

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Наконечная Софья Левановна

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

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор

Мизерницкий Юрий Леонидович

Москва – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ.....	15
1.1. Туберкулез у детей в Российской Федерации и мире .....	15
1.2. Место хронических неспецифических заболеваний легких в структуре заболеваемости детей и подростков и их сочетание с туберкулезной инфекцией .....	17
1.3. Проблемы диагностики туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких .....	28
1.4. Резюме .....	39
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА .....	40
2.1. Объект и дизайн исследования. Критерии включения и исключения из исследования .....	40
2.2. Характеристика обследованных больных .....	44
2.3. Клиническое обследование.....	45
2.3.1. Методы клинического обследования у детей с туберкулезом органов дыхания.....	45
2.3.2. Методы клинического обследования у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза .....	47
2.4. Лучевые методы обследования .....	47
2.5. Иммунодиагностика .....	48
2.6. Методы статистического анализа .....	49
ГЛАВА 3. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ .....	50

3.1. Клиническая характеристика детей в основной группе, с туберкулезом органов дыхания и хроническим неспецифическим заболеванием легких – основная группа.....	50
3.2. Клиническая характеристика детей с туберкулезом органов дыхания – группа сравнения (дети с туберкулезом).....	68
3.3. Сравнительная характеристика детей основной группы и группы сравнения (дети с туберкулезом) .....	73
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРИКОЖНОЙ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ, ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ, IGRA-ТЕСТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ.....	96
4.1. Иммунодиагностика с проведением пробы Манту с 2ТЕ .....	97
4.2. Иммунодиагностика с проведением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.....	101
4.3. Анализ IGRA-теста в основной группе и группах сравнения (дети с туберкулезом и дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких) .....	105
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ .....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Туберкулез входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней, так как остаются серьезные проблемы в диагностике и профилактике [69, 89]. Согласно оценке ВОЗ, во всем мире в 2019 году заболело около 10 млн человек; из них 1,2 млн случаев зарегистрировано среди детей [68, 165]. По оценкам А. Reuter, J.A. Seddon (2020) [161], 20 млн детей ежегодно подвергаются туберкулезу (ТБ), что делает туберкулез 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 [16, 21, 149]. 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 [68, 71]. 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. Среди хронической бронхолегочной патологии лидирует бронхиальная астма [4, 26, 28, 65, 74, 90, 119, 127, 135, 136, 142, 144, 160, 161, 168]. Как свидетельствуют данные литературы, бронхиальная астма – наиболее частая причина инвалидности при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей и составляет 90% от общего числа детей с инвалидностью вследствие хронической бронхолегочной патологии [64, 127].

Бронхиальная астма является аллергическим заболеванием, представляет особо важную группу в диагностике туберкулеза. Аллергические состояния

нередко являются противопоказанием к постановке внутрикожных проб, поэтому детям с аллергической патологией необходим альтернативный алгоритм диагностики туберкулеза [72]. Другой обширной группой хронической неспецифической бронхолегочной патологии, представляющей интерес для фтизиатров и педиатров, является группа пациентов с инфекционно-воспалительным генезом заболевания. Известно, что дети с воспалением бронхиального дерева ввиду нарушения структуры и наличия в бронхах различной патогенной флоры предрасположены к туберкулезу, однако это никак не отражается на особенностях их обследования на туберкулез.

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 [67, 70]. Имеются данные, что туберкулезная инфекция чаще развивается на фоне имеющих морфологических изменений бронхолегочной системы [66, 81, 91]. Известно также, что дети с неспецифическими заболеваниями легких заболевают туберкулезом в 6,5 раз чаще, и у них в 2 раза чаще отмечаются осложненные формы туберкулеза [6, 126]. При сочетании специфических и неспецифических процессов в 3,4 раза чаще отмечается волнообразное течение туберкулеза органов дыхания (ТОД). Кроме того, сопутствующие туберкулезу неспецифические заболевания легких часто осложняют течение специфического процесса и принимают хронический рецидивирующий характер, что приводит к инвалидизации детей [62].

Таким образом, проблема сочетания туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы (ХНЗЛ) у детей и подростков до настоящего времени полностью не изучена [66, 155]. На фоне увеличения числа детей с неустановленной неспецифической патологией органов дыхания диагностика туберкулеза вызывает все большие трудности [9]. На сегодняшний день группы риска по заболеванию туберкулезом органов дыхания при наличии неспецифических заболеваний бронхолегочной системы официально

не регламентированы [66]. Относительно большая распространенность неспецифических болезней органов дыхания привела к тому, что группы риска стали диффузны и обширны. Охватить их качественным обследованием практическому здравоохранению не удастся. Поэтому встал вопрос о выделении групп высокого риска развития туберкулеза среди детей с хронической неспецифической патологией, требующих своего алгоритма по наблюдению и диагностике [66, 70].

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, инфицированным микобактерией туберкулеза. Поэтому, несмотря на успехи, достигнутые в области профилактики и диагностики туберкулеза у детей, ряд вопросов остается нерешенным. Это касается диагностики туберкулеза у детей с сочетанием туберкулеза и хронического неспецифического заболевания легких. В настоящее время для выявления и диагностики туберкулеза используются два типа иммунодиагностических метода диагностики туберкулеза – *in vivo* и *in vitro* [105]. К *in vivo* тестам относится проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [110]. В последние 20 лет во многих странах были разрешены к применению лабораторные тесты IGRA (*in vitro*) для диагностики туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 – QuantiFERON-TBGoldIn-Tube [68]. В РФ и мире проведены исследования по сравнению между собой этих 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.

Таким образом, в клинических рекомендациях по диагностики туберкулеза отсутствует четкий алгоритм обследования детей с ХНЗЛ ввиду обширности и разнообразия хронической неспецифической патологии. 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 проведения научного исследования, направленного на решение вопросов раннего выявления активного туберкулеза у детей и подростков с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Определение факторов угрозы формирования локальных форм туберкулеза у детей с ХНЗЛ способствует 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 [1, 10, 120].

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 заболевания туберкулезом [10, 18, 43, 107, 115, 132, 143].

Несмотря на успехи, достигнутые в области выявления туберкулеза у детей, ряд вопросов остается нерешенным, в частности, диагностика туберкулеза у детей с ХНЗЛ, особенно раннего возраста. Интерпретация иммунодиагностических проб при аллергопатологии вызывает путаницу, а обострения у детей с аллергическими

состояниями не позволяют провести пробу внутрикожно. 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 влияет на диагностику.

Таким образом, повышение эффективности выявления и диагностики туберкулеза у детей с ХНЗЛ сохраняет актуальность и требует алгоритма ведения пациентов этой группы риска.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности выявления туберкулеза у детей с хронической бронхолегочной патологией путем оптимизации обследования с использованием клиничко-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 клинико-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 АТР 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 (МБТ), 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, клиничко-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 уязвимыми 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.

### **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.

### **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 и 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 в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового туберкулезного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и в практическую деятельность отделения хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких Обособленного структурного подразделения Научно-исследовательского клинического института 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 клиничко-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.

### **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. Список литературы включает 172 источника, из которых 38 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 42 рисунками.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

## 1.1. Туберкулез у детей в Российской Федерации и мире

Во всем мире туберкулез является основной причиной смерти от одного возбудителя инфекционного заболевания [149], так как остаются серьезные проблемы в его профилактике, диагностике, лечении.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 80% новых случаев заболевания туберкулезом формируются вкладом 22 стран мира [10, 16, 21, 22, 96]. В 2020 году Россия вышла из числа стран с наибольшим бременем туберкулеза. Однако в Европейском регионе ВОЗ вклад Российской Федерации велик и составляет более 35% от всех «новых случаев туберкулеза, зарегистрированных в Европе» [10, 31, 74, 119, 127].

Организация Объединенных Наций (ООН) и ВОЗ [168] определили главные цели на 2020–2035 гг.: сокращение абсолютного числа случаев смерти от туберкулеза на 35% и сокращение заболеваемости туберкулезом к 2020 году на 20% по сравнению с 2015 годом. В период с 2015 по 2019 гг. совокупное снижение составило 9%. Это менее половины от предусмотренного в Стратегии ВОЗ.

Согласно оценке ВОЗ, во всем мире в 2021 году туберкулезом заболело около 10 млн человек, из них 1,2 млн случаев зарегистрировано среди детей [28, 68]. По оценкам А. Reuter, J.A. Seddon [161], 20 млн детей ежегодно подвержены туберкулезу (ТБ), что делает ТБ глобальной чрезвычайной проблемой в области охраны здоровья детей.

По данным Росстата в 2020 г. в Российской Федерации заболеваемость детей активным туберкулезом в возрасте от 0–14 лет составила 1599 человек на 100000 населения, у подростков в возрасте 15–17 лет – 615 на 100000 населения, что ниже, чем в 2019 г. – соответственно 2332 и 987 человек.

Все дети с туберкулезной инфекцией нуждаются в комплексных противотуберкулезных мероприятиях, но некоторые группы детей подвергаются более высокому риску развития туберкулезного процесса после инфицирования и требуют более срочного вмешательства. Факторы, связанные с переходом от туберкулезной инфекции к заболеванию у детей, включают в себя возраст (наиболее подвержены риску дети в возрасте до 5 лет) [136], сопутствующие заболевания, существенно влияющие на иммунную систему, такие как ВИЧ-инфекция, хронические заболевания, а также социально-экономическая депривация в целом.

Высокий уровень заболеваемости детей из групп риска во многом обусловлен отсутствием объективных критериев активности туберкулезного процесса, прежде всего «малых форм». Существует большой риск гипер- и гиподиагностики «малых форм», которые по данным традиционного рентгеномографического исследования составляют от 40 до 70%, причем при отсутствии или скудности клинических проявлений [5, 90].

Обследовать детей с подозрением на туберкулез сложно. В клинической практике диагностика требует систематического подхода, который состоит из 3 основных этапов: сбор анамнестических данных, данные осмотра, результаты лабораторно-инструментального обследования. Проблема состоит в том, что болезнь имеет различные клинические проявления, и симптомы часто неспецифичны. Для большинства детей туберкулез остается не подтвержденным бактериологическим методом из-за абациллярной его природы. Поэтому диагноз часто предполагается, но не подтверждается [142].

Существуют различные проблемы верификации диагноза ТБ у детей, которые вытекают из неспецифических рентгенологических результатов и абациллярной природы заболевания [4, 65, 160]. Таким образом, для клиницистов важно отметить, что туберкулез часто является клиническим диагнозом, и, учитывая низкую чувствительность современных диагностических инструментов, отрицательный тест у детей не исключает заболевания [26, 144, 135].

Заболевание у каждого третьего ребенка в РФ выявляется при проведении иммунодиагностики, у каждого пятого – при обращении за медицинской помощью в лечебные учреждения, в связи с этим важна настороженность педиатров в плане обследования детей на туберкулез. Отсутствие клинических, морфологических проявлений туберкулеза у детей раннего возраста сказываются на его исходах, крайне редко наблюдается полное рассасывание имеющихся изменений [5, 11].

В условиях эпидемии туберкулеза в РФ ведущей причиной высокого уровня заболеваемости детей туберкулезом следует считать неучитываемый контакт со взрослыми больными активным туберкулезом. Такие контакты имели место в семье до выявления источников заражения, а еще чаще – вне семьи как с выявленными ранее, так и с невыявленными больными [5, 24, 37, 122].

В рамках стратегии «End TB» существует острая необходимость улучшения диагностики и лечения для предотвращения заболеваемости и смертности детей от туберкулеза [169].

Таким образом, хотя туберкулез является давно известным заболеванием, он продолжает распространяться во всем мире, в том числе среди детей. Наличие и совершенствование методов скрининга на ТБ, диагностического тестирования и рекомендаций по лечению имеет жизненно важное значение для медицинской помощи детям с высоким риском развития ТБ.

## **1.2. Место хронических неспецифических заболеваний легких в структуре заболеваемости детей и подростков и их сочетание с туберкулезной инфекцией**

По данным Росстата, в 2020 году за медицинской помощью в РФ обратилось более 8 млн детей, среди них 3 млн составили дети с заболеваниями органов дыхания. По данным Института пульмонологии Минздрава России, ежегодный рост заболеваемости болезнями органов дыхания в России составляет 5–7% [64].

Болезни органов дыхания стабильно занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков [58, 68], занимают существенное место

в структуре смертности детей. Среди госпитализированных больных дети с болезнями органов дыхания составляют 35% [64, 82]. Общеизвестно, что показатели распространенности болезней органов дыхания, как правило, основываются на показателях, полученных при обращаемости пациентов в лечебные учреждения. Это не соответствует истинной распространенности заболеваний, так как многие больные не обращаются в медицинские учреждения по разным причинам, или врачи не устанавливают истинный диагноз [9, 64].

Наиболее сложной и актуальной проблемой детской пульмонологии являются хронические неспецифические заболевания легких. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении этой патологии, многие вопросы остаются дискуссионными.

В 50-х годах прошлого столетия появился инициированный зарубежными специалистами собирательный термин – хронические неспецифические заболевания легких [64]. Хронические неспецифические заболевания легких у детей, несмотря на существенный прогресс в развитии детской пульмонологии, остаются актуальной медико-социальной проблемой в силу достаточно высокого и стабильного показателя заболеваемости и инвалидизации пациентов [126]. Учитывая отсутствие выраженной специфичности клинической картины заболеваний, сложность лабораторно-инструментальной диагностики, диагноз нередко ставится несвоевременно, что может негативно повлиять на эффективность терапии и осложнить прогноз заболевания.

В педиатрической практике на протяжении многих лет все хронические воспалительные заболевания легких у детей сводились к общему понятию – «хроническая» пневмония. Однако, в 1995 г. на «Совещании педиатров-пульмонологов РФ» в г. Москве понятие хроническая пневмония получило более ограниченное толкование, что позволило ликвидировать ее гипердиагностику и способствовало выделению отдельных многочисленных нозологических форм, ранее поглощаемых общим диагнозом хронической пневмонии. В МКБ-10 и современной классификации заболеваний органов дыхания у детей (2009) понятие

«хроническая пневмония» вовсе упразднено. Сама же «хроническая пневмония» фактически распалась на хронический бронхит и бронхоэктатическую болезнь [59].

На сегодняшний день пневмонией российские исследователи называют «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным при наличии инфильтративных или очаговых изменений на рентгенограмме» [75].

В последние десятилетия внимание исследователей обращено на рост распространенности бронхиальной астмы у детей, которая лидирует среди хронической бронхолегочной патологии [7, 15, 23, 39, 52, 56, 57, 64, 100, 138, 158, 159, 160, 166, 172]. Как свидетельствуют данные литературы, бронхиальная астма – наиболее частая причина инвалидности при хронических неспецифических заболеваниях легких у детей и составляет 90% от общего числа детей с инвалидностью вследствие хронической бронхолегочной патологии [64, 125]. Все чаще в последнее время диагностируются и другие формы аллергической патологии легких, такие как гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), аллергический бронхолегочный аспергиллез (микоз) и др. [49, 104, 126].

Ежегодный повсеместный рост аллергопатологии, усиление тяжести клинического течения и резкое снижение качества жизни пациентов превратили аллергию в глобальную медико-социальную проблему. Распространенность аллергических заболеваний существенно увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах, по данным ВОЗ они выявляются уже более чем у 30% людей на земле [77, 102].

В России и во многих странах мира частые респираторные инфекции у детей являются основной причиной посещения врача и госпитализаций. Часто болеющие дети (ЧБД) – это не нозологическая форма и не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, преимущественно раннего и дошкольного возраста, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в

них. Позиция отечественных педиатров по критериям отнесения ребенка в группу часто болеющих отличается от позиции ВОЗ [93]. По международным данным, частота острых респираторных инфекций восемь раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения. Еще есть группа так называемых часто и длительно болеющих – это группа лиц всех возрастов (младенцы, школьники, подростки, взрослые), у которых острые респираторные инфекции протекают с тяжелым течением и наличием бактериальных осложнений, требующих применения антибактериальных препаратов. В этой группе детей частота острых респираторных инфекций колеблется от 3–5 до 8 раз в год, длительность болезни составляет более 14 дней [93, 94]. Поэтому необходимо дифференцировать пациентов, у которых острые респираторные инфекции имеют легкое и тяжелое течение. В дальнейшем тяжелое течение острых респираторных инфекций может привести к осложнениям (пневмония, бронхит, формирование хронического очага воспаления), повторным респираторным инфекциям [85, 164].

Частые заболевания являются фактором риска хронической патологии в подростковом и взрослом возрасте [60, 64]. В силу наличия возрастных особенностей иммунного ответа и в результате высокой распространенности аллергических заболеваний группа часто болеющих детей многими педиатрами и иммунологами рассматривается как клиническая маска ранее не диагностированных аллергических заболеваний дыхательных путей. Среди часто болеющих детей высокая частота больных респираторной аллергией (от 60% до 80%) [93]. Рекуррентные (повторные) эпизоды бронхиальной обструкции наиболее распространены среди детей раннего возраста. Результаты крупных когортных исследований позволяют прогнозировать вероятность формирования хронического бронхолегочного заболевания в более старшем возрасте (подростки, взрослые) у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции [50]. Наблюдение в течение пяти лет за 95000 детей подтвердило связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием бронхиальной астмы [93]. На долю часто болеющих детей приходится от 25 до 50% всех заболеваний детей

школьного возраста. Частые заболевания негативно сказываются на состоянии здоровья ребенка, на морфофункциональном состоянии, физическом и нервно-психическом развитии [64]. Несмотря на важность этого состояния, в настоящее время в литературе нет согласованного определения термина ЧБД, особенно в отношении частоты и типа инфекционных эпизодов, которые необходимо учитывать [162]. Также имеются данные, что риск инфицирования туберкулезом у часто болеющих детей в 2 раза выше, чем у детей того же возраста.

В настоящее время нет четких рамок определения количества перенесенных респираторных инфекций за один год. Этот показатель варьирует от 3 до 8, а также делается акцент на возраст ребенка (у детей младшего возраста этот показатель может быть выше, чем у школьников). Самое широкое признание получило следующее определение: возникновение восьми или более документально подтвержденных респираторных инфекций в год у детей раннего возраста (до трех лет) или шести и более – у детей старше трех лет при отсутствии какого-либо первичного патологического состояния [85, 151]. Инфекции нижних дыхательных путей считаются рецидивирующими, если в течение 12 месяцев происходит более трех эпизодов заболевания [85, 163, 171]. Рецидивирующие респираторные инфекции могут привести к иммунной дисфункции вирусной этиологии, создавая замкнутый круг рецидивирующих острых респираторных инфекций с бактериальными суперинфекциями, в том числе с туберкулезом, как с иммунозависимым заболеванием [85, 154].

Таким образом, инфекции нижних дыхательных путей (3 и более эпизода в год) могут быть предрасполагающим фактором как формирования хронического аллергического заболевания, например, бронхиальной астмы, так и иммунозависимого специфического туберкулезного воспаления.

Другая разновидность хронической неспецифической бронхолегочной патологии – заболевания, связанные с воспалением ввиду нарушения структуры бронхиального дерева. К таким инфекционно-воспалительным заболеваниям относят, в частности, бронхоэктатическую болезнь (ББ). Бронхоэктатическая болезнь – это осложненная инфекцией бронхоэктазия, поскольку клиническое

значение бронхоэктазы приобретают при инфицировании. Наличие бронхоэктазов у детей обычно связывают с перенесенными инфекционными заболеваниями. Ведущей причиной бронхоэктазов, считают инфекции нижних дыхательных путей, в том числе туберкулез [137, 147, 152]. Другим инфекционно-воспалительным заболеванием является хронический бронхит, выделение которого в отдельную нозологическую форму у детей ранее было предметом многолетних дискуссий. В то же время вторичный хронический бронхит является неотъемлемым компонентом различных форм врожденных и наследственных заболеваний легких и играет определяющую роль в их течении [126]. Хроническому бронхиту свойственно диффузное поражение бронхиального дерева. Среди подростков, подлежащих бронхоскопическому исследованию, в 79,7% случаев встречаются воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов. При этом отмечается преобладание явлений неспецифического эндобронхита (54,9%) над специфическим туберкулезным процессом в бронхах (5,3%). В то же время у 20% обследованных имело место сочетание специфического и неспецифического поражения слизистой оболочки бронхов.

Врожденные пороки развития бронхолегочной системы также являются основой для хронического неспецифического процесса в легких. Одновременно пациенты с пороками развития легких (ПРЛ) предрасположены к туберкулезу, часто у них отмечается торпидное течение туберкулеза [43]. Диагностика сочетанных поражений легких сложна из-за однообразия многих клинических и рентгенологических признаков ПРЛ и туберкулеза [126].

Наследственную патологию нередко ошибочно принимают за приобретенные ХНЗЛ. Среди детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких наследственная патология диагностируется у 5–6% больных. Наибольший интерес для диагностики туберкулеза представляют больные с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД).

В национальной рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [75] выделены пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур (агенезия, аплазия, гипоплазия легких).

Отдельно представлены пороки развития стенки трахеи и бронхов. Прижизненная диагностика пороков развития легких у детей нередко представляет трудности, так как в своем большинстве они протекают бессимптомно и проявляются в течение жизни вследствие их инфицирования и развития осложнений. Первичные и вторичные формы туберкулеза при этом принимают затяжной или рецидивирующий характер и плохо поддаются лечению.

При исследовании влияния болезней органов дыхания на состояние здоровья детей необходимо учитывать факторы риска, влияющие на их распространенность. Многими исследователями [17, 118, 128, 145, 170] установлено негативное влияние загрязнения окружающей среды на уровень заболеваемости острыми и хроническими болезнями органов дыхания, распространенность бронхиальной астмы [17, 23, 36, 57, 61]. Ведущая роль в загрязнении окружающей среды принадлежит большим городам, а Россия в целом относится к странам с высоким уровнем (73%) урбанизации [64, 99, 133]. Повреждающее действие поллютантов и других загрязнений окружающей среды ведет к подавлению системы местной защиты против вирусных и бактериальных агентов и формированию острого и хронического воспаления [103, 128]. Большое значение в формировании хронической бронхолегочной патологии придается неблагоприятному анте- и перинатальным факторам [30, 103]. Из социальных факторов наиболее существенное значение придается ранней социализации ребенка, т. е. резкому увеличению контактов с окружающими их взрослыми и, особенно, детьми (в частности высока заболеваемость детей в первые 1–2 года посещения детских дошкольных учреждений [62], пассивному и активному курению, неправильной организации отдыха [87]).

С учетом разнообразия болезней легких у детей и постоянного роста заболеваемости этой патологией, она представляет особый интерес для фтизиопедиатров. Именно поэтому взаимосвязь специфической и неспецифической патологии органов дыхания остается столь актуальной для фтизиопульмонологии.

В течение последних пяти лет в РФ отмечается снижение заболеваемости туберкулезом с 4800 пациентов от 0 до 17 лет в 2016 году до 2214 человек в 2020 году. Заболеваемость в РФ детей 15–17 лет (1599 человек) вдвое превышает заболеваемость детей 0–14 лет (615 человек) по данным росстата за 2020 год. В последние 6 лет отмечается снижение заболеваемости детей 15–17 лет (с 3796 человек в 2015, до 1599 в 2020 году). Отмечается сезонная неравномерность охвата детей 0–17 лет профилактическими осмотрами на туберкулез, обусловленная ограничениями метода иммунодиагностики туберкулеза и социальными причинами. Отмечается высокая заболеваемость детей из контакта с больными туберкулезом с бактериовыделением (382,7) и с гиперергическими пробами (266,3).

Согласно официальным данным статистики, особенностью современной эпидемиологической ситуации по детскому туберкулезу в России является рост числа заболевших детей, преимущественно дошкольного и младшего школьного возраста по сравнению с другими возрастными группами. Среди них наиболее уязвимой группой по заболеванию туберкулезом являются дети с наличием неспецифических факторов риска, по поводу которых они наблюдаются у специалистов-пульмонологов и участковых педиатров [4]. Известно, что в последние годы увеличилось количество трудно распознаваемых случаев хронических неспецифических заболеваний легких, когда клинические и лабораторные данные оказываются стертыми и нетипичными. Нередко выявление ХНЗЛ является случайной находкой во время обращения ребенка по поводу соматического заболевания, частых ОРЗ или во время всеобщей диспансеризации детей в поликлиниках или в школе [60, 65].

Наиболее частой локализацией туберкулеза является бронхолегочная система, отсюда и повышенное внимание фтизиатров к сопутствующим заболеваниям органов дыхания [54, 116, 134]. Группа этих заболеваний обширная и оказывает влияние на состояние факторов иммунной защиты бронхолегочной системы. Установлено, что дети из «групп риска» по заболеванию туберкулезом с наличием неспецифических заболеваний легких, заболевают туберкулезом в 6,5 раз

чаще, чем дети без наличия неспецифической патологии органов дыхания [6]. Осложненные формы туберкулеза в 2 раза чаще встречаются у детей, страдающих неспецифическими заболеваниями легких [67]. При сочетании туберкулеза и неспецифических процессов в 3,4 раза чаще отмечается волнообразное течение туберкулезного процесса вследствие обострения неспецифического заболевания бронхолегочной системы. Полное рассасывание патологических изменений в легких у детей больных туберкулезом в сочетании с ХНЗЛ в результате специфической и неспецифической химиотерапии отмечается в 4,8 раза реже, чем у больных только туберкулезом органов дыхания. Большие остаточные изменения в виде фиброза легочной ткани, плотных или кальцинированных очагов в дальнейшем могут быть базой для возникновения рецидива туберкулеза или его развития у детей с ХНЗЛ. Ранее проведенное исследование показало высокий риск развития туберкулеза у детей с неспецифической патологией органов дыхания [53]. При оценке уровня заболеваемости неспецифической патологией у больных туберкулезом детей обнаружено, что 34,2% детей часто болели простудными заболеваниями до заболевания туберкулезом, а у 6% детей на фоне имеющегося локального туберкулеза возникали неспецифические заболевания. Отсюда следует, что наличие частых простудных заболеваний ослабляет защитные силы организма и создает угрозу инфицирования и заболевания туберкулезом, о чем говорят многие авторы [76]. По данным Л.С. Кирюхиной (1991), важную роль играет характер заболеваний, предшествующих туберкулезу, возникших у 82,5% детей. В.Л. Орлов (1988), считает, что туберкулезная инфекция чаще развивается на фоне более выраженных морфологических изменений бронхолегочной системы [81]. Также изменяется клиническая картина как самого туберкулеза, так и неспецифических заболеваний легких при их сочетании [29]. Кроме того, большинство авторов сделали вывод, что у большей части больных ХНЗЛ может отмечаться острое течение вновь возникшего туберкулеза с утяжелением клинической картины болезни [66, 83]. По данным А.И. Мохначеской снижение нормальной элиминации микробов из дистальных дыхательных путей возникает при любых проявлениях туберкулезной инфекции в органах дыхания, но особенно

ярко выражено при сопутствующем туберкулезу легочном процессе неспецифической этиологии [40, 66]. В ранее проведенном исследовании выявлено снижение чувствительности к туберкулину у инфицированных МБТ детей, заболевших пневмонией, результаты пробы Манту с 2 ТЕ в таких случаях выпадают преимущественно сомнительные. Предложено детей после перенесенной пневмонии относить к группе риска по инфицированию и заболеванию туберкулезом и при сомнительных пробах Манту с 2 ТЕ направлять к фтизиатру.

