3], ( $DLR_{\oplus} = 112$  [95% ДИ: 99; 128]), проба с АТР – 97,4% [95% ДИ: 91; 99,7], ( $DLR_{\oplus} = 3540$  [95% ДИ: 899; 13934]), IGRA-тест – 97,4% [95% ДИ: 91; 99,7], ( $DLR_{\oplus} = 3360$  [95% ДИ: 853; 13242]). При расчете чувствительности и диагностического отношения правдоподобия отрицательного результата пробы Манту мы получили 92,3% [95% ДИ: 83; 97,5], ( $DLR_{\ominus} = 43$  [95% ДИ: 16; 113]), пробы с АТР – 90,8% [95% ДИ: 81; 96,5], ( $DLR_{\ominus} = 9$  [95% ДИ: 4; 20]), IGRA-тест – 86,2% [95% ДИ: 75,3; 93,5], ( $DLR_{\ominus} = 14$  [95% ДИ: 8; 26]).  $DLR_{\oplus}$  оценивает, во сколько раз увеличивается шанс того, что у пациента есть заболевание при положительном результате теста.  $DLR_{\ominus}$  оценивает, во сколько раз снижается шанс того, что у пациента есть заболевание при отрицательном результате теста (Рисунок 8).

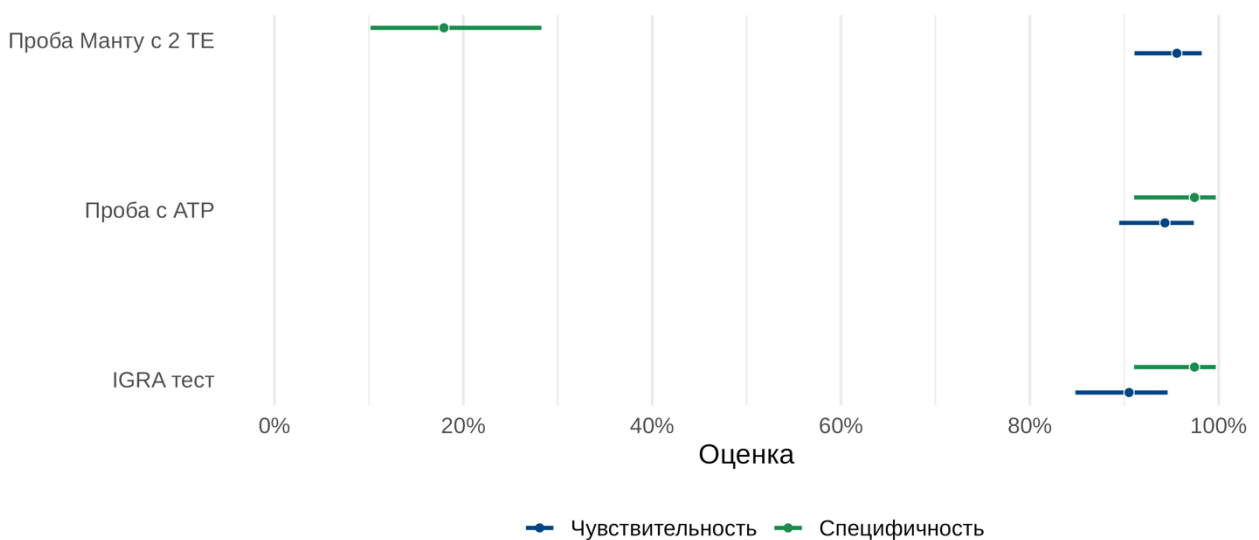


Рисунок 8 – Результаты анализа диагностических характеристик проб

Таким образом, нами доказана высокая эффективность применения пробы с АТФ и IGRA-теста у детей с ХНЗЛ для ранней диагностики туберкулеза независимо от генеза хронического неспецифического заболевания легких.

По результатам проведенного исследования нами разработан диагностический алгоритм обследования и наблюдения детей с туберкулезом в сочетании с ХНЗЛ (Рисунок 9), согласно которому для повышения эффективности выявления активного туберкулеза у детей, инфицированных МБТ, с ХНЗЛ и детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей показано проведение скринингового ежегодного обследования на туберкулез независимо от возраста пробой с АТФ или IGRA-тестом. При положительном результате тестов с последующим проведением компьютерной томографии, и в случае выявления локального туберкулеза дети подлежат направлению в стационар для проведения химиотерапии. Если локальный туберкулез не выявлен – профилактическое лечение и длительное (до 5 лет и более) наблюдение у фтизиатра. При отрицательном результате иммунологических тестов рекомендуется наблюдение у педиатра, 2 раза в год проба с АТФ или IGRA-тест и консультация фтизиатра 1 раз в год.

### Алгоритм действий врача по результатам скрининга на туберкулез детей с ХНЗЛ



Рисунок 9 – Алгоритм действий врача по результатам скрининга на туберкулез детей с ХНЗЛ