Характерными особенностями течения туберкулеза у подростков, страдающих хроническими или часто повторяющимися неспецифическими заболеваниями легких, является бессимптомное или подострое начало заболевания, склонность к гиперергической реакции на туберкулин, распад легочной ткани, бактериовыделение, катаральный неспецифический эндобронхит и замедленное течение заболевания [2, 3, 41, 105, 123, 129]. В 26,5% случаев у детей с сопутствующим заболеванием наблюдалось обострение туберкулезного процесса, а у 11,9% инфицированных развивался локальный туберкулез. В период обострения ХНЗЛ туберкулез выявлялся в 2 раза чаще, чем в период ремиссии [73].

Важно обозначить, что туберкулезная инфекция у детей и подростков с неспецифическим заболеванием легких на фоне пороков развития, часто принимает хронический рецидивирующий характер и приводит к инвалидизации больных [78].

В исследовании А.И. Мохначевской, В.А. Аксеновой, С.К. Андреевой для выявления частоты и структуры ХНЗЛ у детей и подростков, наблюдающихся в противотуберкулезном диспансере, изучены результаты обследования 700 детей и подростков. При сочетанной патологии хронического неспецифического заболевания легких и туберкулеза у детей и подростков преобладают инфильтративный туберкулез легких и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Наиболее распространенной патологией среди больных туберкулезом детей являются хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь легких. Установлено, что общее число детей с неспецифической патологией органов

дыхания среди контингентов противотуберкулезных диспансеров (ПТД) имеет тенденцию к росту. Неспецифические заболевания легких диагностируются более чем у половины детей с туберкулезом органов дыхания, при этом наиболее часто встречаются хронические и рецидивирующие бронхиты. Среди контингента ПТД хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, инфицированные пороки развития являются наиболее распространенной неспецифической патологией бронхолегочной системы. При сочетанном поражении органов дыхания преобладают инфильтративные формы туберкулеза легких и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. По наблюдениям, неспецифическая патология в большинстве случаев выявлялась раньше, чем происходило инфицирование микобактериями туберкулеза, однако почти у 10% больных сроки возникновения неспецифической патологии органов дыхания и инфицирования приблизительно совпадали. Из этого авторы сделали вывод о сочетанном влиянии на организм ребенка нескольких факторов. В ряде случаев хроническая неспецифическая патология возникала на фоне уже имеющегося инфицирования. Это были в основном дети из старшей возрастной группы и подростки, у которых вторичные формы туберкулеза развивались на фоне как имеющегося инфицирования микобактериями туберкулеза, так и на фоне неспецифической патологии органов дыхания. Можно полагать, что ХНЗЛ являются биологически значимой предпосылкой для развития туберкулезного процесса в органах дыхания. Именно наличие хронического и рецидивирующего воспаления приводит к снижению местного иммунитета бронхолегочной системы, что создает условия для внедрения МБТ и развития специфического воспаления [67].

Таким образом, проблема сочетания туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей и подростков до настоящего времени остается недостаточно изученной и актуальной.

### **1.3. Проблемы диагностики туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких**

В ВОЗ сформулирована стратегия по ликвидации туберкулеза на 2016–2035 гг. В связи с этим, важным моментом в период напряженной эпидемиологической ситуации является раннее выявление туберкулезной инфекции у детей с помощью современных методов иммунодиагностики [20, 21, 22]. Ранней диагностике способствует выявление детей, инфицированных микобактерией туберкулеза, и профилактика заболевания у лиц из групп высокого риска по туберкулезу [28]. Профилактика туберкулеза лежит в основе организации противотуберкулезной помощи детям. Эти вопросы всегда активно разрабатывались отечественными учеными-фтизиатрами: М.П. Похитоновой, Е.Б. Меве, Л.А. Митинской, В.Ф. Фирсовой, Л.В. Лебедевой и др. [48, 68]. Несмотря на успехи, достигнутые в области профилактики и диагностики туберкулеза у детей, ряд вопросов остаются нерешенными. Это касается диагностики туберкулеза у детей из групп риска, в частности у детей с сочетанием туберкулеза и хронического неспецифического заболевания легких. Во-первых, патоморфоз туберкулеза в сочетании с ХНЗЛ становится все более разнообразным, значительно изменяется клиническая картина как самого туберкулеза, так и неспецифической бронхолегочной патологии, что влияет на клиническую картину. Во-вторых, хроническая бронхолегочная патология в ряде случаев имеет аллергическую природу, а диагностика туберкулеза у детей с аллергопатологией вызывает сложности. Аллергопатология является многофакторным проявлением, в ее основе лежат генетические нарушения, сложные иммунные механизмы развития и влияние комплекса экзогенных и эндогенных факторов. Патологические отклонения, возникающие в иммунитете ребенка, оказывают влияние на патогенез многих заболеваний, связанных с реактивацией иммунной системы, – таким заболеванием является и туберкулез. Туберкулез относят к иммунозависимым заболеваниям, где главная роль принадлежит, в первую очередь, макрофагам и лимфоцитам [97].

В настоящее время в мире существует два типа иммунодиагностических методов диагностики туберкулеза: – *in vivo* и *in vitro*.

К *in vivo* тестам относится проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина и тесты, основанные на составе белков ESAT-6 и CFP-10, которые специфичны к МБТ и стимулируют высвобождение IFN- $\gamma$  Т-клетками. К ним относят пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), Су-Тб, С-TST [79, 110].

К *in vitro* тестам относят IGRA-тесты. Среди них QuantiFERON-TB Gold In-Tube, который мерит количество IFN- $\gamma$ , вырабатываемого в ответ на специфические антигены МБТ и T-Spot, который измеряет количество периферических мононуклеарных клеток, которые продуцируют INF- $\gamma$  после стимуляции ESAT-6 и CFP-10 [47, 79].

В течение практически ста лет основным методом раннего выявления туберкулеза у детей являлась массовая туберкулинодиагностика – туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении. Это положение было закреплено в методических документах, в которых подробно описана методика проведения и оценки пробы (приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации») [27, 63, 121].

Как показывают наблюдения, основным недостатком туберкулиновой пробы является значительное количество ложноположительных результатов из-за перекрестной реактивности антигенов, присутствующих в других микобактериях и в вакцинном штамме БЦЖ. Поэтому тест имеет низкую специфичность в странах, где применяется массовая вакцинация БЦЖ [165]. Таким образом, данная методика не отвечает всем необходимым требованиям по раннему выявлению туберкулезной инфекции в связи со сложностью, а иногда и невозможностью на первых этапах наблюдения дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии [47, 48, 156], а также невозможности отличить активную туберкулезную инфекцию от перенесенного в прошлом инфицирования или локального туберкулезного процесса [27].

Помимо этого, туберкулиновая кожная проба имеет ряд ограничений, включая необходимость двух посещений медицинского работника с интервалом до 72 часов, субъективную интерпретацию результатов теста и возможное искажение результата пробы из-за других инфекций, в том числе гельминтозов [139, 140].

Информативность туберкулиновых проб зависит от многих факторов, определяющих общую реактивность организма: наличия соматической патологии, общей аллергической настроенности организма, индивидуальной чувствительности кожи, сбалансированности питания ребенка, массивности и вирулентности инфекции. Ряд заболеваний – бронхиальная астма, грипп, обострение хронического тонзиллита, бронхит, а также осложненное течение вакцинации БЦЖ – повышают чувствительность к туберкулину. Установлено, что при применении больших доз туберкулина через короткие промежутки времени также повышается туберкулиновая чувствительность [105].

Многие авторы указывают, что люди с высокой чувствительностью к туберкулину заболевают туберкулезом в несколько раз чаще, чем с умеренными или слабыми реакциями на туберкулин. Однако туберкулезная инфекция не всегда является единственной причиной проявления высоких и гиперергических реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД – Л. Нередко гиперергия связана с влиянием параспецифических реакций, усиливающих сенсбилизацию инфицированного МБТ организма [105]. Кроме того, кожная проба Манту может быть положительной в результате инфицирования нетуберкулезными микобактериями.

Особую сложность представляет интерпретация результатов пробы Манту у детей с аллергопатологией. В литературе представлено множество противоречивых данных о влиянии аллергической настроенности организма на результат пробы Манту. Одни авторы расценивают аллергические заболевания как состояния, искажающие туберкулиновую чувствительность в сторону ее повышения [27, 44, 92]. По данным других авторов, есть обратная зависимость между аллергическими состояниями и реактивностью к туберкулину, проявляющаяся меньшей выраженностью кожной реакции на туберкулин у пациентов с аллергическими заболеваниями [150]. В связи с этим своевременная

диагностика затруднена, и туберкулезный процесс приобретает запущенный характер. Т.В. Серебрякова показала (2009), что у 45% детей с аллергией выявлены распространенные формы специфического процесса, у 19% наблюдалось осложненное течение туберкулеза. При этом в 9,7% случаев аллергическое заболевание и в 16,1% случаев различного вида аллергические реакции у детей впервые были выявлены в туберкулезном стационаре [105].

В своем исследовании Е.А. Амосова, Е.А. Зонтова утверждают, что по результатам иммунодиагностики, у детей с атопическим дерматитом отмечается более низкая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ по сравнению с детьми без аллергических заболеваний [84].

Следует обратить особое внимание на детей, инфицированных МБТ и имеющих аллергическую настроенность, для исключения гипердиагностики, так как трудность интерпретации реакций на туберкулин у них зачастую связана с феноменом парааллергии.

Также наличие аллергических заболеваний нередко затрудняет диагностику туберкулезной инфекции у детей, так как в период обострения имеются противопоказания к туберкулинодиагностике, и отмечается сложность интерпретации результатов туберкулиновых проб [13, 14].

У каждого пятого человека на Земле хотя бы однажды в жизни возникали аллергические реакции, более того, они стали встречаться все чаще. Аллергические реакции являются гиперергическими реакциями организма в ответ на воздействие некоторых факторов внешней среды, которые принимаются им как потенциально опасные. Наличие аллергической настроенности организма, связанное не только с индивидуально обусловленной реакцией на туберкулин, но и влиянием многочисленных экзо- и эндоаллергенов, значительно затрудняет интерпретацию туберкулиновых проб и, соответственно, установление диагноза туберкулеза. Следовательно, выявление причин, ведущих к усилению чувствительности к туберкулину на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, крайне важно для определения тактики дальнейшего наблюдения за ребенком [105].

Итак, до настоящего времени не выработано достаточно четких критериев, позволяющих дифференцировать кожные реакции, связанные с микобактериальными антигенами, от реакций, обусловленных иными аллергическими факторами; не ясна диагностическая ценность туберкулинодиагностики для установления диагноза туберкулеза у детей и подростков с наличием аллергических заболеваний, и не выработана тактика диспансерного наблюдения за этим контингентом детского населения [105].

В связи с проблемой, связанной с интерпретацией результатов пробы Манту, в России разработан в 2008 году новый препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении 0,2 мкг/0,1 мл (Диаскинтест®) [117]. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP (culture filtered protein) – ESAT (early secreted antigenic target), разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом. Он содержит два антигена, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ и у большинства нетуберкулезных микобактерий.

Практика применения демонстрирует чувствительность метода от 80 до 96% [33, 80, 86, 114, 131], а выявляемость туберкулеза по результатам положительных проб в 40 раз выше, чем по результатам туберкулинового теста с 2 ТЕ ППД-Л (англ. Purified Protein Derivative в модификации Линниковой) [8, 45, 107]. На этапе многоцентровых клинических исследований были установлены высокие диагностические характеристики пробы АТР – чувствительность 99% (95% ДИ: [98; 100]) и специфичность 100% (95% ДИ: [90; 100]) и отсутствие влияния вакцинации БЦЖ на результат кожной пробы с АТР [43]. В клиническом исследовании специфичности кожной пробы АТР у здоровых лиц специфичность пробы с АТР составила 97% (95% ДИ: [92; 99]).

В результате использования аллергена туберкулезного рекомбинантного в 15 раз уменьшилось количество детей, взятых на учет с ранним периодом первичной туберкулезной инфекции [8, 143].

Ранее было показано, что введение в диагностическую практику пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным снижает процент направляемых на консультацию к фтизиатру до 25% от подлежащих консультации на основании положительного туберкулинового теста, улучшает качество дифференциальной диагностики туберкулеза с другой легочной патологией, способствует уменьшению числа непрофильных госпитализаций, снижает число лиц, нуждающихся в проведении инструментальных и инвазивных методов дополнительного обследования [8, 18].

По данным сводного анализа (2020) результатов применения пробы с АТР в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков установлено: доля положительных результатов у лиц больных туберкулезом – 91,6%, доля отрицательных результатов у здоровых – 99,1% [46].

В исследованиях доказана высокая эффективность организации выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением пробы с АТР. Выявление специфической туберкулезной патологии при использовании пробы с АТР в учреждениях первичной медико-санитарной помощи у школьников 8–17 лет превышает аналогичную при использовании пробы Манту в 37 раз, а относительно активного процесса – в 10 раз [132]. Проба с АТР показала высокую эффективность при сплошном исследовании больных, выявленных в Москве в 2012–2014 гг. [108] и в Санкт-Петербурге [111].

Установлена высокая эффективность пробы с АТР как скринингового метода обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в возрасте 8 лет и старше [115]: положительный результат стабильно регистрируется менее чем у 1% обследуемых (2015 г. – 0,97% и 2016 г. – 0,86%). Применение дифференцированного подхода к назначению превентивного лечения только детям с положительным результатом пробы с АТР (группа высокого риска по развитию туберкулеза) существенно повысило мотивацию родителей к проведению профилактической терапии (проведено в 92,0% случаев) [115].

Отмечено, что результаты ежегодного скрининга и лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у российских детей и подростков с помощью

пробы с АТР привели к снижению ежегодной заболеваемости новыми активными случаями туберкулеза в России. Заболеваемость детей в России снизилась с 19,1 на 100000 населения в 2001 г. до 8,3 на 100000 населения в 2018 г.

Е.И. Журавлева, А.В. Почивалов и другие авторы подтверждают, что Диаскинтест высоко специфичен у детей с аллергической и другой хронической патологией легких [34].

В исследовании С.М. Ананьева по диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения автором сделан вывод, что применение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у вакцинированных против туберкулеза детей, позволяет в 19,4% случаев выявить ЛТИ и в 39,4% – активный туберкулез. У детей с сопутствующей аллергической патологией применение данного метода сопровождается риском получения ложноположительных результатов в 50–60% случаев.

*Результативность кожных иммунодиагностических проб для раннего выявления туберкулезной инфекции.* По данным Л.В. Слоговой и соавт. [143] в условиях клинической практики чувствительность пробы с АТР составила 98,3%, пробы Манту с 2 ТЕ – 98%.

В мета-анализе результатов кожных проб, существующих в настоящий момент в мире, отмечено, что чувствительность Диаскинтеста составила 91,18% (95% ДИ: [81,72; 95,98]) по сравнению с 88,24% (95% ДИ: [78,20; 94,01]) для пробы Манту 5 мм [167].

Ранее получено, что параметры оценки диагностической ценности пробы с АТР значительно выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ. По данным А.А. Старшиновой и соавт. [95] прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов кожных проб в развитии туберкулезной инфекции составила для пробы с АТР 82,1% и 85,0% соответственно (для пробы Манту 39,7% и 15,3%). Показатели диагностической значимости пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулезной инфекции у подростков составили 97,9%, 10,2% соответственно. При изучении особенностей течения туберкулезной инфекции у детей до 5 лет М.Э. Лозовской и соавт. (2018) [42] проведен анализ результатов

кожных иммунологических проб у детей с туберкулезом в возрасте от 0 до 3 лет: на момент выявления заболевания у детей проба Манту в 93% случаев была положительной, но чаще умеренно выраженной, в то время как проба с АТР была положительной в 92% случаев, преимущественно гиперергической или выраженной. По данным А.А. Старшиновой и соавт. (2017, 2018) [101] установлена низкая значимость пробы Манту с 2 ТЕ как метода раннего выявления туберкулеза у детей, установлена гипо- (10–50%) и гипердиагностика (78%) латентной туберкулезной инфекции у детей с различным уровнем чувствительности по данным пробы Манту с 2 ТЕ [115].

По данным Л.В. Слоговой [131] среди лиц с положительными реакциями на пробу Манту с 2ТЕ частота выявления больных туберкулезом составила 0,13%, среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР – 4,9%, то есть в 40 раз чаще.

Доказано, что проба с АТР при скрининге позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. При этом показатель выявляемости больных туберкулезом в десятки раз выше среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР по сравнению с пробой Манту [47].

Также доказано, что скрининг детей и подростков в возрасте старше 8 лет в учреждениях первичного звена здравоохранения с помощью кожной пробы с АТР обеспечивает целенаправленное и значительно более точное выявление групп высокого риска развития заболевания, чем иммунодиагностика с помощью реакции Манту с 2 ТЕ [153].

При доказанной клинической эффективности пробы с АТР специалистами установлено и ее фармакоэкономическое преимущество в скрининге по сравнению с пробой Манту [25]. Установлено, что применение пробы с АТР в практике привело к улучшению эпидемической ситуации среди детского населения и значимому экономическому эффекту [38]. Однако у детей с хронической неспецифической бронхолегочной патологией оценку клинической эффективности пробы с АТР ранее не проводили.

*IGRA-тесты.* В последние 20 лет во многих странах были разработаны и разрешены к применению два варианта лабораторных тестов *in vitro* для диагностики туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10 (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Один из них – QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TBGoldIn-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia), зарегистрированный в РФ, основанный на твердофазном иммуносорбентном анализе для измерения антигенспецифичной продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) циркулирующими Т-клетками крови [43].

Лабораторные IGRA-тесты рекомендованы для применения во всем мире [20], а именно QuantiFERON-TB Gold In-Tube является «золотым стандартом» из всех международно признанных эталонных стандартов на туберкулезную инфекцию из IGRA-тестов [157]. Однако, учитывая стоимость лабораторных тестов, на настоящем этапе они не могут использоваться в массовом скрининге и применяются только при наличии противопоказаний для проведения кожных иммунологических проб и в отдельных клинических ситуациях.

Новое поколение диагностических тестов, анализы на основе высвобождения гамма-интерферона (IGRA), очень перспективно в качестве эффективного метода скрининга на ЛТИ, диагностики туберкулеза у детей с аллергопатологией отчасти потому, что у этих тестов меньше ограничений, чем у пробы Манту; на их результаты меньше влияет иммунный ответ, интерпретация результатов более объективная, и этот тест основывается на более специфических маркерах [146]. Для проведения теста IGRA требуется только одно посещение врача, во время которого берут образец крови. Результаты лабораторных исследований IGRA могут быть доступны в течение 24 часов [141].

Однако многое остается неизвестным об эффективности IGRA по сравнению с *in vivo* тестами. Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют проводить скрининг на туберкулез с использованием либо кожных тестов, либо IGRA, но не обоих этих тестов [141]. Кожный тест дешевле, чем IGRA, что может быть важным аргументом для органов здравоохранения [148]. К недостаткам IGRA

можно отнести инвазивность теста, а также то, что взятые образцы крови необходимо транспортировать в лабораторию и обрабатывать в короткие сроки после забора. Что еще более важно, все больше данных свидетельствует о том, что результаты тестов IGRA и кожных тестов могут очень отличаться при их проведении в разных группах населения.

*Сравнение in vivo и in vitro тестов.* М.Э. Лозовская, В.В. Белушков проводили сопоставление результатов ДСТ, QFT и пробы Манту с 2ТЕ у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции в целях совершенствования диагностики. Результаты было доказано, что тесты на основе антигенов ESAT-6 и CFP-10 – Диаскинтест, Квантиферон, при высокой частоте совпадения результатов (68,3%) в некоторых ситуациях могут реагировать по-разному и давать дополнительную информацию при совместном применении в сложных диагностических случаях или при наличии иммунопатологических состояний [12].

Проба с АТР, как и проба Манту, проста в исполнении и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование, подобно IGRA-тестам *in vitro*. На этапе доклинических и многоцентровых клинических исследований была доказана высокая чувствительность (95% ДИ: [98; 100]) и специфичность (95% ДИ: [90; 100]) пробы с АТР при выявлении туберкулезной инфекции и отсутствие влияния вакцинации БЦЖ на результат новой кожной пробы. По эффективности проба с АТР сопоставима с IGRA-тестами [68, 106].

Имеются данные о высокой частоте совпадений результатов пробы с АТР и QFT [32, 35, 98, 112, 113], что, с одной стороны, подтверждает их достоверность, а с другой – свидетельствует о возможности взаимной их замены при необходимости [72].

Проба с АТР имеет диагностические параметры, сопоставимые с лабораторными тестами [46]. Однако это инвазивная методика, применение которой может сопровождаться определенными ограничениями. Так, в работах А.А. Старшиновой и соавт. [101] показано, что у детей с отягощенным аллергоанамнезом и страдающих ожирением более обоснованно применять лабораторные тесты.

В целом, все вышеуказанные тесты обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Они позволяют с достоверностью 95% исключить или выявить наличие туберкулезной инфекции. По результатам многолетних исследований, было доказано, что применение АТР в скрининге туберкулезной инфекции среди детского населения привело к оптимизации потоков детей, направляемых на консультацию детского фтизиатра по результатам иммунодиагностики в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Это позволило значительно сократить потребность в дополнительном обследовании пациентов, повысить качество диспансерной противотуберкулезной работы с детским населением, сократив при этом трудозатраты и сэкономив значимые финансовые средства. Результаты применения тестов IGRA свидетельствуют о высокой их чувствительности и специфичности по сравнению с туберкулиновой пробой [108, 109, 117, 124, 131]. Однако среди этих исследований не проводилась оценка результатов иммунологических тестов у детей с хронической бронхолегочной патологией. Возможно, в сложных и спорных случаях диагностики туберкулеза у детей целесообразно сочетать постановку тестов *in vivo* и *in vitro*. Такими сложными ситуациями являются дети с сопутствующей хронической патологией органов дыхания [27]. Исследований по сравнению иммунологических тестов у детей больных туберкулезом и имеющих сопутствующую хроническую бронхолегочную патологию ранее не проводилось.

Даже с появлением современных методов диагностика туберкулезной инфекции должна быть комплексной, учитывать эпидемиологические факторы, наличие аллергической предрасположенности и сопутствующей бронхолегочной патологии. Также, учитывая, что у детей с ХНЗЛ может протекать латентная туберкулезная инфекция, делает их высокой группой риска по туберкулезу и оправдывает проведение углубленной иммунодиагностики.

#### 1.4. Резюме

Таким образом, туберкулез в сочетании с ХНЗЛ является угрозой для здоровья детского населения. Одной из причин этого является то, что в диагностике туберкулеза у детей с ХНЗЛ отсутствует четкий алгоритм обследования детей ввиду их разнородности и разнообразия. 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. Отметим, что имеющейся на сегодня информации недостаточно для оценки чувствительности, специфичности и воспроизводимости иммунодиагностических тестов у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В настоящее время отмечается рост отказов родителей и законных представителей детей от проведения любых инвазивных методик, а также увеличивается число детей, имеющих медицинские противопоказания для постановки кожных проб, что существенно влияет на охват профилактическими противотуберкулезными мероприятиями и имеет негативные последствия, приводя к несвоевременному выявлению туберкулезной патологии. В связи с чем актуальным становится формирование доказательной базы для научного обоснования применения различных диагностических тестов у проблемных категорий детей. Необходимо также поиск доказанных предикторов к развитию туберкулеза у детей с ХНЗЛ, что позволит улучшить его диагностику на педиатрическом этапе обследования и своевременно направлять таких лиц на консультацию к фтизиатру.

С учетом сказанного весьма актуальны дальнейшие доказательные исследования в данном направлении.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

### 2.1. Объект и дизайн исследования. Критерии включения и исключения из исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено проспективное открытое простое контролируемое сравнительное многоцентровое исследование 236 детей, которые были разделены на три группы: основная группа – 65 пациентов с туберкулезом органов дыхания и наличием хронической неспецифической бронхолегочной патологии, группа сравнения (ТБ) – 93 пациента с активным туберкулезом органов дыхания, группа сравнения (ХНЗЛ) – 78 пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания без туберкулеза, но инфицированных МБТ.

В исследование включались дети согласно критериям включения и исключения. Критериями включения пациентов в основную группу являлись: возраст детей от 0 до 17 лет включительно; впервые выявленный активный туберкулез органов дыхания, подтвержденный лабораторными и инструментальными методами; наличие одного из следующих диагнозов хронической неспецифической бронхолегочной патологии: хронический бронхит, бронхиальная астма, пороки развития легких; дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, 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; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании от пациента или его законных представителей.

Критериями включения пациентов в группу сравнения (ТБ) являлись: дети от 0 до 17 лет включительно; впервые выявленный активный туберкулез органов дыхания, подтвержденный лабораторными и инструментальными методами;

наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании от пациента или его законных представителей.

Критериями включения пациентов в группу сравнения (ХНЗЛ) являлись: дети в возрасте от 0 до 17 лет включительно; отсутствие ранее туберкулеза; наличие установленной хронической неспецифической бронхолегочной патологии; инфицированность МБТ, подтвержденная данными медицинской документации; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании от пациента или его законных представителей.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: отказ пациента или законного представителя от дальнейшего участия в исследовании, возраст старше 17 лет, наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний других органов и систем, осложняющих течение основного процесса в органах дыхания.

Исследование проводилось 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.

В стационар ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России дети и подростки основной группы и группы сравнения (ТБ) поступали для оказания специализированной медицинской помощи из противотуберкулезных медицинских организаций различных субъектов Российской Федерации. Диагноз «туберкулез» устанавливался по результатам комплексного обследования центральной врачебно-контрольной комиссией согласно принятой клинической классификации ТБ (приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003, приложение № 2). В основной группе у детей был ранее установлен один из следующих диагнозов: «бронхиальная астма», «хронический бронхит», «порок развития легких». В

стационар НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева дети и подростки группы сравнения (ХНЗЛ) поступали с установленным ранее одним из диагнозов хронического неспецифического заболевания: гиперсенситивный пневмонит, бронхиальная астма, хронический бронхит, пороки развития легких, осложненные хроническим воспалительным процессом, первичная цилиарная дискинезия – для оказания специализированной медицинской помощи из различных субъектов Российской Федерации.

Таким образом в основной группе (n=65): детей с туберкулезом и хроническим бронхитом n=15, с туберкулезом и бронхиальной астмой n=13, с туберкулезом и пороками развития легких n=9. Дополнительно на основании данных анамнеза мы выделили детей (n=28) с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей для подробного изучения у них предикторов к 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.

Группа сравнения (ХНЗЛ) (n=78) была набрана для оценки результатов иммунодиагностических методов выявления туберкулеза у детей с ХНЗЛ. Дополнительно, в зависимости от генеза из нее было выделено две подгруппы: ХНЗЛ алл. (n=36) – дети с аллергической патологией органов дыхания (гиперсенситивный пневмонит n=17, бронхиальная астма n=19) и ХНЗЛ инф.-восп. (n=42) – дети с поражением органов дыхания инфекционно-воспалительного генеза (хронический бронхит n=30, пороки развития легких, осложненные хроническим воспалительным процессом n=3, первичная цилиарная дискинезия n=9).

Объектом исследования являлась медицинская документация: история болезни стационарного больного – ф. № 003, выписки из истории болезни. На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (протокол № 81 от 11.10.2019).

Детям в основной группе и группе сравнения (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. В основной, группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ) (n=236) проведено обследование с использованием современных иммунодиагностических тестов *in vitro* и *in vivo* (туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ), проба с АТР, IGRA-тест) (Рисунок 1).

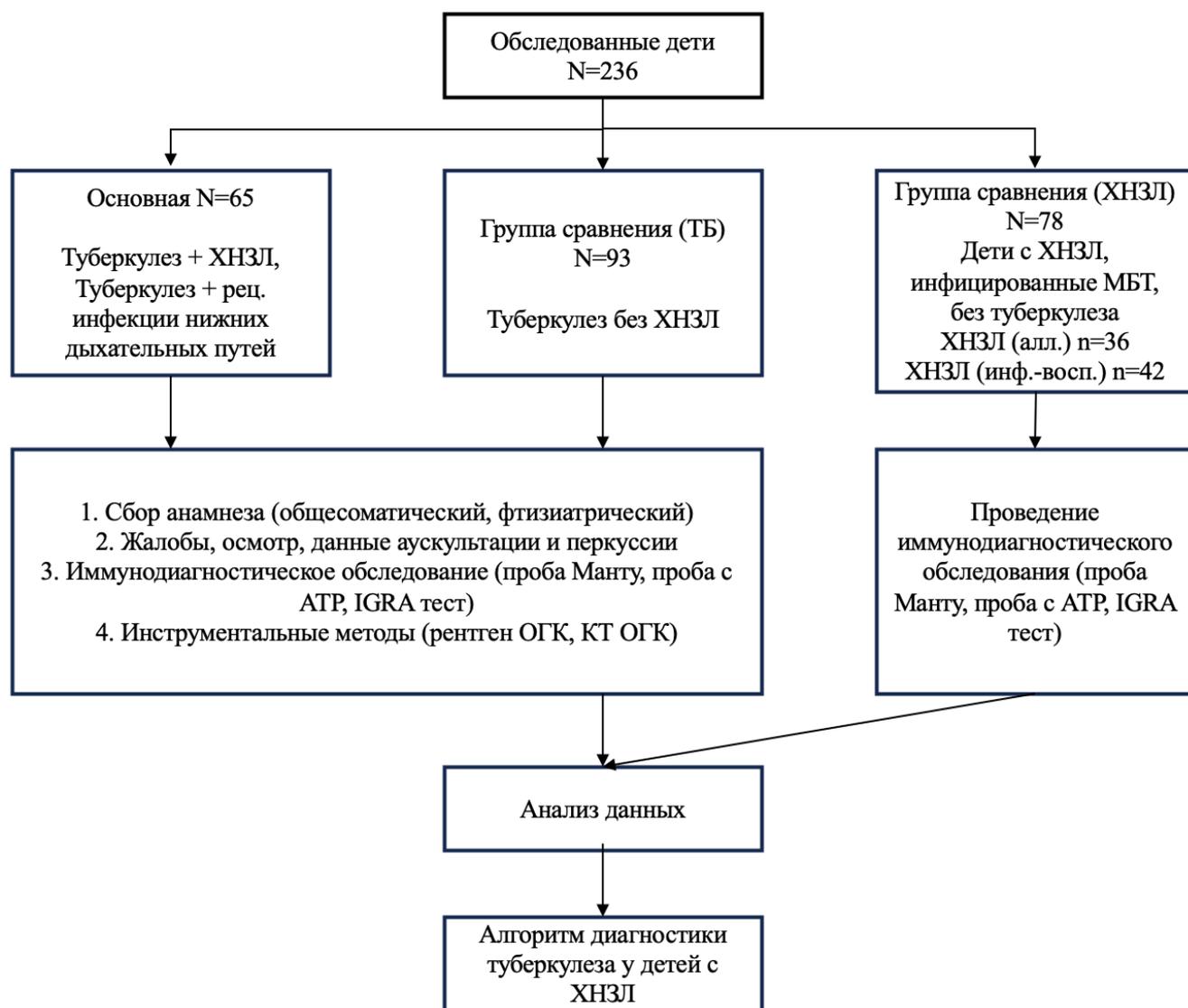


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.2. Характеристика обследованных больных

Под нашим наблюдением находилось 236 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, больных различными формами туберкулеза и хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Исходя из того, что у детей имеются значительные отличия в проявлениях туберкулеза и сопутствующей бронхолегочной патологии в разные периоды детства, что связано с анатомо-физиологическими и иммунологическими особенностями детского организма, выделены 4 возрастные подгруппы: от 0 до 2 лет 11 месяцев 29 дней (0–2 года), от 3 до 6 лет 11 месяцев 29 дней (3–6 лет), от 7 до 14 лет 11 месяцев 29 дней (7–14 лет) и от 15 до 17 лет 11 месяцев 29 дней (15–17 лет).

Возрастно-половой состав пациентов групп представлен на Рисунке 2 и Рисунке 3.

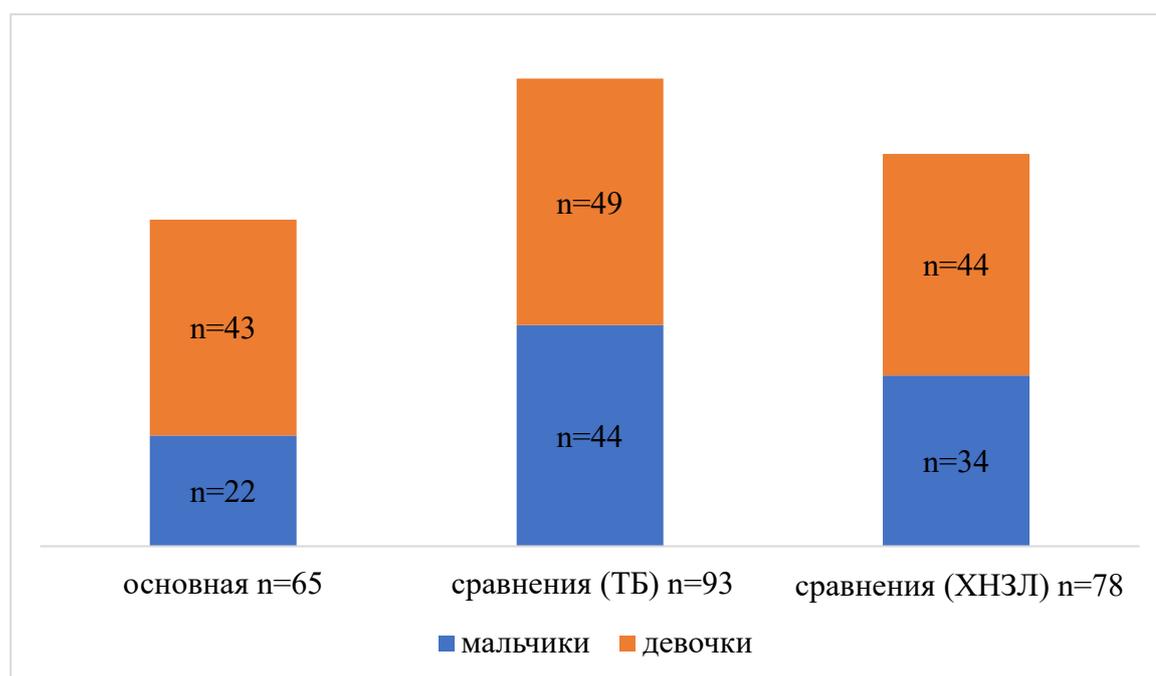


Рисунок 2 – Распределение пациентов по полу (n – абсолютные значения, \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

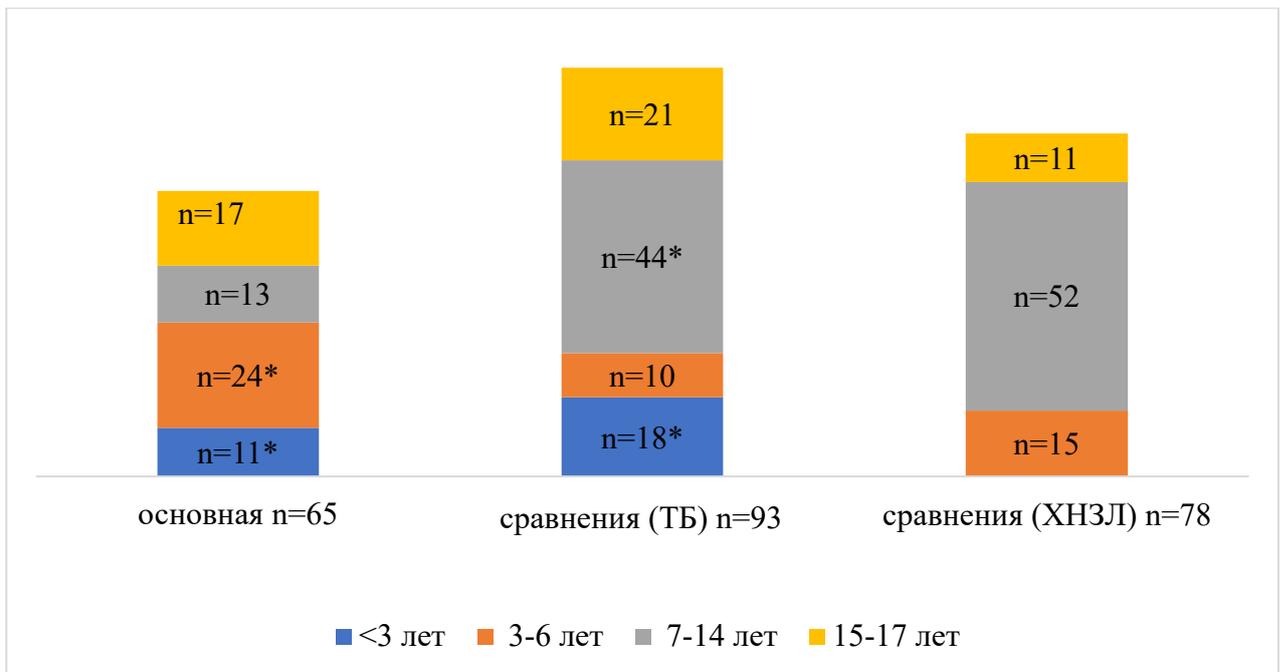


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрасту (n – абсолютные значения, \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

На рисунках мы видим, что дети в группах сопоставимы по полу ( $p=0,234$ ). При анализе возрастного состава дети в возрасте до 3 лет достоверно чаще наблюдаются в основной и группе сравнения (ТБ), чем в группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p=0,002$ ). В возрастной группе 3–6 лет с достоверным различием ( $p=0,001$ ) преобладает количество детей в основной группе, по сравнению с группой сравнения (ТБ). Среди детей 7–14 лет значительную часть составляют дети в группе сравнения (ТБ) ( $p=0,001$ ). Подростки 15–17 лет наблюдаются одинаково часто во всех группах.

## 2.3. Клиническое обследование

### 2.3.1. Методы клинического обследования у детей с туберкулезом органов дыхания

У всех пациентов в основной группе и группе сравнения (ТБ) проводилась комплексная оценка состояния здоровья. Детям и подросткам проведено

стандартное клиническое, рентгенологическое, инструментальное, лабораторное исследование, которые выполняли при поступлении в стационар ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

С целью определения особенностей течения туберкулеза у всех детей 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, отек 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.

Специфические факторы риска:

- 1) эпидемиологический – контакт с больными туберкулезом людьми или животными (как тесный семейный или квартирный контакт, так и случайный);
- 2) медико-биологический – отсутствие вакцинации против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М).

Для оценки мероприятий по профилактике и выявлению туберкулеза изучены вакцинный статус на основании медицинской документации, данные о диспансерном наблюдении детей у фтизиатра и контакт с источником туберкулеза.

У всех пациентов в основной группе и группе сравнения (ТБ) выясняли наличие/отсутствие жалоб и их характер. У части пациентов жалобы носили неспецифический характер, являясь проявлением синдрома интоксикации (повышение температуры тела, плохой аппетит, повышенная утомляемость, потливость, снижение веса). Некоторые пациенты предъявляли жалобы вследствие синдрома локального поражения органов и систем. Со стороны поражения органов

дыхания в ряде случаев наблюдался кашель (как сухой, так и влажный), одышка, затруднение дыхания.

На момент нахождения в стационаре оценивалось общее состояние пациентов.

С целью изучения особенностей клинических проявлений туберкулеза, сочетанного с ХНЗЛ, оценивали бронхолегочный синдром, для описания которого описывали аускультативные и перкуторные изменения в легких на момент поступления.

### **2.3.2. Методы клинического обследования у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза**

Для выполнения поставленных задач всем детям группы сравнения (ХНЗЛ) (n=78) с установленным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких было проведено комплексное обследование, включающее стандартное клиническое, рентгенологическое, инструментальное, лабораторное исследование, которые проводились при поступлении в стационар НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева согласно протоколу обследования.

Нами проведена оценка вакцинального статуса путем анализа медицинской документации и прививочного сертификата.

### **2.4. Лучевые методы обследования**

Всем пациентам в основной группе и группе сравнения (ТБ) (n=158) сразу при поступлении проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) – обзорный снимок и компьютерная томография (КТ) 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 (n=20), инфильтративный туберкулез (n=32), туберкулему (n=5). К формам с поражением лимфатических узлов – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (n=74).

## 2.5. Иммунодиагностика

Иммунодиагностика туберкулеза проводилась всем детям в основной группе, группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ) (n=236). В нашем исследовании 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) (в дальнейшем по тексту IGRA-тесты). 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) (в дальнейшем по тексту проба Манту с 2 ТЕ), и внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) (в дальнейшем по тексту проба с АТР).

В соответствующей главе, посвященной анализу результатов иммунодиагностических тестов у обследованных детей, мы пользуемся понятиями чувствительность и специфичность тестов. Под чувствительностью теста мы

понимаем наличие положительных реакций у лиц с достоверно подтвержденным диагнозом. Специфичность же теста – это отрицательная реакция на пробу у абсолютно здоровых людей.

## 2.6. Методы статистического анализа

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.

### **ГЛАВА 3. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Хронические воспалительные заболевания легких у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, увеличивают вероятность возникновения заболевания туберкулезом, а у больных локальными формами усугубляют его течение. Как показали многочисленные исследования [6, 53, 62] риск развития туберкулеза у детей с неспецифической патологией органов дыхания намного выше, чем у здоровых сверстников. По данным литературы течение туберкулеза у детей с наличием и отсутствием хронической неспецифической патологии органов дыхания значительно отличается [111]. Вследствие этого сопоставление анамнестических и клинико-рентгенологических данных у детей с туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких с изолированным туберкулезом в различных возрастных группах представляло несомненный интерес, и явилось предметом нашего исследования. Ниже приведены результаты анализа клиническо-анамнестической структуры и лабораторно-инструментальных данных обследования пациентов основной группы (n=65) и группы сравнения (ТБ) (n=93).

#### **3.1. Клиническая характеристика детей в основной группе, с туберкулезом органов дыхания и хроническим неспецифическим заболеванием легких – основная группа**

На начальном этапе проведена оценка возрастного-полового состава детей в основной группе.

На Рисунке 4 представлено распределение пациентов по полу: 22 (33,8%) мальчика, 43 (66,2%) девочки.

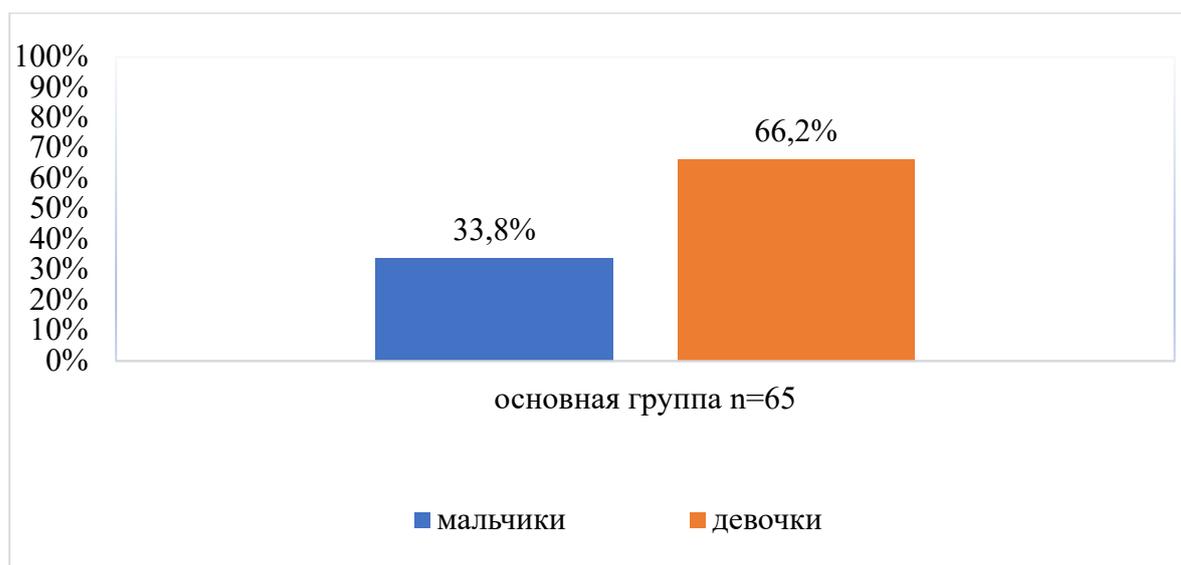


Рисунок 4 – Распределение пациентов по полу в основной группе

Таким образом, в группе наблюдения преобладали пациенты женского пола.

В Таблице 1 представлено распределение по полу и возрасту в основной группе. Дети младшего возраста (< 3 лет) – 11 человек (16,9%); дети дошкольного возраста (3–6 лет) – 24 человека (36,9%); дети школьного возраста (7–14 лет) – 13 человек (20%); подростки (15–17 лет) – 17 человек (26,2%).

Таблица 1 – Распределение детей по полу и возрасту в основной группе

Пол	Возраст							
	< 3 лет		3–6 лет		7–14 лет		15–17 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
М	3	4,6%	10	15,4%	3	4,6%	6	9,2%
Ж	8	12,3%	14	21,5%	10	15,4%	11	16,9%
Всего	11	16,9%	24*	36,9%*	13	20%	17	26,2%
$\chi^2$	8,103							
p	0,044 (df=3)							
Примечания: * – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона, df – число степеней свободы								

Пациенты сопоставимы по полу, так как различия не являются существенно значимыми ( $p < 0,05$ ). Мы видим статистически значимое преобладание пациентов в возрасте 3–6 лет. Уровень значимости  $p = 0,044$ . Значение критерия  $\chi^2$  составляет 8,103.

На Рисунке 5 наглядно видно, что преобладают дети в возрасте 3–6 лет.

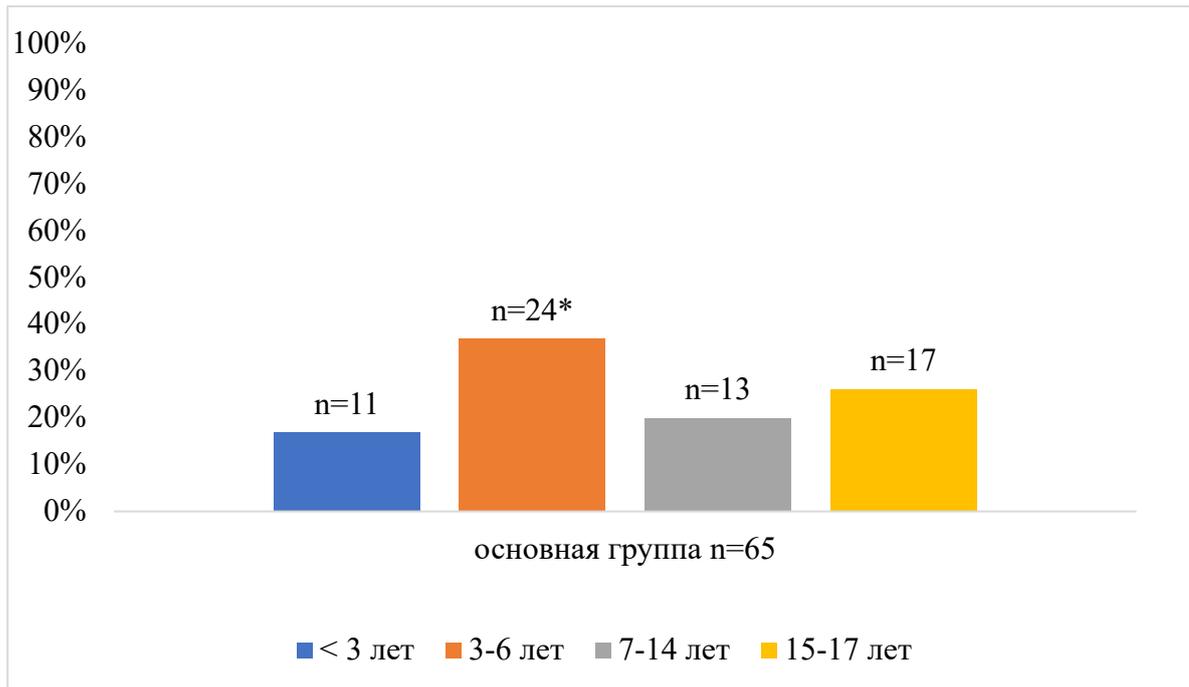


Рисунок 5 – Распределение пациентов по возрасту в основной группе (n – абсолютные значения, \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

Ниже представлено распределение клинических форм туберкулеза в основной группе (Рисунок 6).

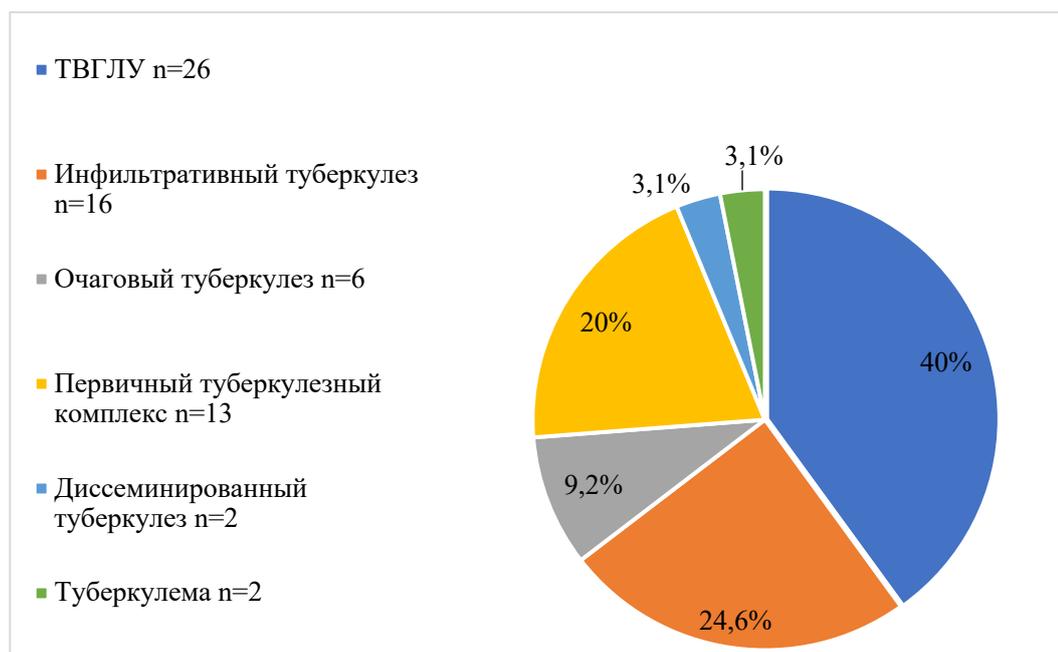


Рисунок 6 – Клинические формы туберкулеза в основной группе

Из Рисунка 6 видно, что туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) встречается у 26 детей из 65 (у 40%). Преобладает туберкулезный процесс с поражением легочной ткани, встречающийся в 60% случаев (у 39 человек). К нему мы отнесли инфильтративный туберкулез (24,6%, 16 человек), очаговый туберкулез (9,2%, 6 человек), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) (20%, 13 человек), диссеминированный туберкулез (3,1%, 2 человека), туберкулема (3,1%, 2 человека).

Далее мы проанализировали встречаемость форм туберкулеза в зависимости от возраста (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинические формы туберкулеза в зависимости от возраста в основной группе

Форма туберкулеза	Возраст								p
	< 3 лет		3–6 лет		7–14 лет		15–17 лет		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ТВГЛУ	11	16,9%	11	16,9%	2	3,1%	2	3,1%	0,01 df=15
Инфильтративный туберкулез	—	—	—	—	6	9,2%	10	15,4%	
Очаговый туберкулез	—	—	—	—	3	4,6%	3	4,6%	
ПТК	—	—	13	20%	—	—	—	—	
Диссеминированный туберкулез	—	—	—	—	2	3,1 %	—	—	
Туберкулема	—	—	—	—	—	—	2	3,1%	
Всего	11	16,9%	24	36,9%	13	20%	17	26,2%	

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

Из Таблицы 2 видно, что первичные формы туберкулеза (ТВГЛУ, ПТК) встречаются у детей младшей возрастной группы (0–6 лет) – в 53,8% (35 человек), а в старшей возрастной группе (7–14 лет) – в 6,2% (4 человека). При этом вторичные формы (инфильтративный туберкулез, очаговый туберкулез, диссеминированный туберкулез, туберкулема) встречаются только в старшей возрастной группе в 40% (у 26 человек), ( $p=0,01$ ,  $df=15$ ).

Вышесказанное наглядно отражено на Рисунке 7.