## ВЫВОДЫ

1. Дети 3–6 и 15–17 лет, инфицированные МБТ с установленным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких, при наличии предрасполагающих факторов в виде пороков развития легких (ОШ=4,02;  $p=0,038$ ), перенесенной ранее пневмонии (ОШ=11,7), дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (ОШ=11,4), составляют группу наиболее высокого риска по заболеванию активным туберкулезом, что обосновывает необходимость их регулярного осмотра фтизиатром.
2. В структуре клинических форм первичного туберкулеза у детей с сопутствующей бронхолегочной патологией в младшей возрастной группе, более чем в 5 раз преобладает поражение легочной ткани в виде первичного туберкулезного комплекса (54,2%) по сравнению с группой детей без сопутствующей бронхолегочной патологии (10%),  $p=0,024$ . У детей старшего возраста данных различий не определяется.
3. Хронические неспецифические заболевания легких у детей увеличивают риск развития активного туберкулеза. Туберкулез без ХНЗЛ протекает у детей практически без жалоб (6,5%) и со скудной клинической картиной (2,2%). У детей при туберкулезе с сопутствующими ХНЗЛ преобладают характерные жалобы (46,2%), клиническая симптоматика (30,8%) и выраженная рентгенологическая картина (27,7%) со стороны дыхательной системы ( $p=0,01$ ), которые могут затруднять диагностику туберкулезного процесса.
4. Проба с АТР и IGRA-тесты высокочувствительны у детей больных туберкулезом в сочетании с хронической неспецифической бронхолегочной патологией (90,8%; 86,2%), высокоспецифичны (97,4%; 97,4%) у детей, инфицированных МБТ, без активного туберкулеза с ХНЗЛ как аллергического, так и инфекционно-воспалительного генеза, по сравнению с пробой Манту (17,9%).
5. Дети, инфицированные МБТ, с хроническим неспецифическим заболеванием легких и дети, инфицированные МБТ, с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей независимо от возраста и генеза хронического неспецифического заболевания легких составляют группу наиболее высокого риска по заболеванию активным туберкулезом, что обосновывает целесообразность проведения им в условиях ОЛС иммунодиагностики пробой с АТР или IGRA-тестами.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детей, инфицированных МБТ, с подтвержденным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких, при наличии порока развития легких и перенесенной

ранее пневмонии, а также детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных необходимо направлять к фтизиатру.

2. Ежегодный скрининг на туберкулез детям младшего возраста (от 1 года до 7 лет) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных МБТ, рекомендуется проводить пробой с АТР или IGRA-тестом.

3. При отрицательном результате иммунологических тестов рекомендуется наблюдение у педиатра, 2 раза в год проба с АТР или IGRA-тестом и осмотр фтизиатра 1 раз в год.

4. При подозрении на туберкулез на фоне хронических неспецифических заболеваний легких детям рекомендуется проводить КТ органов грудной клетки на предмет выявления очага туберкулезной инфекции.

5. В случае инфицирования МБТ детям с хроническими неспецифическими заболеваниями легких при положительных пробе с АТР или IGRA-тесте показано длительное (более 2 лет) наблюдение у фтизиатра.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Наконечная, С.Л.** Сравнительная оценка результатов внутрикожной пробы Манту и Диаскинтестом® с лабораторным тестом QuantiFERON-TB Gold In-Tube у детей, больных туберкулезом, и у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / **С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий** // **Туберкулез и социально-значимые заболевания.** – 2020. – № 3. – С. 20–25.

2. **Nakonechnaya, S.** Comparative results of the QuantiFERON laboratory test with a skin test containing the recombinant protein CFP-10-ESAT-6 and a Mantoux test with 2 TE in children with chronic non-specific lung diseases and tuberculosis / **S. Nakonechnaya, V. Aksenova, Y. Mizernitsky** // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 56. – Suppl. – P. 1569.

3. **Наконечная, С.Л.** Взаимное влияние туберкулёзного воспаления и хронического неспецифического процесса у детей больных туберкулёзом, и детей с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких / **С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий** // *Российский педиатрический журнал.* – 2021. – Т. 24. – № 5. – С. 40.

4. Баронова, О.Д. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / О.Д. Баронова, В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Д.А. Кудлай, **С.Л. Наконечная** // **Медицинский совет.** – 2021. – № 16. – С. 147–154. [**Scopus**]

5. Аксенова, В.А. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно,

- А.В. Казаков, Д.А. Кудлай, А.Д. Пахлавонова, Е.А. Сокольская, **С.Л. Наконечная** // **Медицинский совет.** – 2021. – № 16. – С. 138–146. [Scopus]
6. **Наконечная, С.Л.** Взаимосвязь специфического и неспецифического воспаления у детей с туберкулезом и с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / **С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий** // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 46–53. [Scopus]
7. **Наконечная, С.Л.** Роль хронической неспецифической бронхолегочной патологии в формировании групп высокого риска по заболеванию туберкулезом у детей и подростков / **С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий** // **Туберкулез и социально-значимые заболевания.** – 2022. – Т. 10. – № 2 (38). – С. 40–45.
8. **Наконечная, С.Л.** Сопоставление результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (проба Манту и проба с АТР) и *in vitro* (QuantiFERON – GIT) в группах детей, имеющих хроническую неспецифическую бронхолегочную патологию в сочетании с различными проявлениями туберкулезной инфекции / **С.Л. Наконечная, В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий** // **Тихоокеанский медицинский журнал.** – 2022. – № 4 (90). – С. 25–29.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЗ РФ – министерство здравоохранения Российской Федерации

ОШ – отношение шансов

ПТК – первичный туберкулезный комплекс

ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ТЕ ППД-Л – очищенный белковый дериват Линниковой

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

CFP-10 – culture filtrate protein – секреторный белок микобактерии туберкулеза

$DLR\oplus$  – диагностическое отношение правдоподобия положительного

$DLR\ominus$  – диагностическое отношение правдоподобия отрицательного

ESAT-6 – early secreted antigenic target – секреторный белок микобактерии туберкулеза

IGRA-тесты – лабораторные тесты, основанные на высвобождении интерферона гамма, для диагностики туберкулезной инфекции, Interferon Gamma Release Assays