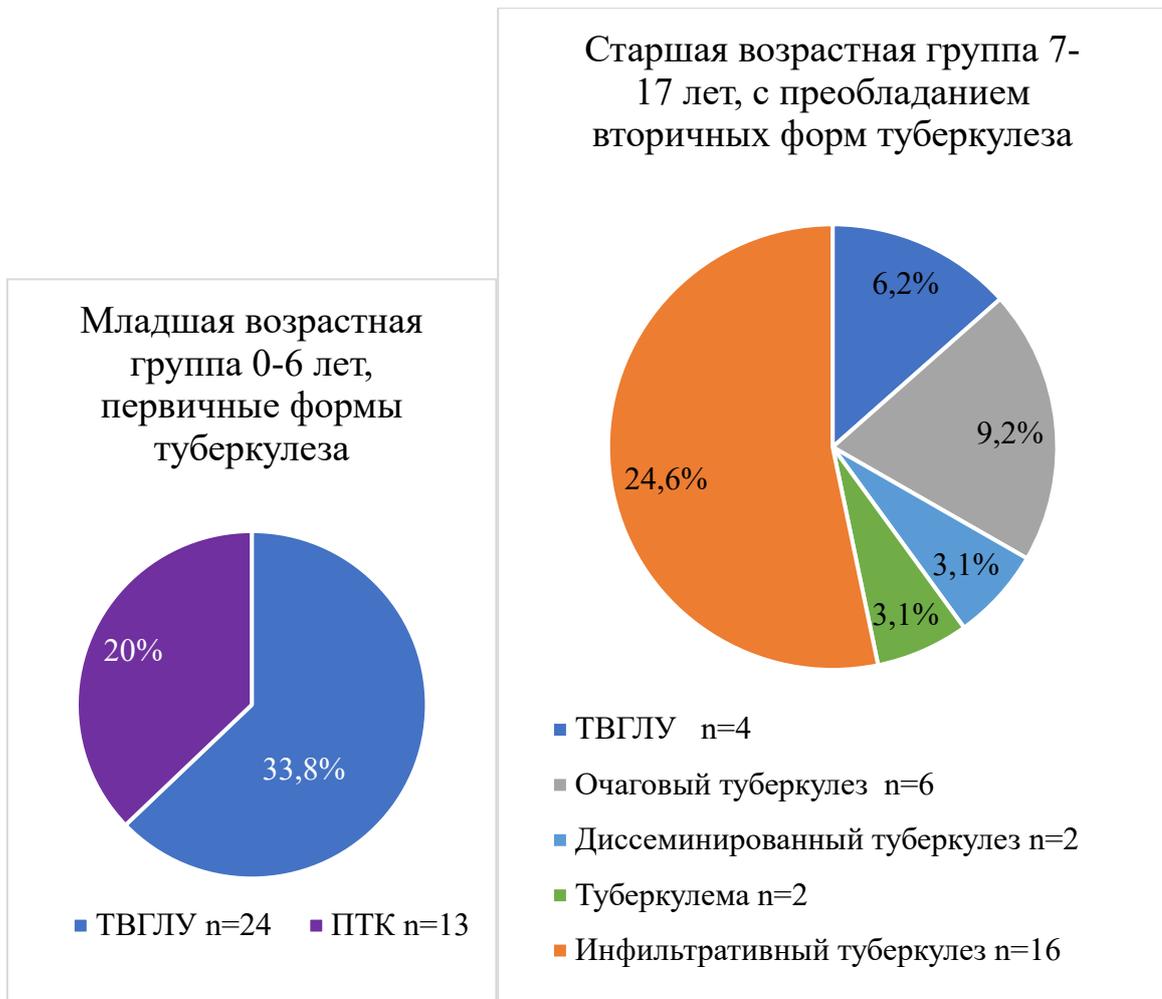


Рисунок 7 – Структура клинических форм туберкулеза в зависимости от возраста в основной группе

Так как основная группа – это группа с сочетанной патологией, мы проанализировали, какие формы туберкулеза встречаются при том или ином сопутствующем неспецифическом поражении легких.

В нашем исследовании мы сравнивали сочетание туберкулеза с тремя вариантами неспецифического поражения легких (Рисунок 8). Это бронхиальная астма (20%; 13 детей), хронический бронхит (23,1%; 15 детей), пороки развития легких (13,8%; 9 детей). Среди пороков в нашем исследовании наблюдались следующие: гипоплазия легкого (простая и кистозная), врожденная киста легкого, аномалии бронхиальных ветвлений, врожденная бронхоэктазия (синдром Вильямса-Кэмпбелла). Также мы выделили детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) как группу детей угрожаемых по

заболеванию туберкулезом, которым еще не установлен диагноз хронического неспецифического заболевания легких (43,1%; 28 детей).

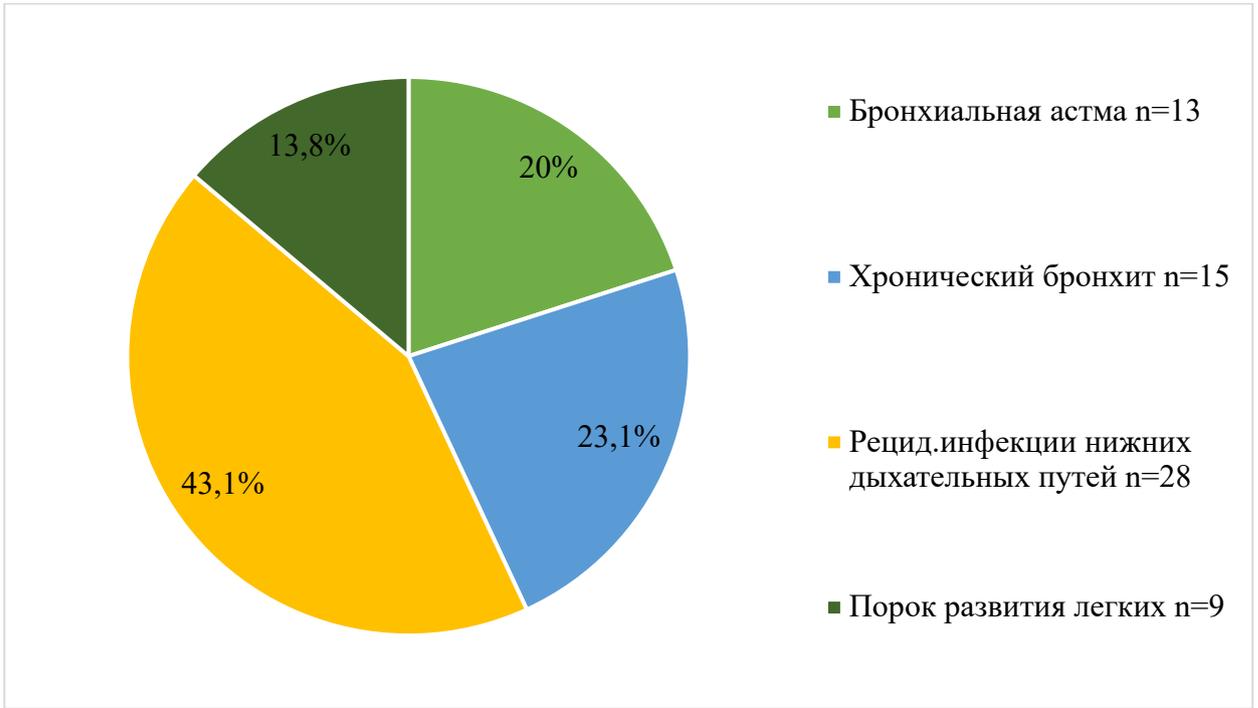


Рисунок 8 – Структура сопутствующей хронической неспецифической патологии органов дыхания в основной группе

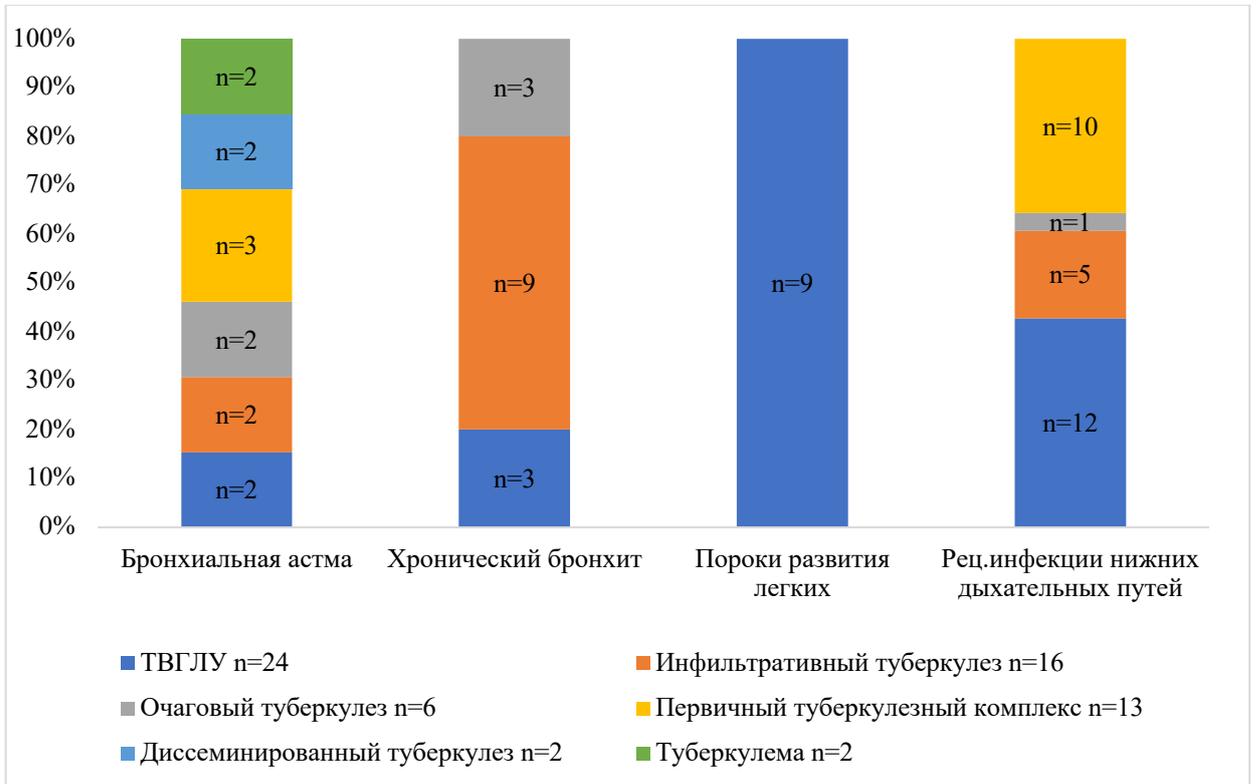


Рисунок 9 – Клинические формы туберкулеза в основной группе

Из Рисунка 9 видно, что у 10 пациентов с бронхиальной астмой диссеминированный туберкулез, туберкулема, инфильтративный туберкулез, очаговый туберкулез и ТВГЛУ встречаются в равных долях у 10 человек (по 15,4%), а ПТК – у 3 детей (23%). При хроническом бронхите очаговый туберкулез встречается в 20% (3 человека), ТВГЛУ – в 20% (3 человека), и более чем половину случаев составляет инфильтративный туберкулез – в 60% (у 9 человек). При пороках развития у всех 9 детей был установлен диагноз ТВГЛУ (100%), и это были дети младшей возрастной группы (до 3-х лет).

В группе детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей очаговый туберкулез был выявлен у 1 человека (3,6%), инфильтративный туберкулез у 17,9% (5 человек), ПТК – у 35,7% (10 человек), ТВГЛУ – у 42,8% (12 детей).

Таким образом, при хронической патологии органов дыхания довольно часто возникают формы туберкулеза с поражением легочной ткани, такие как инфильтративный туберкулез, очаговый туберкулез, первичный туберкулезный комплекс. Важно, что проявления неспецифического поражения легких в сочетании с врожденной патологией определяется у детей раннего возраста. Также следует отметить, что дети раннего возраста (3–6 лет) с первичными формами туберкулеза в виде первичного туберкулезного комплекса (с поражением легочной ткани) преобладают в группе с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (n=10).

С целью изучения факторов, повышающих заболевание туберкулезом в основной группе, были изучены анамнестические данные, включающие общесоматический и фтизиатрический анамнез (Рисунок 10).

Таким образом, исходя из анамнестических данных, отягощенный бытовой и акушерский анамнез встречался редко – по 3,1% случаев (4 человека). Почти у половины детей (47,7%; 31 человек) имелись аллергические проявления. Во фтизиатрическом анамнезе не вакцинированы БЦЖ 10,8% (7 человек). Ранее у фтизиатра наблюдалось по поводу инфицирования микобактерией туберкулеза

20% (13 человек). А при установлении диагноза туберкулез контакт был установлен в 53,8% (у 35 человек).

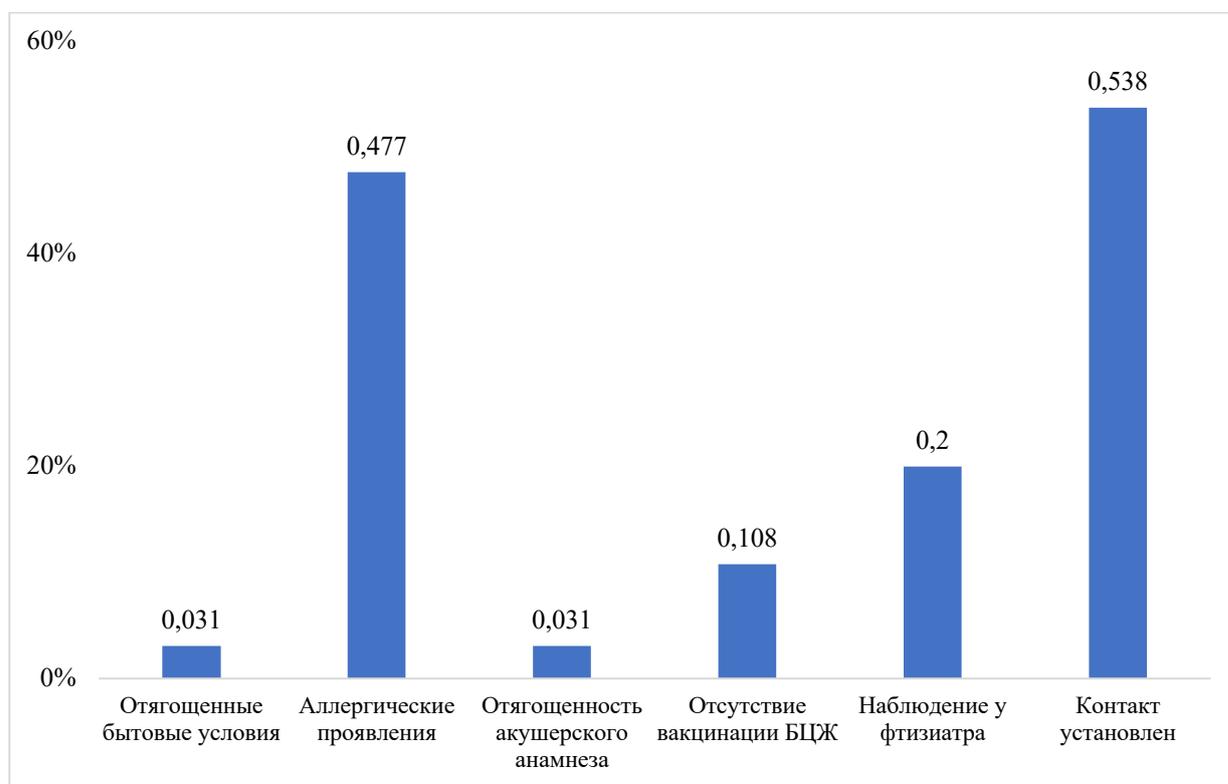


Рисунок 10 – Анамнестические данные у больных в основной группе

Таблица 3 – Анамнестические данные у больных основной группы

Сопутствующие патологии органов дыхания	Неудовлетворительные бытовые условия (абс/%)	Аллергические проявления (абс/%)	Отягощенный акушерский анамнез (абс/%)	Отсутствие вакцинация БЦЖ (абс/%)	Наблюдение у фтизиатра (абс/%)	Контакт не установлен (абс/%)
Бронхиальная астма (13/20%)	—	7/22,6%	—	—	3/23,1%	7/20%
Хронический бронхит (15/23,1%)	—	9/29%	—	—	3/23,1%	5/14,3%
Пороки развития (9/13,8%)	—	2/6,5%	—	7/100%	—	6/17,1%
Рецид.инфекции нижних дыхательных путей (28/43,1%)	2/100%	13/41,9%	2/100%	—	7/53,8%	17/48,6%
Всего (65/100%)	2/100%	31/100%	2/100%	7/100%	13/100%	35/100%

Исходя из Таблицы 3, неудовлетворительные бытовые условия иотягощенный акушерский анамнез встречались только в группе детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей. Под неудовлетворительными условиями понималось проживание в сыром, плохо проветриваемом помещении. Вероятнее всего, это способствовало частым заболеваниям пациентов. Отсюда можно сделать вывод, что бытовые условия у обследованных пациентов оказывали существенное влияние на развитие неспецифического процесса.

Почти половину пациентов с аллергическими проявлениями составляли дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (41,9% –13 человек из 31).

Не вакцинированы БЦЖ были 7 детей из 65. Среди них все дети с пороками развития легких – 7 человек из 9. Остальные 58 детей были вакцинированы еще в роддоме.

Наблюдались у фтизиатра 13 детей из 65 (20%).

При установлении диагноза туберкулез контакт был выявлен у каждого второго пациента.

Дополнительно мы проанализировали анамнестические данные у детей с туберкулезом в сочетании с конкретной сопутствующей бронхолегочной патологией (Рисунки 11–14).

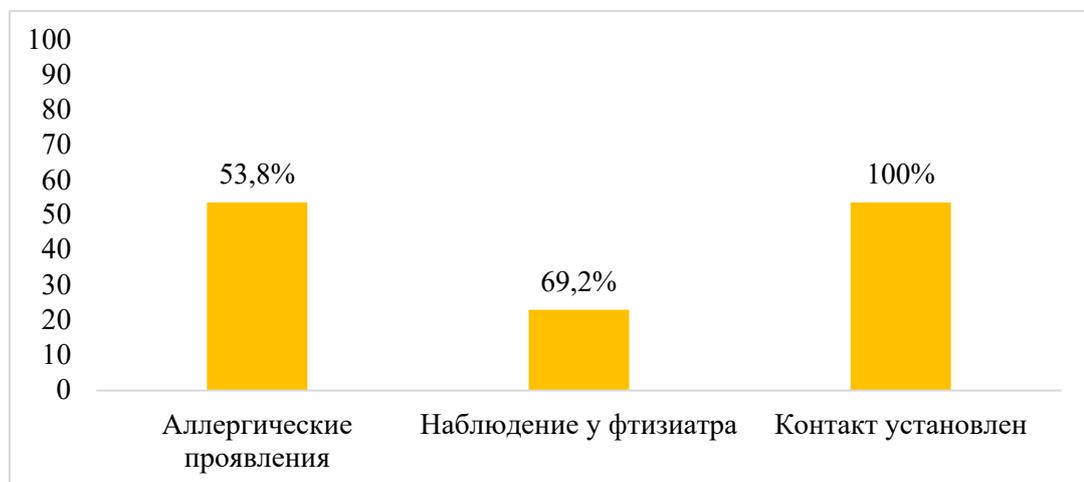


Рисунок 11 – Анамнестические данные у детей с бронхиальной астмой и туберкулезом

При сочетании туберкулеза с бронхиальной астмой, бытовой и акушерский анамнез больных не был отягощен. Аллергические проявления отмечены у 7 из 13 детей (53,8%).

Не вакцинированные БЦЖ дети отсутствовали. Под наблюдением у фтизиатра находилось 3 (23,1%) ребенка. При установлении диагноза туберкулез у 7 (53,8%) был выявлен контакт с источником туберкулеза.

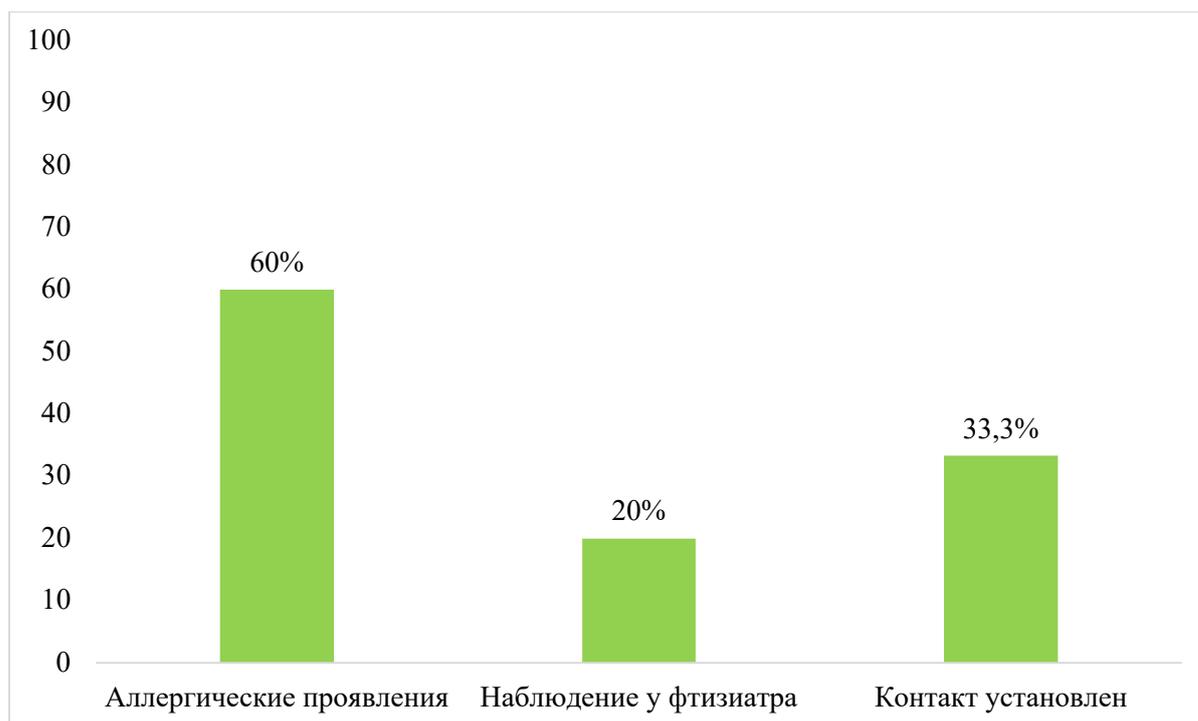


Рисунок 12 – Анамнестические данные у детей с хроническим бронхитом и туберкулезом

При сочетании туберкулеза с хроническим бронхитом бытовой и акушерский анамнезы не были отягощены. Аллергические проявления отмечены у 9 детей из 15 (у 60%). Не вакцинированные БЦЖ дети отсутствовали, у фтизиатра наблюдались 3 (20%) ребенка, впоследствии заболевших туберкулезом. Из 15 детей у 5 (33,3%) установлен контакт с источником туберкулеза.

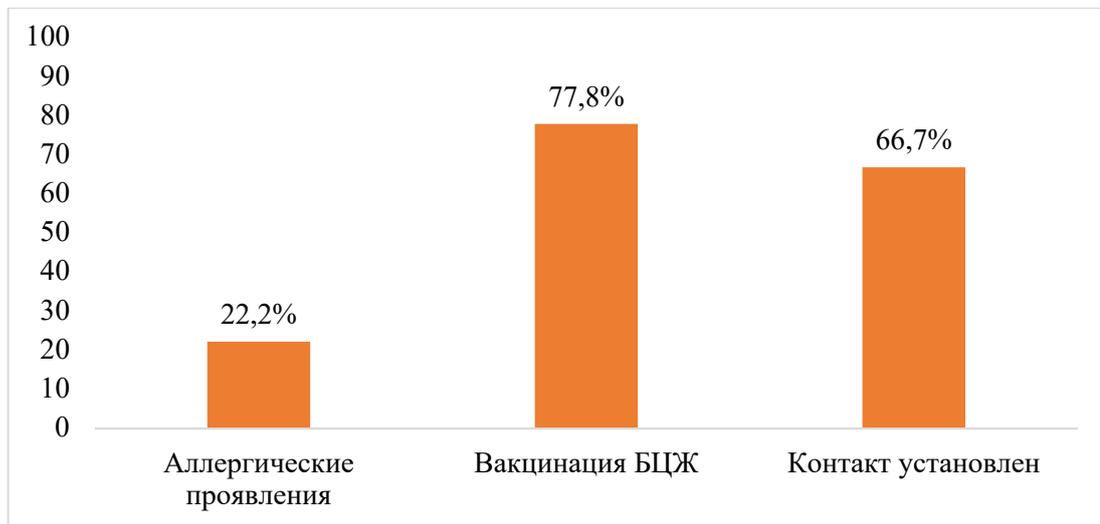


Рисунок 13 – Анамнестические данные у детей с пороками развития легких и туберкулезом

У больных с сочетанием туберкулеза и порока развития легких бытовой и акушерский анамнезы не были отягощены. Аллергические проявления наблюдались у 2 из 9 пациентов (22,2%). Охват вакцинацией БЦЖ детей в этой группе был низким – 7 человек из 9 не были вакцинированы. Дети не были вакцинированы в связи с медицинским отводом или отказом родителей. Контакт с источником туберкулеза установлен у 6 из 9 человек (у 66,7%).

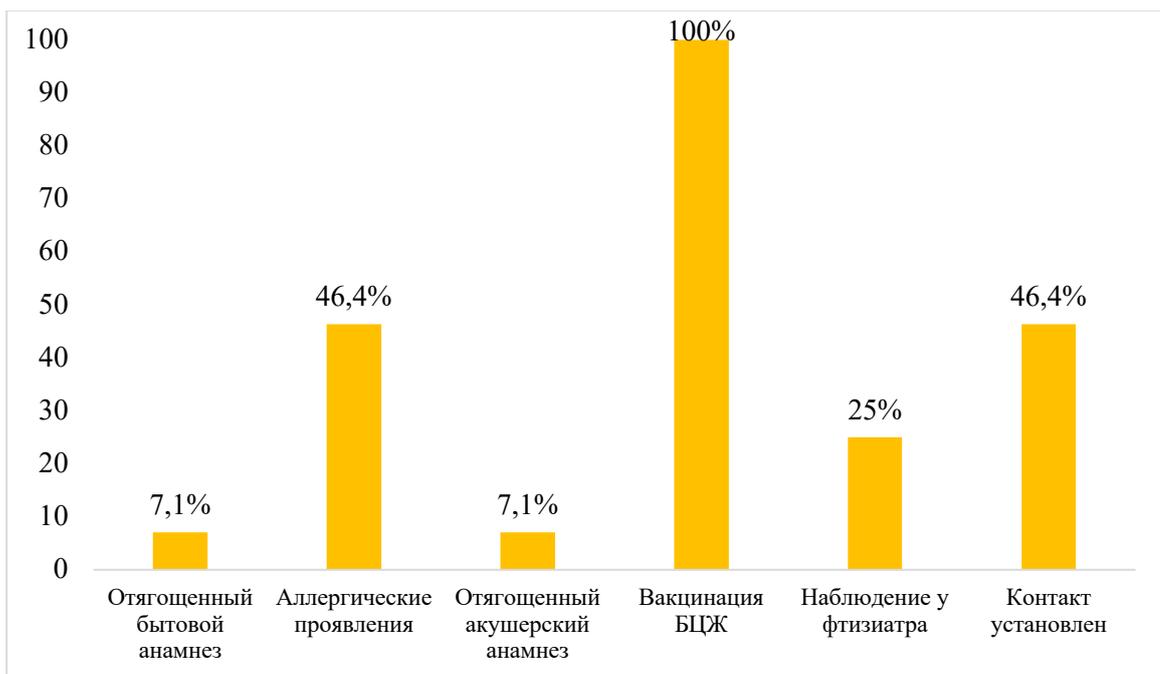


Рисунок 14 – Анамнестические данные у детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и туберкулезом

В группе детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, заболевших туберкулезом, бытовой и акушерский анамнез был отягощен по 7,1% каждый. Аллергические проявления отмечались у 13 из 28 человек (у 46,4%). Охват вакцинацией составил 100% (28 человек). Ранее у фтизиатра наблюдались 7 из 28 человек (25%). Контакт с источником туберкулеза установлен у 13 из 28 человек (у 46,4%).

Таким образом, при сопоставлении данных анамнеза можно отметить, что несмотря на диспансерное наблюдение по поводу различной неспецифической бронхолегочной патологии в течение многих лет, дети не были проконсультированы и не наблюдались у фтизиатра положенные 2 раза в год.

При анализе анамнестических данных (Рисунок 15) о ранее перенесенных заболеваниях в основной группе нами установлено: у 9 из 13 детей с бронхиальной астмой, у 10 детей из 15 с хроническим бронхитом, и у 6 из 9 детей с пороком развития легких зарегистрированы рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей. Это делает рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей значимой предпосылкой в развитии туберкулеза.

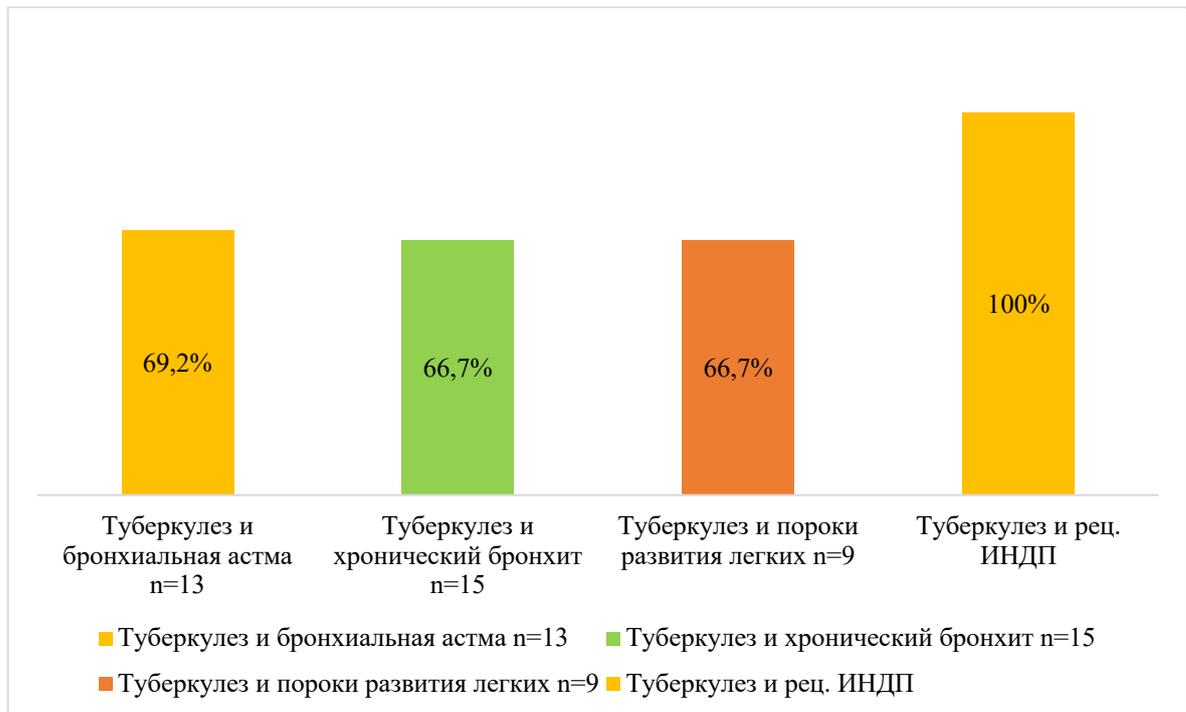


Рисунок 15 – Случаи рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей у детей в основной группе

Из Рисунка 15 видно, что среди пациентов основной группы больше половины детей с хроническим неспецифическим заболеванием легких имели в анамнезе рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей. Среди перенесенных инфекций пневмония зарегистрирована у 29 пациентов из 65 (44,6%), из них 10 человек – дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей с еще не установленным хроническим неспецифическим заболеванием. Важно отметить, что у всех детей с пороками развития в анамнезе были пневмонии.

Жалобы обследованных нами больных суммированы на Рисунке 16 и в Таблице 4.

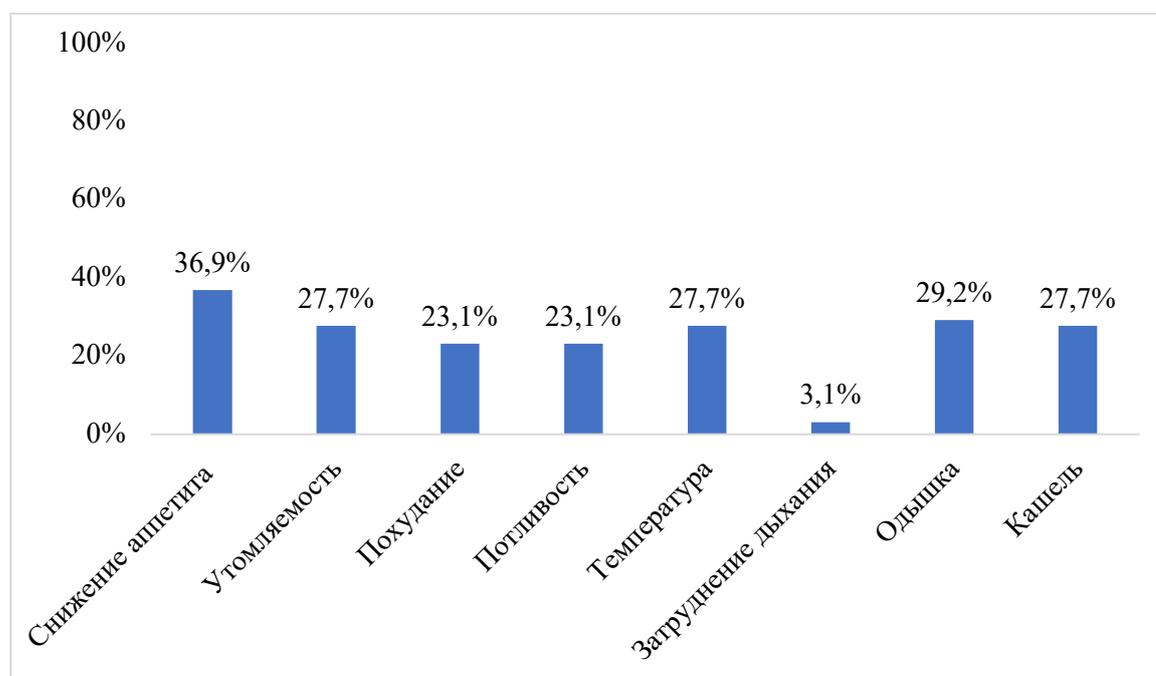


Рисунок 16 – Жалобы пациентов в основной группе

Все жалобы мы разделили на общие жалобы (снижение аппетита, утомляемость, похудание, потливость, температура – отмечены у 44 пациентов, 67,7%) и жалобы со стороны органов дыхания (затруднение дыхания, одышка, кашель – отмечены у 30 пациентов, 46,2%). Из общих жалоб чаще всего отмечалось снижение аппетита (у 36,9%), реже встречались утомляемость (27,7%), похудание (23,1%), потливость (23,1%), температура (27,7%). Со стороны респираторной

системы отмечались такие жалобы, как одышка (29,2%), кашель (27,7%), затруднение дыхания (3,1%). Только у 8 пациентов (у 12,3%) жалобы полностью отсутствовали.

Таблица 4 – Жалобы детей в основной группе

Жалобы	Бронхиальная астма и туберкулез n=13	Хронический бронхит и туберкулез n=15	Пороки развития и туберкулез n=9	Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и туберкулез n=28	Всего n=65
Снижение аппетита	1/4,2%	5/20,8%	4/16,7%	14/58,3%	24/100%
Утомляемость	4/22,2%	5/27,8%	4/22,2%	5/27,8%	18/100%
Похудание	1/6,7%	8/53,3%	4/26,7%	2/13,3	15/100%
Потливость	4/26,7%	4/26,7%	4/26,7%	3/19,9%	15/100%
Температура	3/16,7%	8/44,4%	4/22,2%	3/16,7%	18/100%
Затруднение дыхания	1/50%	0	1/50%	0	2/100%
Одышка	7/36,8%	5/26,3%	3/15,8%	4/21,1%	19/100%
Кашель	4/22,2%	9/50%	2/11,1%	3/16,7%	18/100%

На снижение аппетита жаловались 24 человека из 65. Утомляемость, потливость встречалась одинаково часто при бронхиальной астме, хроническом бронхите. У детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей утомляемость отмечена у 18 детей из 65. У половины детей с хроническим бронхитом отмечалось похудание, повышение температуры. На затруднение дыхания жаловалось всего 2 человека из 65. Одышка чаще наблюдалась у детей с бронхиальной астмой. Кашель отмечен у большего числа детей с хроническим бронхитом.

В нашем исследовании мы оценивали аускультативные и перкуторные изменения в легких на момент поступления в стационар. При клиническом обследовании дыхательной системы мы обращали внимание на наличие хрипов в легких (сухие, влажные, единичные, по всей поверхности легких); аускультативную картину (везикулярное, ослабленное, жесткое дыхание) и перкуторную картину (ясный легочный звук, притупление, тимпанический оттенок, коробочный оттенок).

Данные клинического осмотра обследованных больных основной группы суммированы на Рисунке 17, в Таблицах 5 и 6.

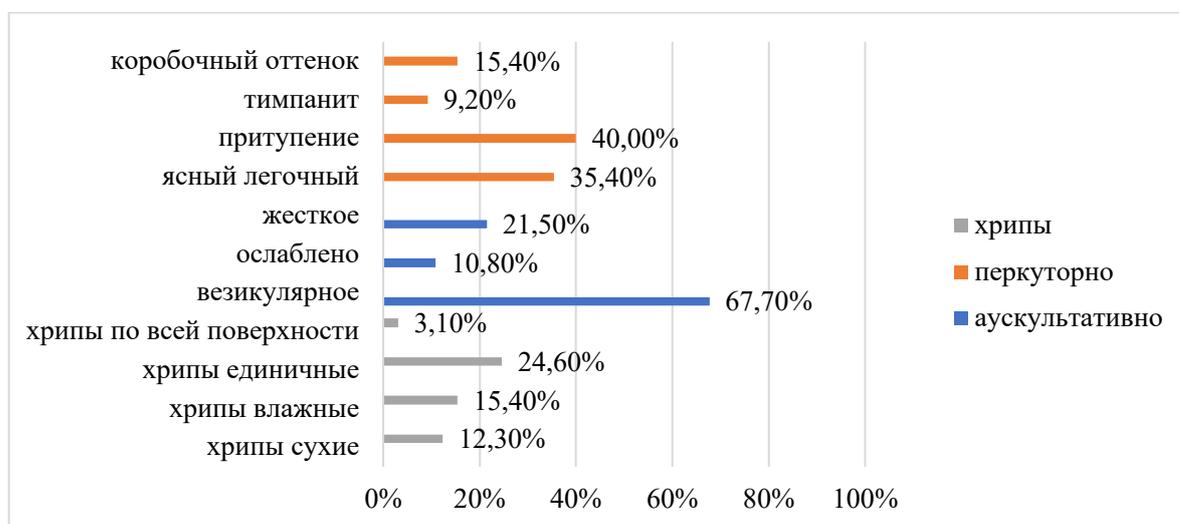


Рисунок 17 – Данные клинического осмотра больных в основной группе

Таблица 5 – Клинические симптомы у больных в основной группе

Осмотр		Бронхиальная астма и туберкулез n=13	Хронический бронхит и туберкулез n=15	Пороки развития и туберкулез n=9	Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и туберкулез n=28	Всего n=65
Хрипы	сухие	3	2	2	1	8/12,3%
	влажные	0	5	3	2	10/15,4%
	единичные	1	7	5	3	16/24,6%
	по всей поверхности	2	0	0	0	2/3,1%
Аускультативно	везикулярное	2	13	3	28	44/67,7%
	ослабленное	2	3	2	0	7/10,8%
	жесткое	10	1	2	1	14/21,5%
Перкуторно	ясный легочный	2	8	7	6	23/35,4%
	притупление	3	0	1	22	26/40%
	тимпанит	0	5	1	0	6/9,2%
	коробочный оттенок	8	2	0	0	10/15,4%

Из Таблицы 5 видно, что при осмотре детей с туберкулезом и сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологией сухие хрипы отмечались у 8 детей из 65, влажные у 10. У 16 детей из 65 хрипы были единичные и только у 2 по всей

поверхности легких. Аускультативно везикулярное дыхание выслушивалось у 44 детей из 65, у остальных 21 дыхание было ослабленным или жестким. Неизменная перкуторная картина в виде ясного легочного звука отмечалась в 23 случаях. В остальных имели место патологический перкуторный звук в виде притупления, тимпанита, коробочного оттенка.

При поступлении всем детям была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. В Таблице 6 представлены рентгенологические симптомы у детей с туберкулезом и сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологией.

Таблица 6 – Данные компьютерной томографии у больных в основной группе

Рентгенологические изменения	Бронхиальная астма и туберкулез, n=13	Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и туберкулез, n=28	Хронический бронхит и туберкулез, n=15	Пороки развития и туберкулез, n=9	Всего n=65
Инфильтративные изменения	4/30,8%	5/17,9%	9/60%	—	18/27,7%
Очаговые изменения	7/53,8%	11/39,3%	3/20%	—	21/32,3%
Изменения в ВГЛ	2/15,4%	12/42,8%	3/26,7%	9/100%	26/40%
Кальцинаты	3/23,1%	11/39,3%	4/26,7%	3/33,3%	21/32,3%
Неспецифическое воспаление	5/38,5%	6/21,4%	4/26,7%	3/33,3%	18/27,7%
Ателектазы	4/30,8%	—	3/20%	1/11,1%	8/12,3%
Деформация легочного рисунка	4/30,8%	5/17,9%	2/13,3%	—	11/16,9%
Фиброз	—	2/7,1%	—	—	2/3,1%
Деформация бронха	3/23,1%	4/14,3%	2/13,3%	—	9/13,8%
Эмфизема	5/38,5%	—	3/20%	—	8/12,3%
Смещение органов средостения	—	—	—	5/5,6%	5/5,6%

Анализируя рентгенологическую картину, при определенной неспецифической патологии, мы видим, что при бронхиальной астме отмечаются специфические инфильтративные и очаговые изменения, кальцинаты. Из

неспецифических процессов мы видим ателектазы, деформации легочного и бронхиального рисунка, эмфизему. У детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей мы также видим разнообразную рентгенологическую картину как специфического, так и неспецифического процесса. При пороках развития легких определяются изменения в ВГЛУ с кальцинатами в сочетании с рентгенологической картиной порока (смещение средостения, ателектаз).

По данным компьютерной томографии мы видим, что при туберкулезе с сочетанной патологией очаговые изменения (36,9%) и изменения в ВГЛУ (40%) отмечаются почти в равных долях, инфильтративные изменения и изменения, связанные с неспецифическим воспалением, встречаются одинаково часто, что говорит о поражении легочной ткани при туберкулезе у детей с сопутствующей бронхолегочной патологией.

Таким образом, клинико-рентгенологическая картина при туберкулезе в сочетании с хроническим заболеванием легких характеризуется полиморфностью рентгенологических синдромов, что может маскировать туберкулез на фоне обострения хронического неспецифического процесса.

*Резюме.* Проведенный анализ данных у детей, больных туберкулезом и ХНЗЛ, и детей больных туберкулезом, имеющих рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, показал, что дети с сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологией заболевают туберкулезом уже в дошкольном возрасте (3–6 лет)  $p=0,044$ .

Полученные нами результаты свидетельствуют, что первичные формы туберкулеза (ТВГЛУ, ПТК) встречаются у детей младшей возрастной группы (0–6 лет) – в 53,8% (35 человек), вторичные формы (инфильтративный туберкулез, очаговый туберкулез, диссеминированный туберкулез, туберкулема) преобладают в старшей возрастной группе (7–17 лет) в 40% (у 26 человек) ( $p=0,01$ ).

При сочетании туберкулеза с неспецифической бронхолегочной патологией чаще встречаются формы туберкулеза с поражением легочной ткани (39 детей, 60%). Следует отметить, что среди первичных форм туберкулеза у детей с ХНЗЛ в младшей возрастной группе 33,8% составляет ПТК с поражением легочной ткани.

В нашем исследовании, все дети с туберкулезом и пороком развития легких были дети раннего возраста (9 детей из 9, 100%). Также следует отметить, что дети раннего возраста преобладают в группе детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей (21 из 28), у них еще не сформировалось хроническое легочное заболевание, но они уже составляют группу высокого риска по развитию ХНЗЛ. При заболевании туберкулезом у этих детей выявлялись первичные формы туберкулеза органов дыхания в виде первичного туберкулезного комплекса с поражением легочной ткани.

Анализируя общесоматический анамнез, мы отметили, что почти половина пациентов была с аллергическими проявлениями (47,7% – 31 человек), из них 13 детей раннего возраста. Особое внимание следует обратить на бытовой анамнез, так как неудовлетворительные бытовые условия оказывают отрицательное влияние на развитие хронического воспалительного и аллергического процесса. Анализ фтизиатрического анамнеза у детей с туберкулезом и хроническим неспецифическим заболеванием показал, что не вакцинированы БЦЖ были 7 детей из 65. Ранее наблюдались у фтизиатра 13 детей из 65 (20%), а при установлении диагноза туберкулез контакт был выявлен у каждого второго пациента. Отсюда мы можем сформировать вывод о том, что вакцинация, своевременное наблюдение фтизиатром детей с хроническим неспецифическим заболеванием легких и детей с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей в ряде случаев способствует раннему выявлению туберкулеза органов дыхания среди данного контингента и установлению контакта с источником. Отметим, что среди детей в основной группе у 13% детей установлен порок развития легкого, из них были вакцинированы только 2 человека из 9. Ретроспективный анализ показал, что большинство детей с туберкулезом органов дыхания и хроническим неспецифическим заболеванием легких ранее переносили пневмонии (29 из 65). Это позволяет отнести пороки развития легких и ранее перенесенную пневмонию к отягощающим факторам в отношении развития туберкулезной инфекции у детей с ХНЗЛ.

Дети с туберкулезом и сопутствующей патологией органов дыхания предъявляли неспецифические жалобы на снижение аппетита, утомляемость, похудание, потливость, температуру и жалобы со стороны респираторной системы, такие как затруднение дыхания (3,1%), одышка (29,2%), кашель (27,7%).

По данным клинического осмотра у ряда больных установлено наличие физикальных изменений, таких как сухие хрипы (8 детей из 65), влажные хрипы (10 из 65), ослабленное или жесткое дыхание (21 из 65), патологический перкуторный звук в виде притупления, тимпанита, коробочного оттенка отмечался у 23 детей.

При анализе данных компьютерной томографии во всех случаях у обследованных больных были выявлены свежие или давние неспецифические воспалительные изменения.

Данные клинического осмотра и аускультативной картины не могут служить критерием диагностики туберкулеза у этих детей. Данные компьютерной томографии полиморфны, являются следствием ХНЗЛ и также не являются убедительным критерием выявления туберкулеза у этой группы.

### **3.2. Клиническая характеристика детей с туберкулезом органов дыхания – группа сравнения (дети с туберкулезом)**

В группе сравнения (ТБ) детей с туберкулезом органов дыхания без ХНЗЛ наблюдалось 93 пациента. Из них – 44 (47,3%) мальчика, 49 (52,7%) девочек. В Таблице 7 и на Рисунке 18 представлено распределение пациентов по полу и возрасту.

Дети младшего возраста (< 3 лет) – 18 человек (19,4%); дети дошкольного возраста (3–6 лет) – 10 человек (10,8%); дети школьного возраста (7–14 лет) – 44 человека (47,3%); подростки (15–17 лет) – 21 человек (22,6%). На Рисунке 18 наглядно показано, что туберкулез встречается у детей старшего возраста чаще, чем у младшей возрастной группы ( $p=0,1$ ,  $df=3$ ).

Таблица 7 – Распределение обследованных детей по полу и возрасту в группе сравнения (ТБ)

Пол	Возраст							
	< 3 лет		3–6 лет		7–14 лет		15–17 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
М	5	5,4%	3	3,2%	28	30,1%	8	8,6%
Ж	13	14%	7	7,5%	16	17,2%	13	14%
Всего	18	19,4%	10	10,7%	44*	47,3%*	21	22,6%
$\chi^2$	11,345							
p	0,01 (df=3)							
Примечания: * – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона, df – число степеней свободы								

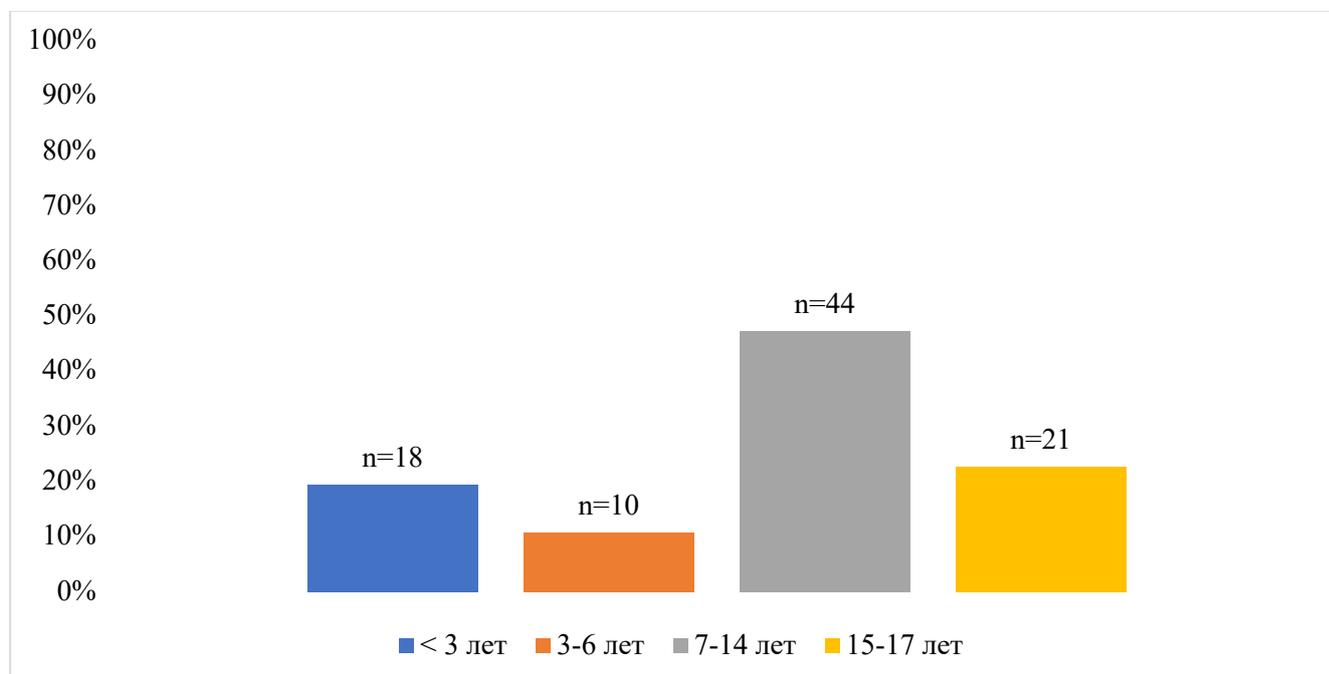


Рисунок 18 – Распределение обследованных детей по возрасту в группе сравнения (ТБ)

Туберкулезная инфекция была представлена следующими клиническими формами (Рисунок 19): очаговый туберкулез 18,3% (17 человек), первичный туберкулезный комплекс 7,5% (7 человек), ТВГЛУ 51,6% (48 человек), инфильтративный туберкулез 17,2% (16 человек), диссеминированный туберкулез 2,2% (2 человека), туберкулема 3,3% (3 человека).

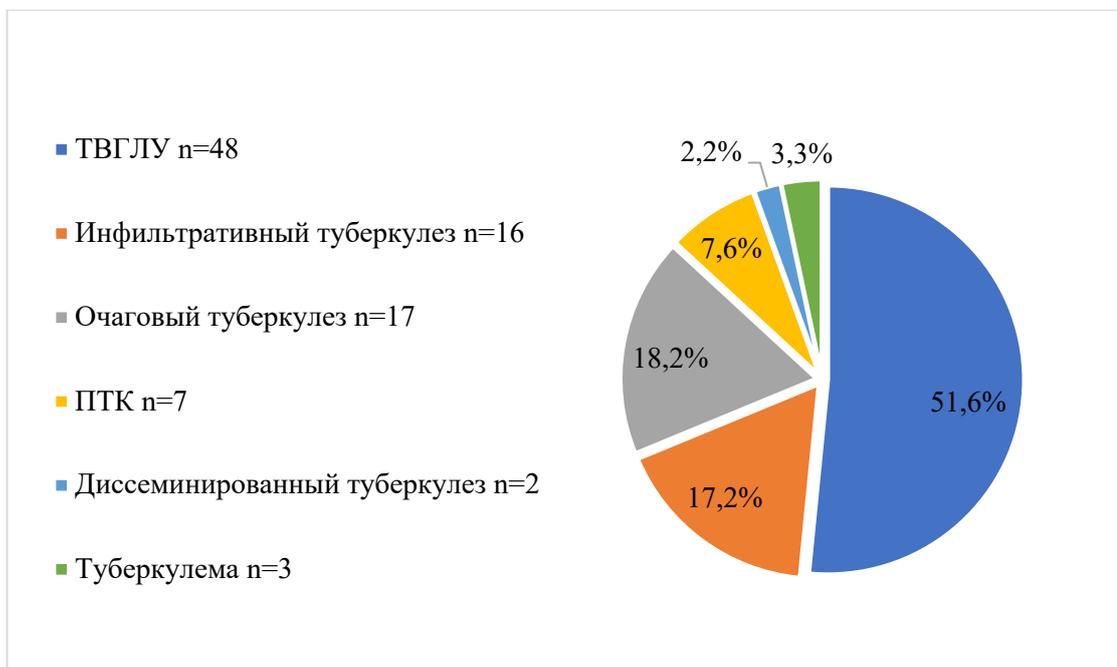


Рисунок 19 – Структура клинических форм туберкулеза у детей в группе сравнения (ТБ)

Таблица 8 – Клинические формы туберкулеза в зависимости от возраста в группе сравнения (ТБ)

Форма туберкулеза	Возраст			
	< 3 лет	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет
ТВГЛУ	18/18 (100%)	9/10 (90%)	19/44 (43,2%)	2/21 (9,5%)
Очаговый туберкулез	—	—	10/44 (22,7%)	7/21 (33,3%)
Инfiltrативный туберкулез	—	—	9/44 (20,5%)	7/21 (33,3%)
ПТК	—	1/10 (10%)	4/44 (9,1%)	2/21 (9,5%)
Диссеминированный туберкулез	—	—	1/44 (2,3%)	1/21 (4,8%)
Туберкулема	—	—	1/44 (2,3%)	2/21 (9,5%)

Как видно из Таблицы 8, у десяти детей младшего возраста были выявлены только первичные формы туберкулеза ТВГЛУ и ПТК, в то время как в старшей возрастной группе преобладали вторичные формы туберкулеза.

В анамнестических данных неудовлетворительных бытовых условий, отягощенности акушерского анамнеза у детей в группе сравнения (ТБ) не выявлено. На Рисунке 20 видно, что в 32,3% (у 30 из 93 человек) отмечены аллергические проявления. Не вакцинированы БЦЖ 10,8% (10 из 93 человек). Наблюдались ранее у фтизиатра 34,4% (32 из 93 человек) детей. У половины детей (54,8%; у 51 из 93 человек) был установлен контакт с больным туберкулезом.

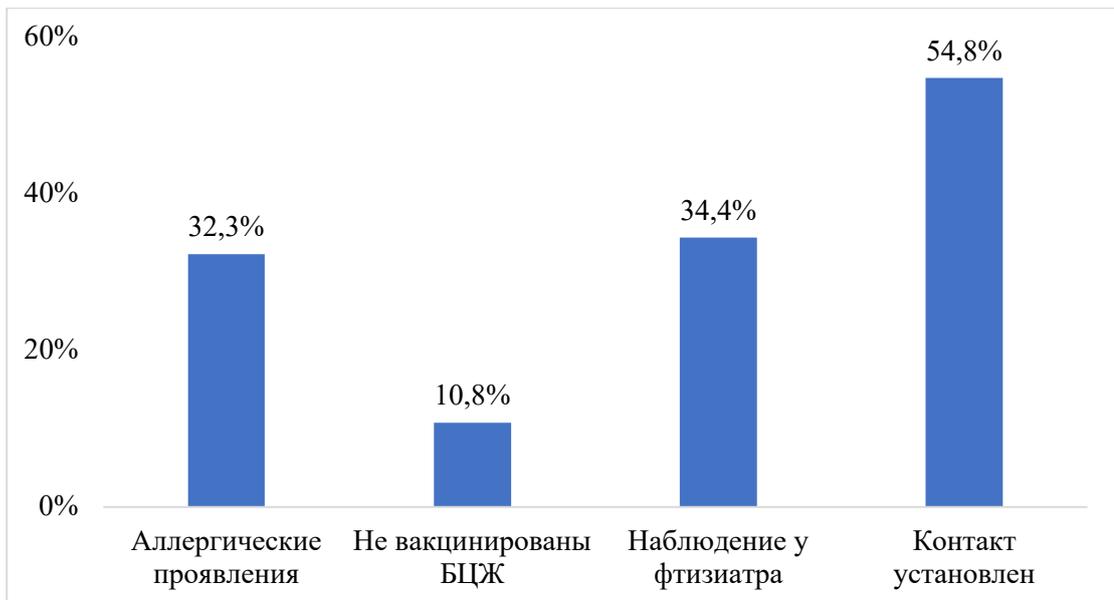


Рисунок 20 – Анамнестические данные у детей из группы сравнения (ТБ)

Среди детей больных туберкулезом, имеющих рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, установлено 26 человек (28%). Из них 6 человек перенесли пневмонию.

Жалобы детей в группе сравнения (ТБ) суммированы на Рисунке 21. Чаще всего встречалось снижение аппетита (9,7%, 9 человек). Утомляемость наблюдалась в 7,5% (7 человек). Также были жалобы на температуру, кашель, затруднение дыхания, потливость, похудание.

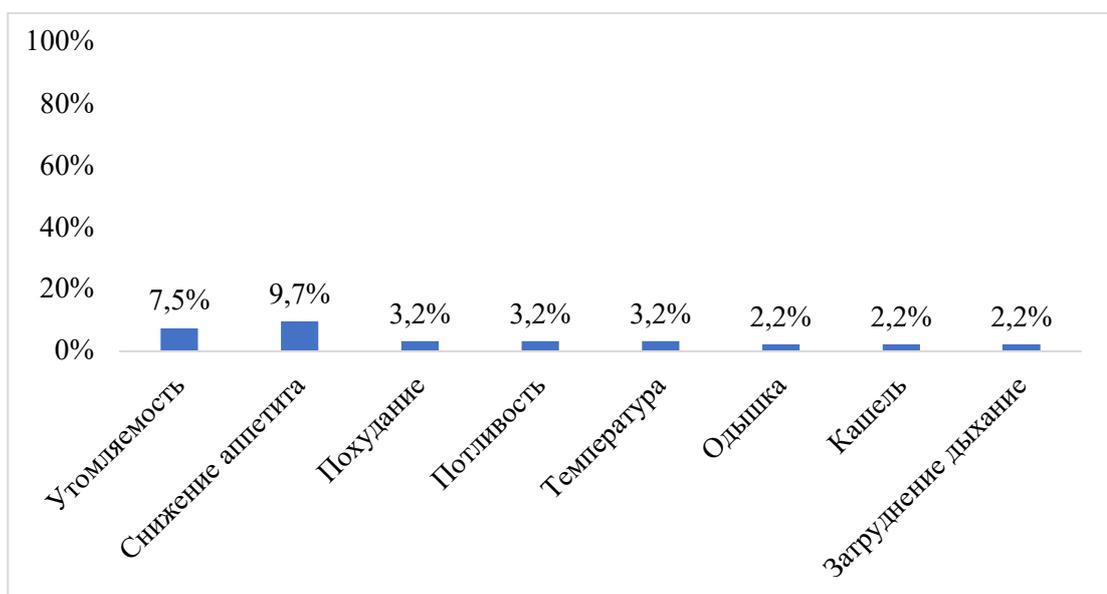


Рисунок 21 – Жалобы у обследованных пациентов в группе сравнения (ТБ)

Жалобы пациентов с туберкулезом органов дыхания оказались малоинформативны, а у большинства пациентов и вовсе отсутствовали.

При осмотре, в единичных случаях отмечались сухой кашель и температура. Аускультативно у 2 (2,2%) человек определялось ослабленное везикулярное дыхание, у 3 (3,2%) – притупление перкуторного звука, у 3 человек (3,2%) – выслушивались единичные сухие хрипы.

Выявленные при компьютерной томографии изменения суммированы на Рисунке 22 и в Таблице 9.

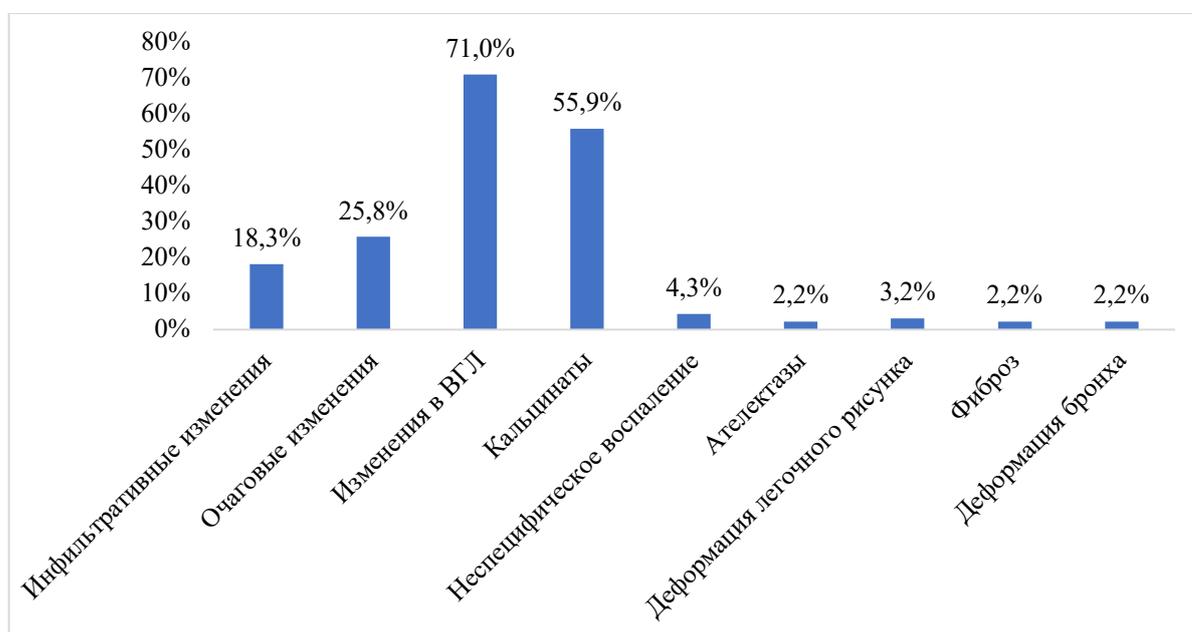


Рисунок 22 – Изменения, выявленные при компьютерной томографии ОГК у обследованных детей в группе сравнения (ТБ)

Таблица 9 – Данные компьютерной томографии при различных формах туберкулеза у детей группы сравнения (ТБ)

КТ	Группа сравнения (ТБ) n=93
Инфильтративные изменения	16 (17,2%)
Очаговые изменения	23 (24,7%)
Изменения в ВГЛ	65 (69,9%)
Кальцинаты	52 (55,9%)
Неспецифическое воспаление	4 (4,3%)
Ателектазы	2 (2,2%)
Деформация легочного рисунка	3 (3,2%)
Фиброз	2 (2,2%)
Деформация бронха	2 (2,2%)

Полученные результаты свидетельствуют, что чаще всего у обследованных детей с ТОД встречались очаговые изменения, изменения в ВГЛУ и кальцинаты.

*Резюме.* При анализе данных пациентов с туберкулезом органов дыхания без сопутствующего неспецифического поражения преобладают дети школьного возраста (7–14 лет) – 47,3%. В клинической структуре почти половину составляет диагноз ТВГЛУ (51,6%). Очаговые и инфильтративные формы встречаются только в старшей возрастной группе.

Среди детей, заболевших туберкулезом, только 1/3 наблюдалась фтизиатром. Парадоксально, что даже те, кто наблюдались, все равно развили туберкулезную инфекцию.

Активные жалобы предъявляли менее чем 10% обследованных больных с ТОД, что объясняет трудности своевременной диагностики туберкулезного процесса. При осмотре в единичных случаях отмечались сухой кашель и подъемы температуры.

### **3.3. Сравнительная характеристика детей основной группы и группы сравнения (дети с туберкулезом)**

В данном разделе нами проведено сравнение основной группы пациентов, больных туберкулезом в сочетании с сопутствующей бронхолегочной патологией, с пациентами группы сравнения с туберкулезом органов дыхания.

В Таблице 10 представлена демографическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование. В результате сравнительного анализа нами была выявлена статистически значимая разница между группами в отношении возраста ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 23): в группе сравнения (ТБ) преобладали дети в возрасте 7–14 лет, в основной группе – дети возрастной группы 3–6 лет. В возрастной группе 15–17 лет прослеживается тенденция к увеличению числа детей, заболевших туберкулезом, имевших хроническую бронхолегочную патологию. Статистически значимых различий между группами в отношении гендерного

состава выявлено не было ( $p=0,127$ ) (Рисунок 24), однако, в основной группе несколько чаще встречались пациенты женского пола.

Таблица 10 – Демографическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ)

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	p<0,001
Возраст			
< 3 лет	11 (16,9%)	18 (19,4%)	0,127
3–6 лет	24 (36,9%)*	10 (10,8%)*	
7–14 лет	13 (20,0%)*	44 (47,3%)*	
15–17 лет	17 (26,2%)	21 (22,6%)	
Пол			
Девочки	43 (66,2%)	49 (52,7%)	
Мальчики	22 (33,8%)	44 (47,3%)	

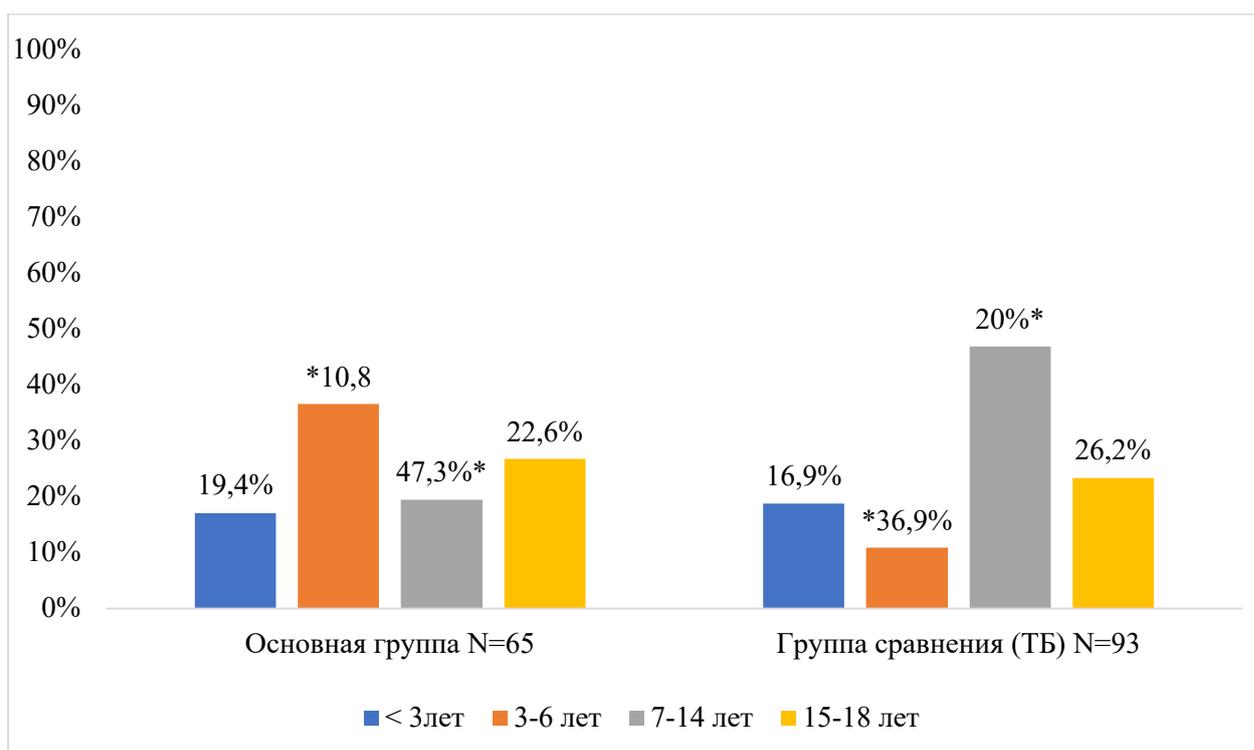


Рисунок 23 – Сравнение по возрасту пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ) (n – абсолютные значения, \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

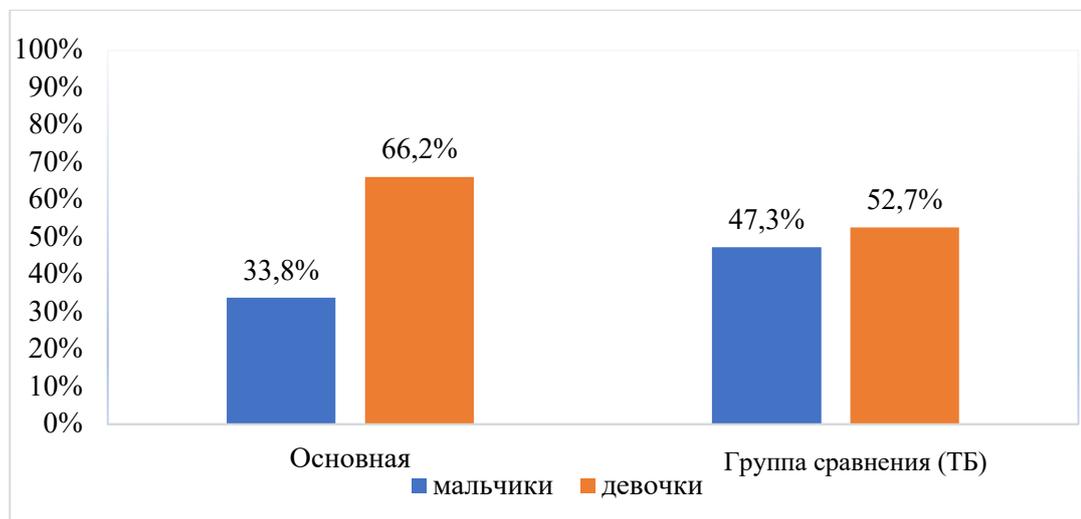


Рисунок 24 – Сравнение пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ) по полу

Чтобы оценить значимость сопутствующей патологии, такой как порок развития легкого, в развитии активного туберкулеза, мы сравнили основную группу (n=65) с группой сравнения (ХНЗЛ) (n=78) и получили, что частота порока развития легкого в основной группе составила 13,8% (9 из 65 пациентов) пациентов, частота в группе сравнения (ХНЗЛ) – 3,8% (3 из 78 пациентов имели ПРЛ), таким образом, наличие ПРЛ было статистически значимым предиктором риска развития туберкулеза (ОШ=4,02 [95% ДИ: 1,14; 18,7], p=0,038) (Рисунок 25).

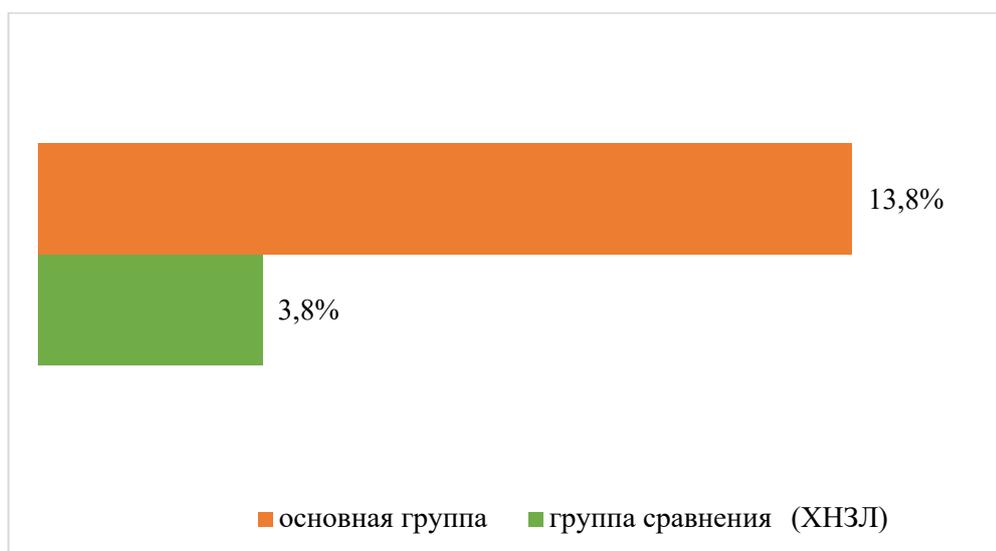


Рисунок 25 – Частота пороков развития легких среди пациентов основной группы и группы сравнения (ХНЗЛ)

В Таблице 11 и на Рисунках 26 и 27 представлена частота клинических форм туберкулеза в основной группе и группе сравнения (ТБ) в целом и в зависимости от возраста. Вне зависимости от возраста частота ПТК была статистически значимо выше в основной группе (20%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (7,5%) ( $p=0,038$ ). В возрастной группе до 3 лет в обеих группах отмечен только ТВГЛУ. В возрасте 3–6 лет отмечена статистически значимо более высокая частота ПТК в основной группе (54,2%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (10%) ( $p=0,024$ ). В возрастной группе 7–14 лет отмечена тенденция к более высокой частоте инфильтративного туберкулеза в основной группе (46,2%) по сравнению с группой сравнения (20,5%) ( $p=0,082$ ).

Таблица 11 – Клинические формы туберкулеза в основной группе и группе сравнения (ТБ)

Клиническая форма	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	p
Все пациенты			
ТВГЛУ	26 (40%)	48 (51,6%)	0,201
Инфильтративный	16 (24,6%)	16 (17,2%)	0,347
ПТК	13 (20%)*	7 (7,5%)*	0,038*
Очаговый	6 (9,2%)	17 (18,3%)	0,175
Диссеминированный	2 (3,1%)	2 (2,2%)	> 0,999
Тубергулема	2 (3,1%)	3 (3,2%)	> 0,999
< 3 лет			
ТВГЛУ	11/11 (100%)	18/18 (100%)	—
3–6 лет			
ТВГЛУ	11/24 (45,8%)	9/10 (90%)	—
ПТК	13/24 (54,2%)*	1/10 (10%)*	0,024*
7–14 лет			
ТВГЛУ	2/13 (15,4%)	19/44 (43,2%)	0,103
Инфильтративный	6/13 (46,2%)*	9/44 (20,5%)*	0,082*
Очаговый	3/13 (23,1%)	10/44 (22,7%)	> 0,999
ПТК	0/13 (0%)	4/44 (9,1%)	0,564
Тубергулема	0/13 (0%)	1/44 (2,3%)	> 0,999
Диссеминированный	2/13 (15,4%)	0/44 (0%)	—

## Продолжение Таблицы 11

Клиническая форма	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	p
15–17 лет			
ТВГЛУ	2/17 (11,8%)	2/21 (9,5%)	> 0,999
Инфильтративный	10/17 (58,8%)	7/21 (33,3%)	0,19
Очаговый	3/17 (17,6%)	7/21 (33,3%)	0,46
Тубергулема	2/17 (11,8%)	1/21 (4,8%)	> 0,999
ПТК	0/17 (0%)	2/21 (9,5%)	0,492
Диссеминированный	0/17 (0%)	1/21 (4,8%)	> 0,999

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

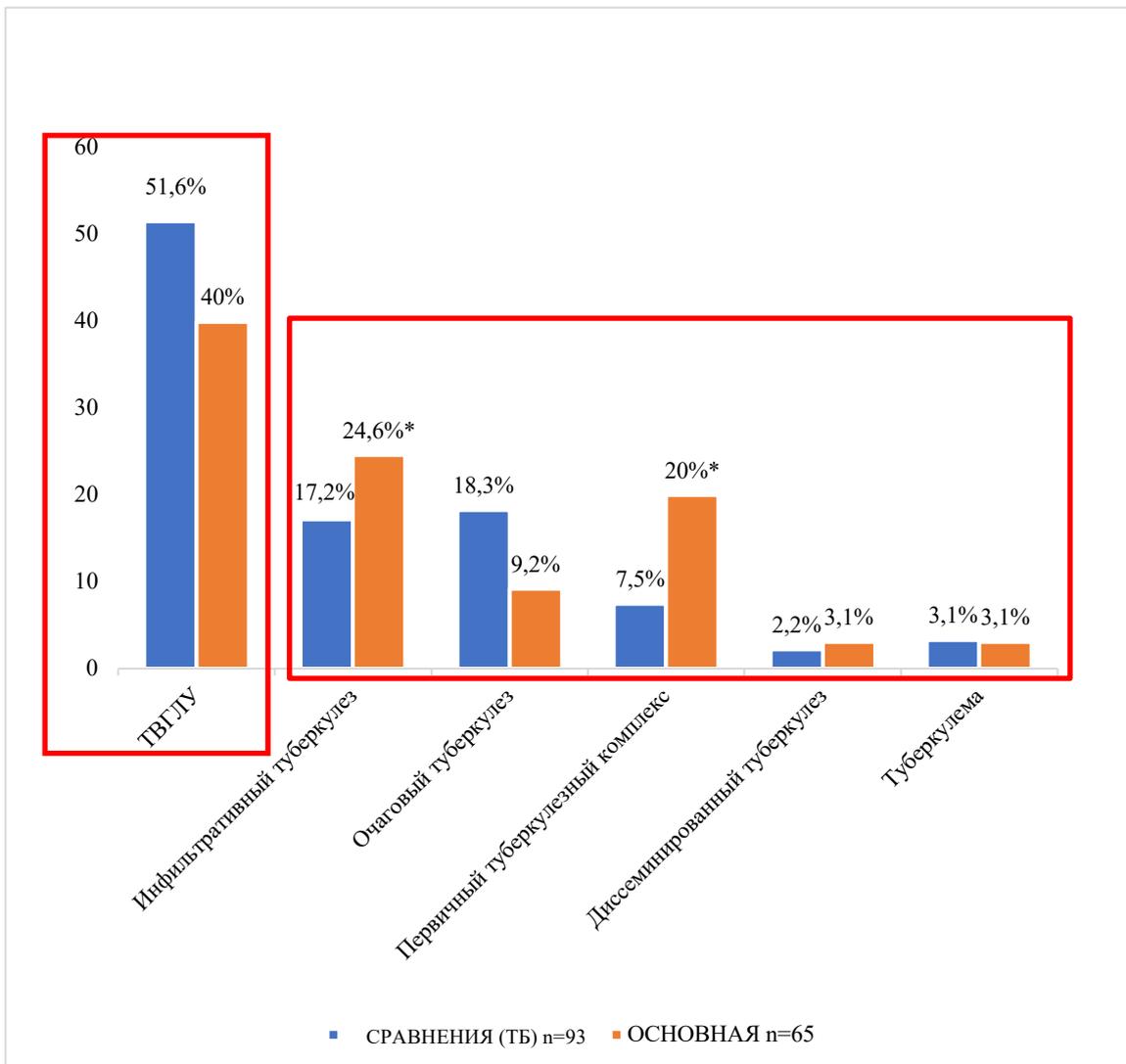


Рисунок 26 – Сравнение клинических форм туберкулеза в основной группе и группе сравнения (ТБ) (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

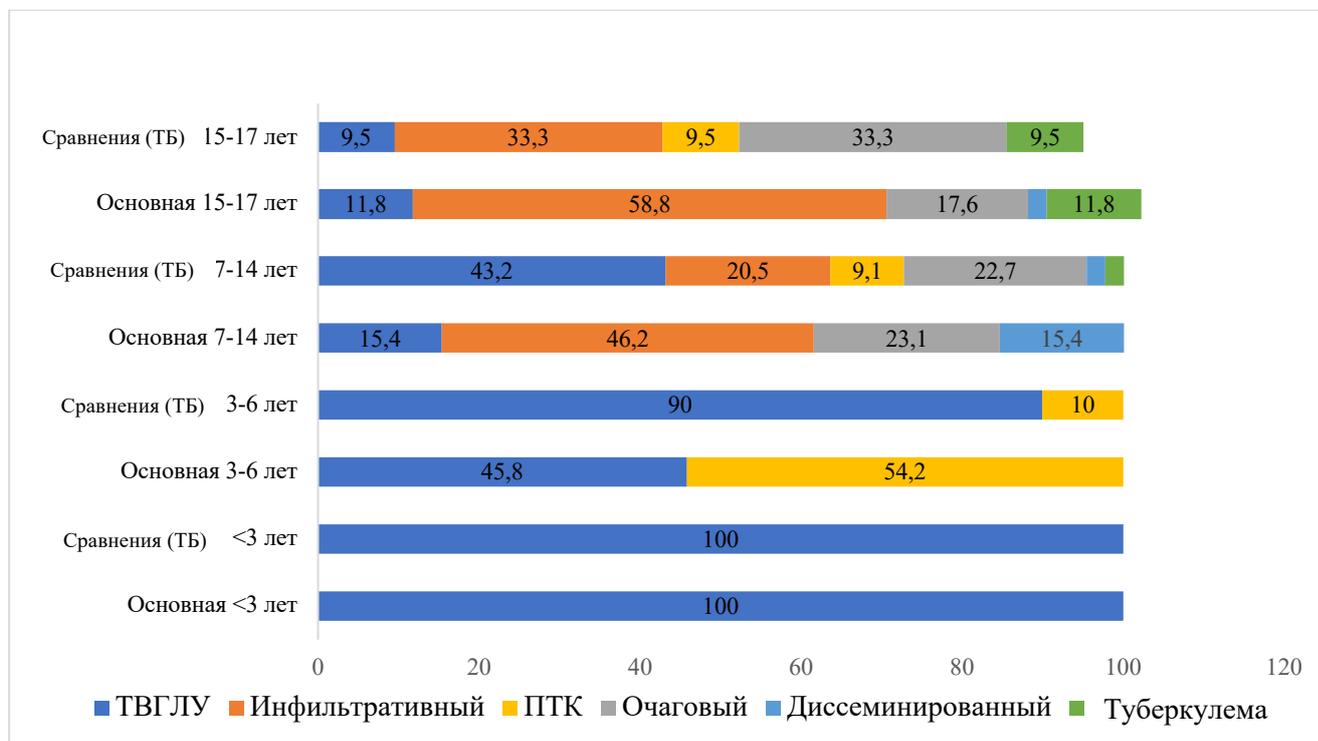


Рисунок 27 – Клинические формы туберкулеза в основной группе и группе сравнения (ТБ) в зависимости от возраста

Отсюда мы можем сделать вывод, что имеется преобладание поражения со стороны легочной ткани при сопутствующей патологии.

Для наглядности мы выделили отдельно изменения в легочной ткани в возрастных группах 0–6 лет и 7–17 лет. К туберкулезному процессу с поражением легочной ткани мы отнесли инфильтративный туберкулез, очаговый туберкулез и первичный туберкулезный комплекс, диссеминированный туберкулез, туберкулему (Рисунок 28 и Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение встречаемости клинических форм туберкулеза с поражением легочной ткани в возрастных интервалах 0–6 лет и 7–17 лет в основной группе и группе сравнения (ТБ)

Поражение легочной ткани (диссеминированный туберкулез, очаговый туберкулез, ПТК, инфильтративный туберкулез, туберкулема)	Группа сравнения n=93		Основная группа n=65		p
	абс	%	абс	%	
0–6 лет	1	1,1%	13	20%	0,01*
7–17 лет	44	47,3%	26	40%	0,363

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

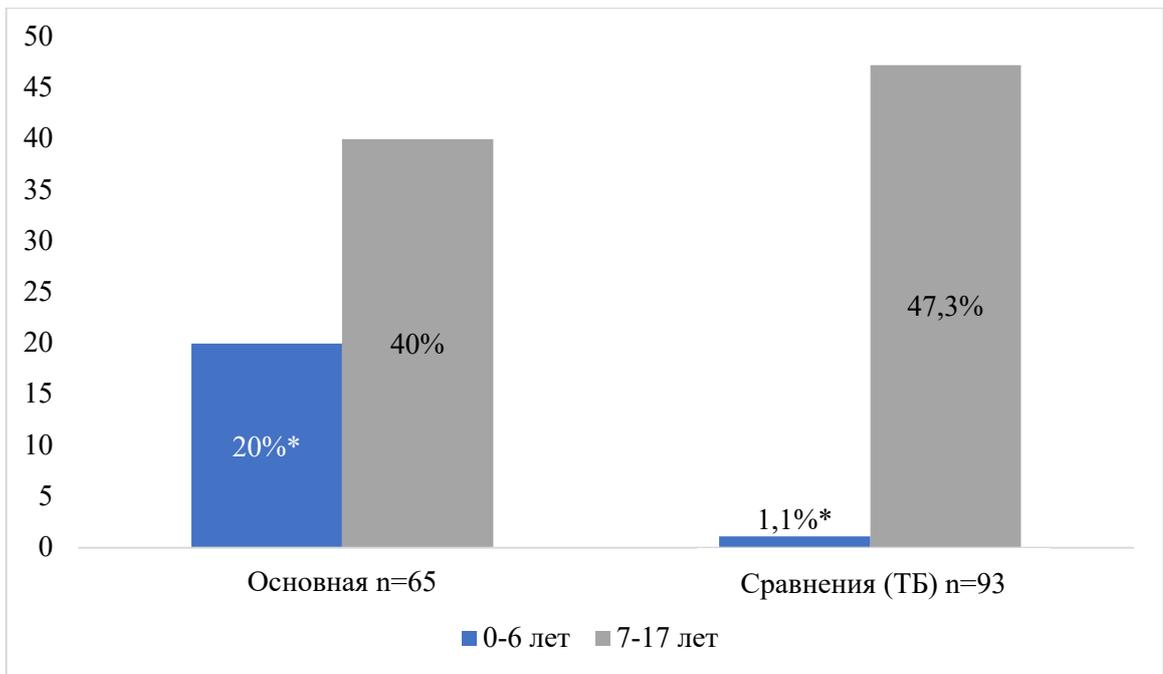


Рисунок 28 – Поражение легочной ткани в возрастных интервалах 0–6 и 7–17 лет в основной группе и группе сравнения (ТБ) (\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона)

Мы наглядно видим преобладание поражения легочной ткани у детей до 6 лет 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 старшей возрастной группе поражение легочной ткани обусловлено вторичными формами туберкулеза.

При изучении данных анамнеза у детей и подростков, заболевших туберкулезом, уделялось внимание сравнению в основной группе и группе сравнения (ТБ) таких показателей, как бытовые условия, отягощенный акушерский анамнез, аллергические проявления, вакцинация БЦЖ, наблюдение ранее фтизиатром, контакт по туберкулезу (Таблица 13).

Неудовлетворительные бытовые условия были установлены только в 3,1% (2 человека) в основной группе.

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.

Таблица 13 – Сравнение анамнестических данных в основной группе 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

Не вакцинировано против туберкулеза в основной группе 7 человек, в группе сравнения (ТБ) – 10. Пятеро невакцинированных детей из группы сравнения (ТБ) имели медицинский отвод в связи с перинатальным контактом по ВИЧ, и еще 5 не вакцинированы по неизвестной причине. Семеро детей из основной группы (10,8%), которые не были вакцинированы, – это дети до 3-х лет, с пороком развития легких, неоднократно перенесшие острый бронхит и пневмонию, имеющие аллергические проявления.

Контакт с больным туберкулезом отмечался одинаково часто (54,8% и 53,8% соответственно) и в той, и в другой группе. Таким образом, контакт с больным туберкулезом одинаково опасен для всех, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии.

При сравнении жалоб пациентов в двух группах для обобщения мы разделили все жалобы на жалобы со стороны респираторного тракта и жалобы общего характера.

При сравнении жалоб у пациентов из основной группы с жалобами пациентов из группы сравнения (ТБ) установлено, что патологическая клиническая симптоматика со стороны органов дыхания в 8 раз чаще встречается у детей с сопутствующей патологией органов дыхания. И в два с половиной раза чаще в основной группе отмечаются жалобы общего характера (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ жалоб пациентов в основной группе и группе сравнения (ТБ)

Жалобы	Основная группа 65/100%	Группа сравнения (ТБ) 93/100%	p
Со стороны респираторного тракта (одышка, кашель, боль в грудной клетке)	30/46,2%	6/6,5%	< 0,001
Общие жалобы (утомляемость, снижение аппетита, похудание, потливость)	44/67,7%	19/20,4%	< 0,001
Примечания: * – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении данных с использованием критерия $\chi^2$ Пирсона			

В результате сравнительного анализа (Рисунки 29–31, Таблица 15) нами была выявлена статистически значимо более высокая частота жалоб на потливость (ОШ=9 [95% ДИ: 2,8; 40],  $p < 0,001$ ), похудание (ОШ=9 [95% ДИ: 2,8; 40],  $p < 0,001$ ), снижение аппетита (ОШ=5,5 [95% ДИ: 2,4; 13,4],  $p < 0,001$ ), утомляемость (ОШ=4,7 [95% ДИ: 1,9; 12,9],  $p = 0,001$ ) и на повышение температуры тела (ОШ=11,5 [95% ДИ: 3,7; 51],  $p < 0,001$ ), а также на одышку (ОШ=18,8 [95% ДИ: 5,2; 121],  $p < 0,001$ ) и кашель (ОШ=17,4 [95% ДИ: 4,8; 113],  $p < 0,001$ ), при этом не было выявлено статистически значимых отличий между группами в отношении частоты жалоб на затруднение дыхания ( $p > 0,999$ ).

Таблица 15 – Жалобы пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ)

Жалобы	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	p
Снижение аппетита	24 (36,9%)	9 (9,7%)	< 0,001
Утомляемость	18 (27,7%)	7 (7,5%)	0,001
Похудание	15 (23,1%)	3 (3,2%)	< 0,001
Потливость	15 (23,1%)	3 (3,2%)	< 0,001
Температура	18 (27,7%)	3 (3,2%)	< 0,001
Затруднение дыхания	2 (3,1%)	2 (2,2%)	> 0,999
Одышка	19 (29,2%)	2 (2,2%)	< 0,001
Кашель	18 (27,7%)	2 (2,2%)	< 0,001

На Рисунке 29 наглядно видно разнообразие жалоб.

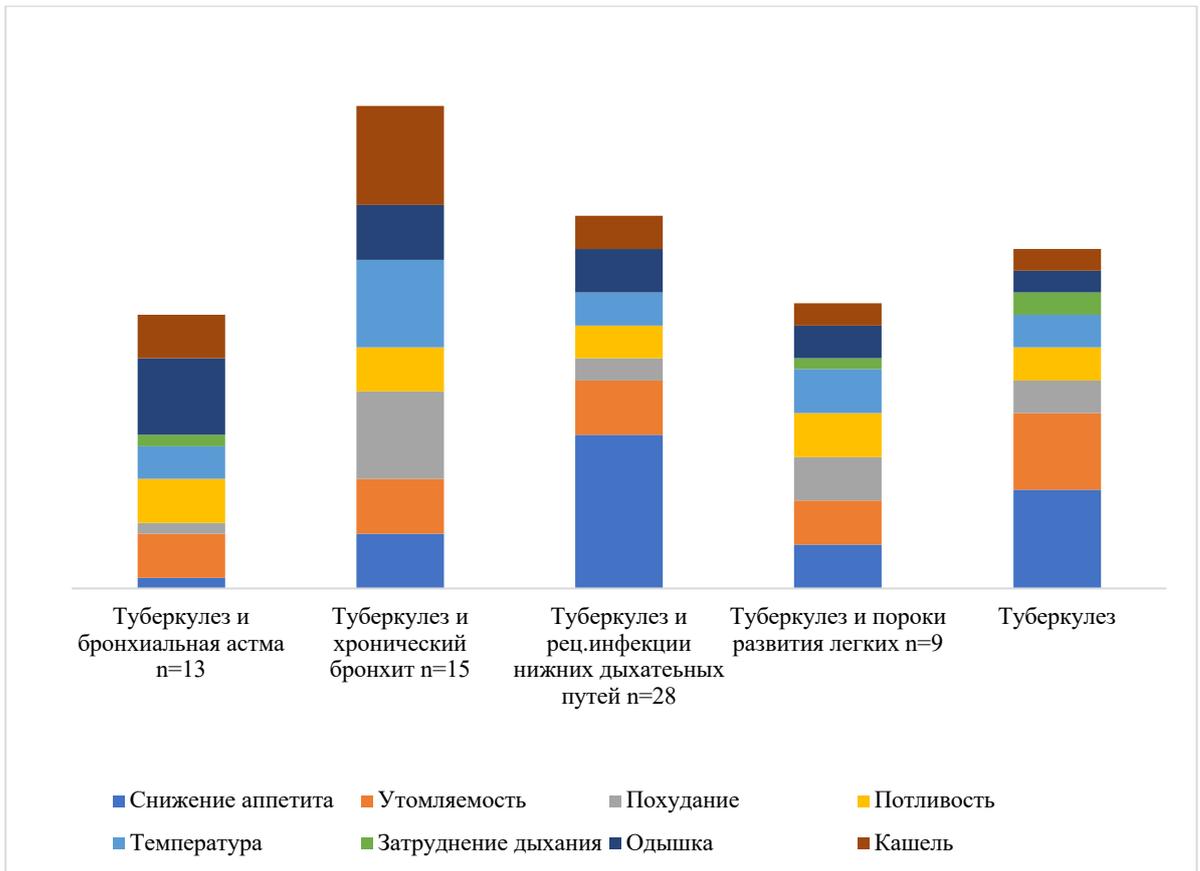


Рисунок 29 – Жалобы детей в основной группе и группе сравнения (ТБ)

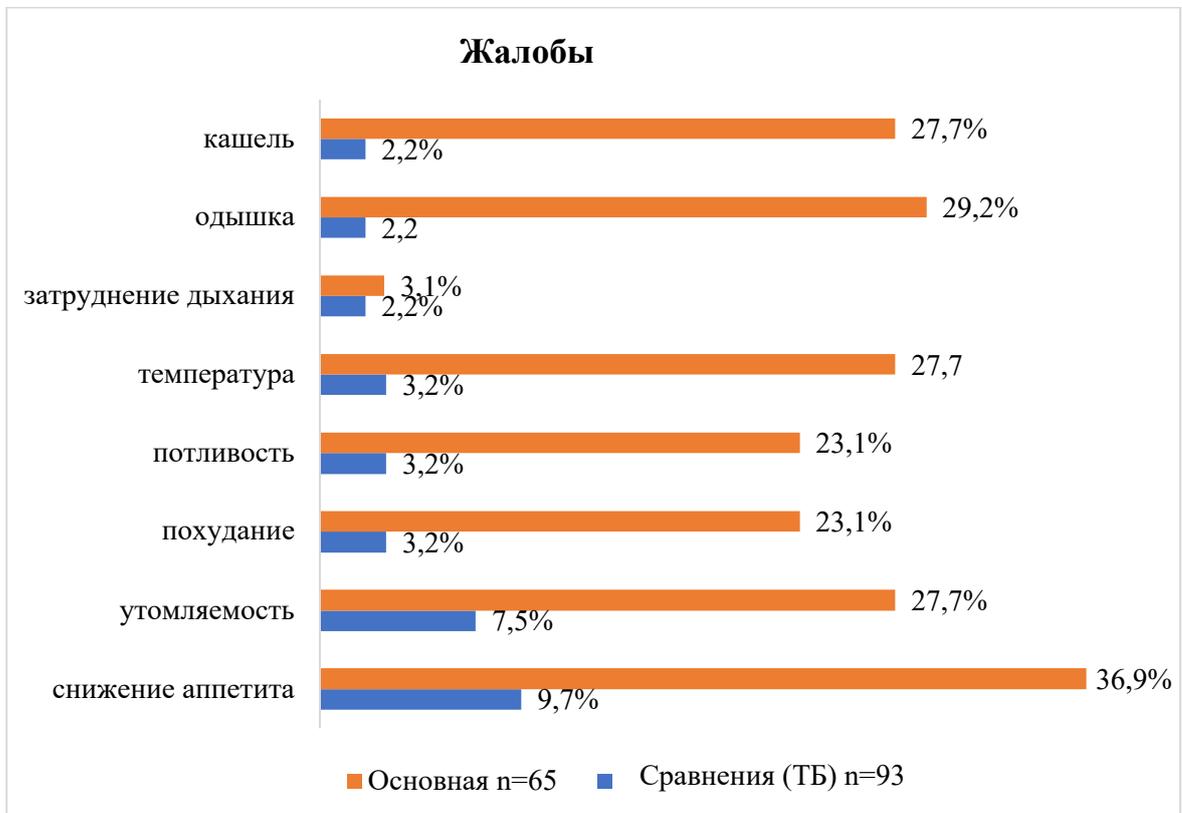


Рисунок 30 – Сравнение жалоб в основной группе и группе сравнения (ТБ)

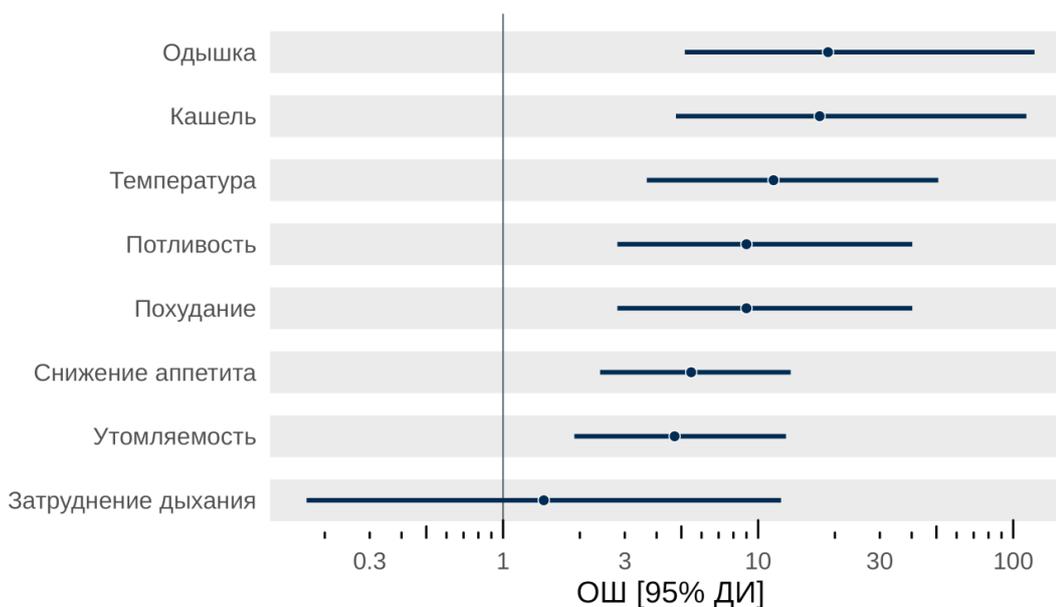


Рисунок 31 – Результаты анализа ассоциации жалоб пациентов с наличием ХНЗЛ

Жалобы со стороны респираторного тракта в основной группе обусловлены наличием сопутствующей бронхолегочной патологии.

При клиническом обследовании дыхательной системы мы анализировали физикальные данные со стороны респираторного тракта: наличие хрипов в легких (сухие, влажные, единичные, по всей поверхности), аускультативную и перкуторную картину (Таблица 16).

В Таблице 16 и на Рисунке 32 представлена частота аускультативных и перкуторных симптомов среди пациентов исследуемых групп. В основной группе была отмечена статистически значимо более высокая частота нарушений дыхания (ОШ=20,2 [95% ДИ: 5,6; 130],  $p < 0,001$ ), в том числе, ослабленного (ОШ=5,5 [95% ДИ: 1,3; 37,7],  $p=0,033$ ) и жесткого дыхания ( $p < 0,001$ ), наличия хрипов (ОШ=11,5 [95% ДИ: 3,7; 51],  $p < 0,001$ ), в том числе сухих (ОШ=4,2 [95% ДИ: 1,2; 19,8],  $p=0,052$ ) и влажных ( $p < 0,001$ ) хрипов и единичных хрипов (ОШ=9,8 [95% ДИ: 3,1; 43,6],  $p < 0,001$ ). Перкуторно нарушения статистически значимо чаще отмечались в основной группе (ОШ=54,8 [95% ДИ: 17,9; 241],  $p < 0,001$ ), в том числе статистически значимо чаще отмечалось притупление легочного звука (ОШ=20 [95% ДИ: 6,6; 87],  $p < 0,001$ ), тимпанита ( $p=0,004$ ) и коробочного оттенка ( $p < 0,001$ ).

Таблица 16 – Результаты физикального обследования пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ)

Симптом	Основная группа	Группа сравнения	p
Ослабленное или жесткое дыхание	20 (30,8%)	2 (2,2%)	< 0,001
Ослабленное дыхание	7 (10,8%)	2 (2,2%)	0,033
Жесткое дыхание	14 (21,5%)	0 (0%)	< 0,001
Хрипы	18 (27,7%)	3 (3,2%)	< 0,001
сухие	8 (12,3%)	3 (3,2%)	0,052
влажные	10 (15,4%)	0 (0%)	< 0,001
единичные	16 (24,6%)	3 (3,2%)	< 0,001
по всей поверхности	2 (3,1%)	0 (0%)	0,168
Притупление/тимпанит/коробочный оттенок	42 (64,6%)	3 (3,2%)	< 0,001
притупление	26 (40%)	3 (3,2%)	< 0,001
тимпанит	6 (9,2%)	0 (0%)	0,004
коробочный оттенок	10 (15,4%)	0 (0%)	< 0,001

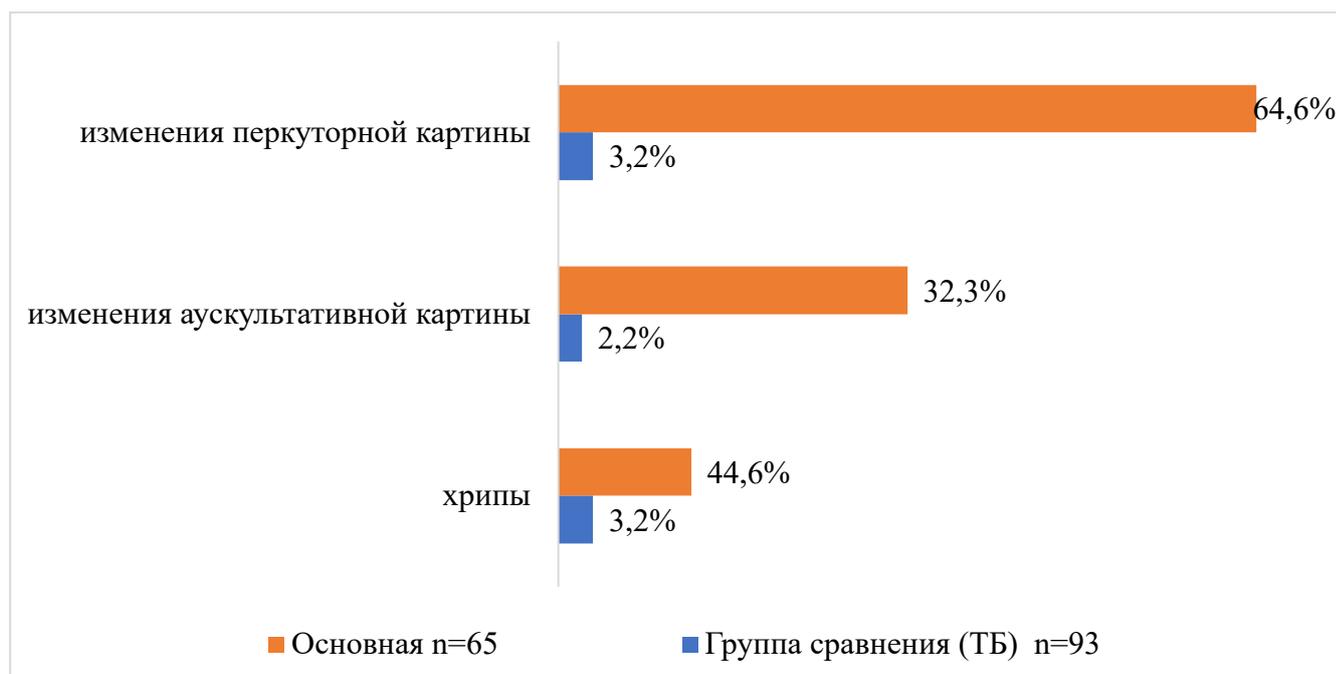


Рисунок 32 – Клиническая симптоматика в основной группе и группе сравнения (ТБ)

Из приведенных результатов видно, что клиническая симптоматика у пациентов с изолированным специфическим процессом весьма скудна.

В результате сравнительного анализа на Рисунке 33 нами была установлена статистическая значимость ( $p < 0,001$ ) более высокой частоты рецидивирующих

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

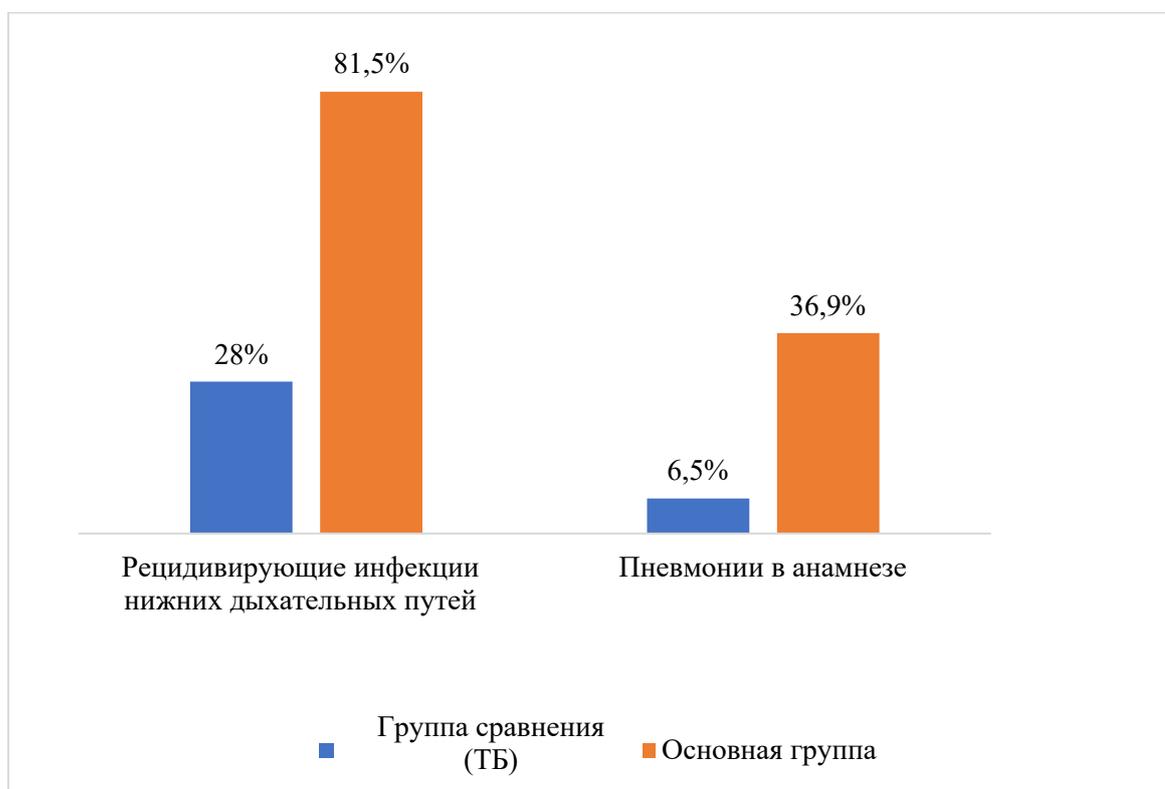


Рисунок 33 – Сравнение количества пациентов с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей в основной группе и группе сравнения (ТБ)

При анализе перенесенных заболеваний со стороны нижних дыхательных путей пневмонии в основной группе отмечены у 24 пациентов из 65 (36,9%), а в группе сравнения (ТБ) – у 6 детей из 93 (6,5%), ОШ=11,7 [95% ДИ: 4,7; 33]).

При описании данных компьютерной томографии у двух групп в отдельности мы описывали, какие рентгенологические симптомы встречаются (Рисунок 34).

В Таблице 17 и на Рисунке 34 представлена частота выявления патологических признаков при проведении КТ-исследования. В основной группе пациентов статистически при проведении компьютерной томографии значимо реже выявлялись изменения ВГЛУ (ОШ=0,3 [95% ДИ: 0,1; 0,6],  $p < 0,001$ ) и кальцинаты (ОШ=0,4 [95% ДИ: 0,2; 0,7],  $p=0,006$ ), и статистически значимо чаще выявлялись следующие изменения: неспецифическое воспаление (ОШ=8,5 [95% ДИ: 3; 30,8],  $p < 0,001$ ), ателектазы (ОШ=6,4 [95% ДИ: 1,5; 43,3],  $p=0,016$ ),

деформация легочного рисунка (ОШ=6,1 [95% ДИ: 1,8; 27,9],  $p=0,004$ ) и бронхов (ОШ=7,3 [95% ДИ: 1,8; 49],  $p=0,008$ ), а также эмфизема ( $p < 0,001$ ) и смещение органов средостения ( $p=0,011$ ). Статистически значимых различий между группами в отношении частоты выявления инфильтративных ( $p=0,167$ ) и очаговых ( $p=0,387$ ) изменений, а также фиброза ( $p > 0,999$ ) выявлено не было.

Таблица 17 – Результаты КТ-обследования пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ)

КТ-признак	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	p
Инфильтративные изменения	18 (27,7%)	16 (17,2%)	0,167
Очаговые изменения	21 (32,3%)	23 (24,7%)	0,387
Изменения ВГЛУ	26 (40%)	65 (69,9%)	< 0,001
Кальцинаты	21 (32,3%)	52 (55,9%)	0,006
Неспецифическое воспаление	18 (27,7%)	4 (4,3%)	< 0,001
Ателектазы	8 (12,3%)	2 (2,2%)	0,016
Деформация легочного рисунка	11 (16,9%)	3 (3,2%)	0,004
Фиброз	2 (3,1%)	2 (2,2%)	> 0,999
Деформация бронхов	9 (13,8%)	2 (2,2%)	0,008
Эмфизема	8 (12,3%)	0 (0%)	< 0,001
Смещение органов средостения	5 (7,7%)	0 (0%)	0,011

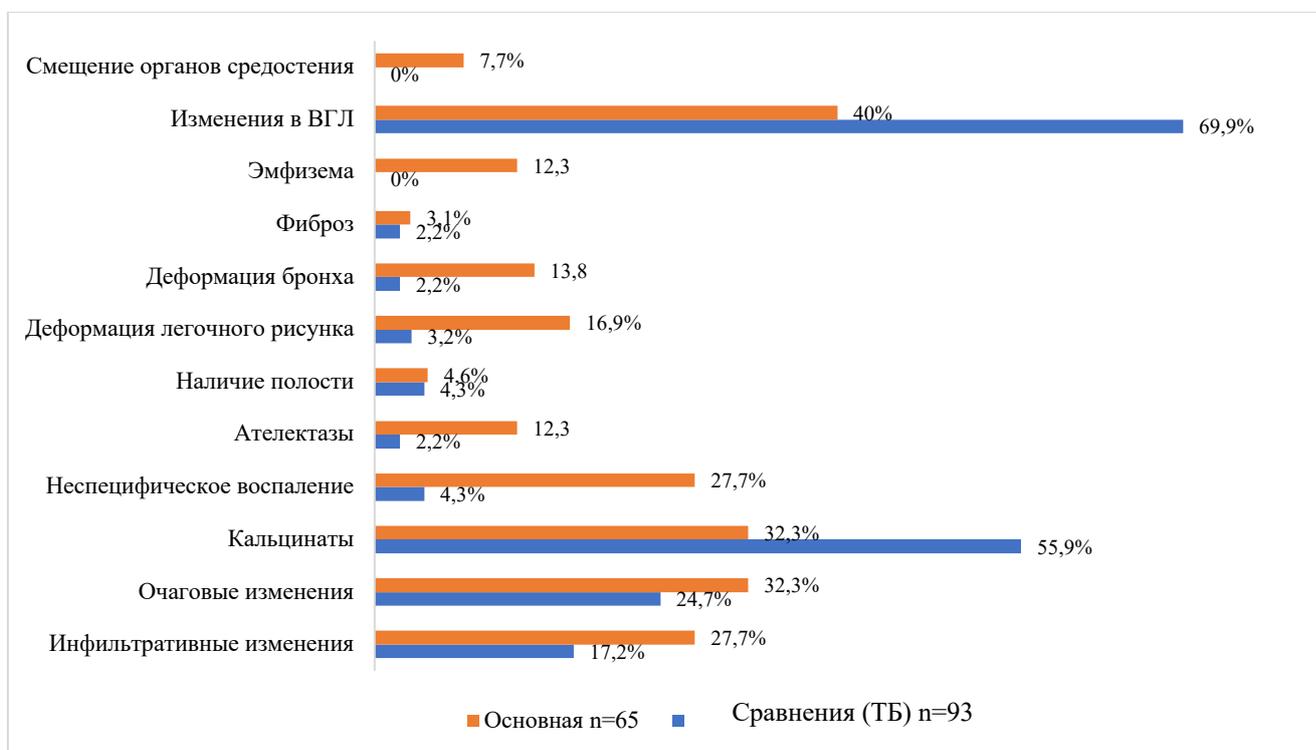


Рисунок 34 – Данные компьютерной томографии в основной группе и группе сравнения (ТБ)

На наш взгляд клиническая симптоматика в основной группе не отражает картину туберкулеза.

*Резюме.* Таким образом, главным выводом данной главы можно считать констатацию того, что ХНЗЛ является значимой предпосылкой для развития туберкулезного процесса в органах дыхания у детей и подростков.

Туберкулез органов дыхания в основной группе отмечался чаще ( $p < 0,001$ ) у детей в возрасте от 3 до 6 лет (36,9% против 10,7% в группе сравнения (ТБ)). В возрастной группе 15–17 лет прослеживается тенденция к увеличению числа детей, заболевших туберкулезом, имевших хроническую бронхолегочную патологию.

Вне зависимости от возраста частота первичного туберкулезного комплекса была статистически значимо выше в основной группе (20%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (7,5%) ( $p=0,038$ ). В группе с сочетанной бронхолегочной патологией первичные формы туберкулеза в виде первичного туберкулезного комплекса в младшем возрасте (3–6 лет) статистически значимо преобладают (52,4%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (10%) ( $p=0,024$ ). В возрастной группе 7–14 лет отмечена тенденция к более высокой частоте поражения легочной ткани в виде инфильтративного туберкулеза в основной группе (46,2%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (20,5%) ( $p=0,082$ ). В младшем возрасте поражение легочной ткани в основной группе обусловлено наличием ХНЗЛ, а в старшей возрастной группе вторичными формами туберкулеза.

Среди детей, заболевших туберкулезом, имеющих рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, но отсутствие установленного диагноза ХНЗЛ, 75% – дети в возрасте 3–6 лет. Поэтому дети 3–6 лет с рецидивирующими ИНДП, с установленной/неустановленной хронической неспецифической бронхолегочной патологией являются угрожаемой группой по риску развития активного туберкулеза.

В результате сравнительного анализа нами была установлена статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более высокая частота рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей (81,5% против 28%, ОШ=11,4 [95% ДИ: 5,4; 25,6]) и пневмонии (44,6% против 6,5%, ОШ=11,7 [95% ДИ: 4,7; 33]) у пациентов основной группы по

сравнению с группой сравнения (ТБ). При анализе перенесенных заболеваний со стороны нижних дыхательных путей пневмонии в основной группе отмечены у 24 пациентов из 65 (36,9%), а в группе сравнения (ТБ) у 6 детей из 93 (6,5%), ОШ=11,7 [95% ДИ: 4,7; 33]), что делает рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и перенесенную ранее пневмонию предикторами развития активного туберкулеза у детей с ХНЗЛ.

Частота порока развития легкого в основной группе составила 13,8% (9 из 65 пациентов), частота в группе сравнения (ХНЗЛ) – 3,8% (3 из 78 пациентов имели ПРЛ), таким образом, наличие порока развития легкого является статистически значимым предиктором риска развития туберкулеза (ОШ=4,02 [95% ДИ: 1,14; 18,7],  $p=0,038$ ).

При анализе анамнеза обращает на себя 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. Дети, наблюдающиеся у фтизиатра, имеющие бронхолегочную патологию, подлежат более тщательному осмотру, сбору анамнеза, так как установлено, что даже дети, состоящие на учете у фтизиатра, развивали активный туберкулезный процесс.

Исходя из данных фтизиатрического анамнеза контакт с больным туберкулезом отмечался одинаково часто (54,8% и 53,8% соответственно) и в той, и в другой группе. Таким образом, контакт с больным туберкулезом одинаково опасен для всех, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии.

При сравнении жалоб у пациентов из основной группы с жалобами пациентов из группы сравнения (ТБ) установлено, что патологическая клиническая симптоматика со стороны органов дыхания в 8 раз чаще встречается у детей с сопутствующей патологией органов дыхания ( $p < 0,001$ ). Нами предположено, что вместе с общими жалобами они маскируют туберкулезный процесс, который у детей протекает практически без жалоб.

Туберкулезный процесс может начинаться под «маской» острого респираторного вирусного заболевания, поэтому у детей, имеющих установленную

бронхолегочную патологию, необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом.

По нашему мнению, аускультативная картина пациентов в основной группе не отражает картину туберкулеза. В основной группе была отмечена статистически значимо более высокая частота нарушений дыхания (ОШ=20,2 [95% ДИ: 5,6; 130],  $p < 0,001$ ). У пациентов с туберкулезом и сопутствующими неспецифическими заболеваниями легких и у пациентов с туберкулезом и рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей жалобы и клинические симптомы обусловлены сопутствующей бронхолегочной патологией, а не туберкулезом. И эта клиническая картина может маскировать туберкулезный процесс.

В основной группе пациентов статистически при проведении компьютерной томографии значимо реже выявлялись изменения ВГЛУ ( $p < 0,001$ ) и кальцинаты ( $p=0,006$ ). Статистически значимо чаще выявлялись: неспецифическое воспаление ( $p < 0,001$ ), ателектазы ( $p=0,016$ ), деформация легочного рисунка ( $p=0,004$ ) и бронхов ( $p=0,008$ ), а также эмфизема ( $p < 0,001$ ) и смещение органов средостения ( $p=0,011$ ), что не отражает картину туберкулеза.

#### *Клинический пример 1.*

Пациент М., 3 года.

Ребенок не вакцинирован против туберкулеза в роддоме вакциной БЦЖ (отказ родителей). Ежегодные пробы Манту не проводились, ранее к фтизиатру не направлялся.

При оформлении в детское учреждение впервые проведена проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – результат положительный (папула 11 мм), в связи с чем впервые направлен к фтизиатру.

Из анамнеза жизни известно: родился от 1 беременности срочных 1 родов на 39 неделе. Течение беременности без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. Грудное вскармливание до 4 месяцев. На первом году жизни перенес пневмонию с госпитализацией в стационар, где при обследовании установлен порок развития правого легкого – гипоплазия нижней доли правого

легкого. У пульмонолога не наблюдался. Из удовлетворительных материально-бытовых условий. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент осмотра вес 14 кг, рост 95 см, физическое развитие среднее гармоничное. Жалобы на снижение аппетита, слабость, потливость. Объективно состояние удовлетворительное. Умеренно выражены симптомы интоксикации: снижение аппетита, повышенная потливость, повышенная утомляемость. Кожные покровы чистые, бледные. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 7 группах, множественные, до II размера, плотно-эластической консистенции. Тургор тканей и тонус мышц снижены. В легких аускультативно в нижних отделах справа дыхание ослаблено, в остальных пуэрильное, хрипов нет. В качестве дообследования проведена иммунодиагностика с пробой АТР, проведение КТ ОГК.

На повторной консультации результат АТР – папула 15 мм с везикулой (реакция гиперергическая). При компьютерном томографическом исследовании выявлено увеличение бронхопульмональных внутригрудных лимфатических узлов справа (Рисунок 35). При обследовании ближайшего окружения контакт с больным туберкулезом не установлен. Учитывая ранний возраст, положительные иммунодиагностические пробы, специфические рентгенологические изменения пациенту выставлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа в фазе инфильтрации.

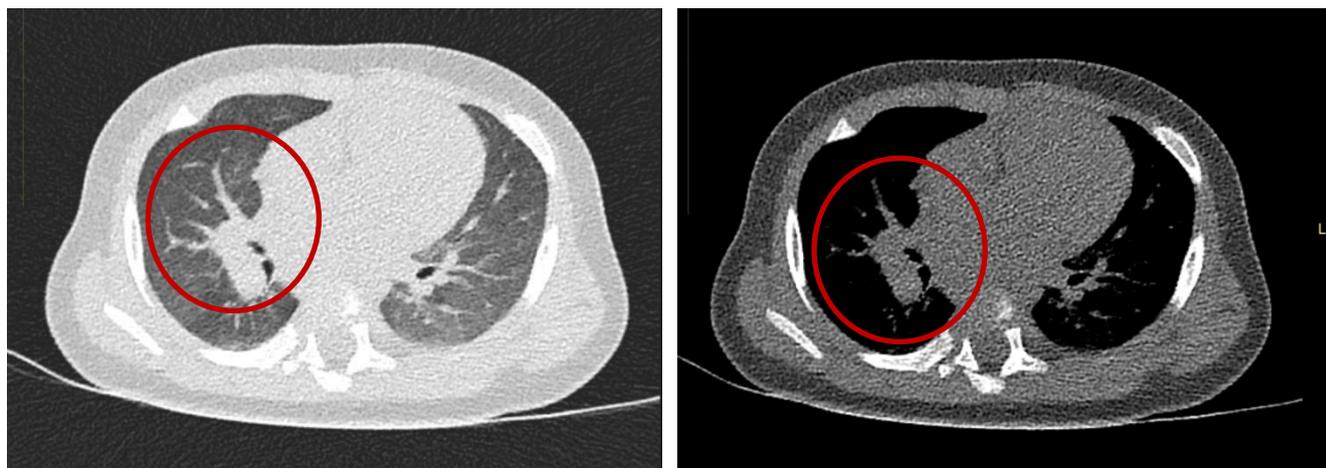


Рисунок 35 – Компьютерная томография ОГК пациента М.

Для дальнейшего дообследования и лечения направлен в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, где в дальнейшем был успешно пролечен с формированием незначительных остаточных явлений в виде кальцинатов.

Данный клинический пример демонстрирует, что невакцинированные дети с пороком развития легкого (простая гипоплазия), перенесенной пневмонией в раннем возрасте, с неустановленным и/или несформированным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких являются группой риска по заболеванию туберкулезом.

### *Клинический пример 2.*

Пациент С., 7 лет из благополучной семьи впервые обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства в связи с положительными иммунодиагностическими пробами.

Фтизиатрический анамнез: вакцинирован против туберкулеза в роддоме вакциной БЦЖ, рубчик 5 мм на левом плече. Ежегодные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводились не регулярно в связи с обострением аллергического процесса (атопический ринит, атопический дерматит). Контакт с больным туберкулезом не установлен. Реакция Манту до 3-х лет – 4 мм папула расценивалась как поствакцинальная аллергия. В 4 года и 5 лет проба не проводилась по причине медицинского отвода в связи с ОРВИ с бронхообструктивным синдромом. В 7 лет при плановом осмотре в школу проведена иммунодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 15 мм папула, в связи с чем и направлен на обследование в ПТД.

Из анамнеза жизни: родился от 2 беременности 2 родов в срок. Течение беременности без особенностей. Раннее развитие в соответствии с возрастом. Грудное вскармливание до 8 месяцев. Аллергологический анамнез отягощен. У мамы и у бабушки по линии матери бронхиальная астма средней степени тяжести, поллиноз. У ребенка с первого года жизни явления атопического дерматита.

На момент осмотра: вес 23 кг, рост 115 см, физическое развитие среднее гармоничное. Самочувствие удовлетворительное, симптомы интоксикации умеренно выражены, проявляются в виде повышения утомляемости, снижения

аппетита, бледности кожных покровов, субфебрильная температура 37,2–37,4° С. Носовое дыхание свободное, зев обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, перкуторно определяется ясный легочный звук. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 6 группах (затылочные, переднешейные, заднешейные, подчелюстные, подмышечные, паховые) I–III размеров, единичные (в шейных группах множественные), безболезненные, подвижные, без периаденита.

В качестве дообследования проведена иммунодиагностика с пробой АТР, квантифероновый тест, проведение КТ ОГК, ОАК, микробиологическое исследование мазка из зева, мочи.

На повторной консультации у фтизиатра результат на пробу с АТР сомнительный – 10 мм гиперемия. Проба с IGRA-тестом положительная. На КТ ОГК – в легких без очаговых и инфильтративных изменений, гиперплазии ВГЛУ не определяется. В бронхопульмональной группе слева визуализируется единичный мелкий кальцинат (Рисунок 36). В общем анализе крови умеренный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Микробиологическое исследование мазка из зева и мочи: методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена.

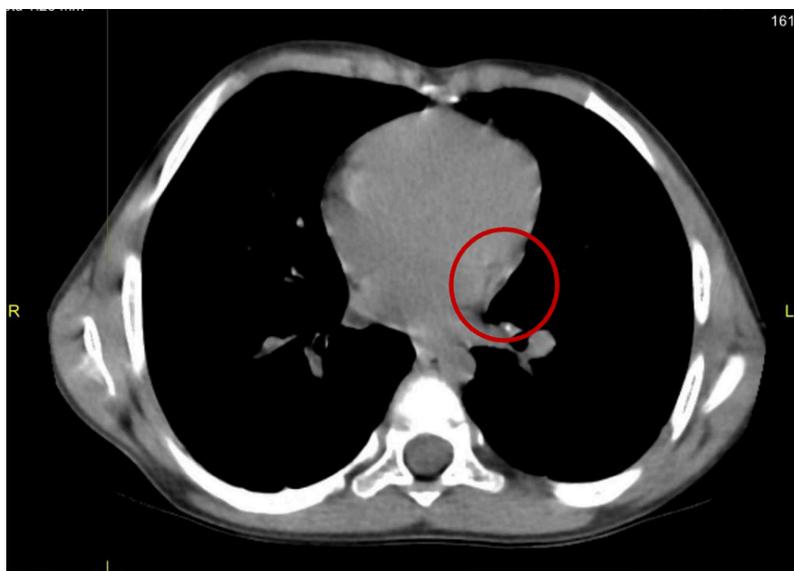


Рисунок 36 – Компьютерная томография ОГК пациента С.

Учитывая впервые выявленные положительные иммунодиагностические пробы, симптомы интоксикации, специфические рентгенологические изменения, пациенту выставлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы справа в фазе уплотнения. МБТ(–).

Для дальнейшего дообследования и лечения направлен в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Данный клинический пример демонстрирует малосимптомное течение «малой формы» туберкулеза ВГЛУ у ребенка из неизвестного очага туберкулезной инфекции. Заболевание у ребенка развилось в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Несмотря на сопутствующие явления атопического дерматита, частые ОРВИ с течением бронхообструкции пробы с АТР и IGRA-тесты одинаково эффективны.

### *Клинический пример 3.*

Пациент В., 16 лет, житель Москвы. Выявлен профилактически при флюорографическом обследовании при поступлении в колледж, в связи с чем направлен на консультацию к фтизиатру.

Фтизиатрический анамнез: вакцинирован БЦЖ в роддоме, рубчик 6 мм. Туберкулиновые пробы проводили нерегулярно. Неоднократно регистрировалась высокая и гиперергическая чувствительность к туберкулину, однако в ПТД не наблюдался.

На момент осмотра вес 55 кг, рост 163 см, физическое развитие низкое, гармоничное. Жалоб не предъявлял. Самочувствие удовлетворительное. Симптомы интоксикации отсутствовали. По органам без патологических изменений.

Из анамнеза жизни известно: раннее развитие без особенностей, простудные заболевания 3 раза в год, протекающие с кашлем и отхождением вязкой мокроты. У пульмонолога не наблюдается.

В качестве дообследования проведена иммунодиагностика с пробой АТР, проведение КТ ОГК, анализ мокроты и мочи на КУМ методом люминесцентной

микроскопии и ПЦР РВ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения туберкулеза внелегочной локализации.

Результаты дообследования: реакция на пробу с АТР – 20 мм папула, на КТ ОГК: в С3 справа уплотнения легочной ткани с частичным уплотнением и перифокальной реакцией (Рисунок 37). Микробиологическое исследование мокроты и мочи: методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена.

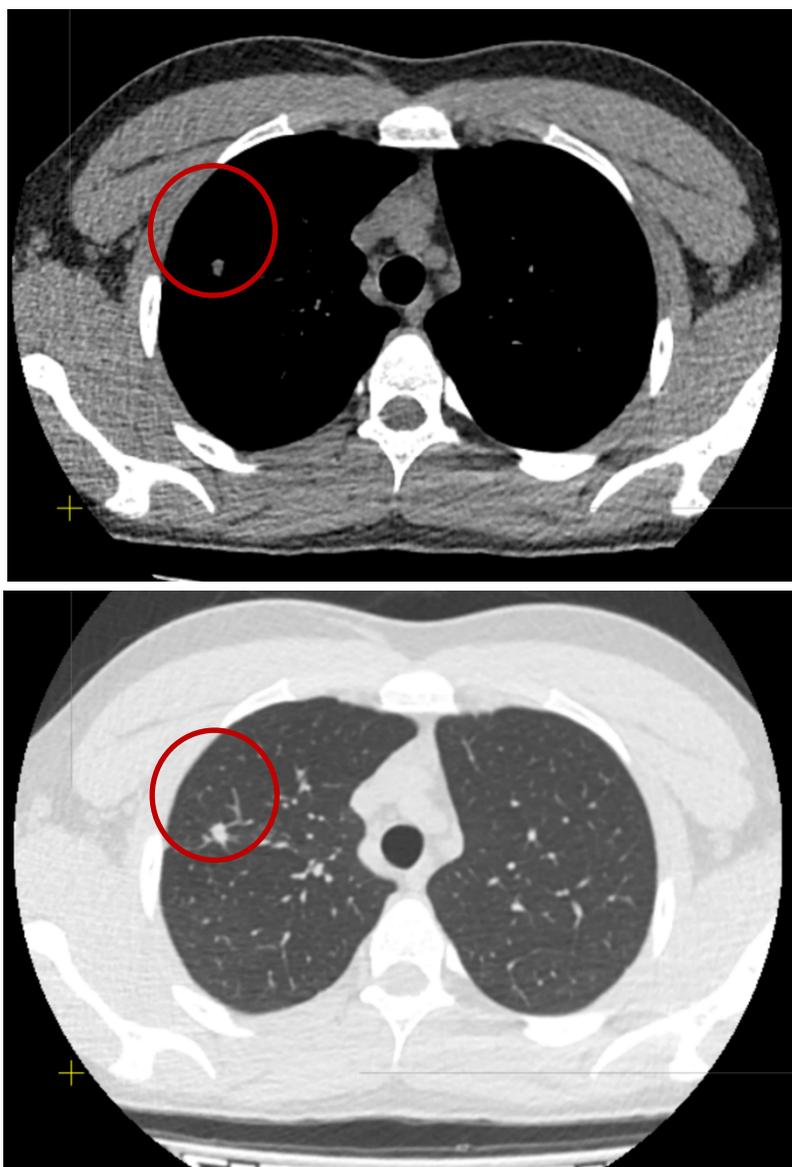


Рисунок 37 – Компьютерная томография ОГК пациента В.

Направлен в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России с диагнозом: Туберкулема S3, МБТ(-) для лечения.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует следы перенесенного первичного туберкулеза в виде участков кальцинации в зоне выявленных изменений на фоне хронического неспецифического заболевания легких. Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей сформировали хронический воспалительный процесс, который в свою очередь способствовал заболеванию активным туберкулезом. Позднему выявлению туберкулеза способствовали нерегулярные иммунодиагностические пробы, отсутствие наблюдения в ПТД при выявлении гиперергической реакции на туберкулин. Таким образом, подросток с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, не уставленным ранее заболеванием легких, с явной клинической картиной нарушения работы бронхиального дерева в виде кашля с мокротой, не состоящий на учете в ПТД при гиперергической реакции на туберкулин, заболел туберкулезом.

#### **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРИКОЖНОЙ ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ, ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ, IGRA-ТЕСТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, И У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

Определяющим компонентом стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза является систематическое обследование лиц из групп высокого риска по туберкулезу. Одну из таких групп представляют собой дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В последние годы актуальным является подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих сопутствующую бронхолегочную патологию [72].

В течение практически ста лет основным методом раннего выявления туберкулеза у детей являлась массовая туберкулинодиагностика с использованием аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении (туберкулина). Открытие антигенов, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* и отсутствующих в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий, привело к разработке тестов, которые позволяют выявить не только активную, но и латентную форму заболевания (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), лабораторные IGRA-тесты) [72, 110]. С введением кожно-аллергической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в широкую практику обследования детей и подростков в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2014 № 951 и 124н изменились показания к направлению в противотуберкулезное учреждение, что позволило значительно сократить потребность в дополнительном обследовании пациентов, повысить качество диспансерной противотуберкулезной работы с детским населением, сократив при этом трудозатраты и сэкономив значимые финансовые средства [8]. В литературе имеются данные, что внедрение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностическую практику позволяет эффективно выявлять пациентов с высоким риском развития туберкулеза. IGRA-тесты для диагностики

активной и латентной туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию белками ESAT-6 и CFP-10, рекомендованы для применения во всем мире [8, 20, 68]. Однако, учитывая стоимость лабораторных тестов, на настоящем этапе они не могут использоваться при массовом скрининге и применяются только в отдельных группах пациентов при наличии противопоказаний к проведению кожных иммунологических проб. Поэтому новые кожные тесты на туберкулезную инфекцию могут стать подходящей альтернативой существующим тестам.

Несмотря на успехи, достигнутые в области профилактики и диагностики туберкулеза у детей, ряд вопросов остается нерешенным. Это касается диагностики туберкулеза у детей из группы риска – детей с сочетанием туберкулеза и хронического неспецифического заболевания легких.

В соответствии с поставленной целью нами проведено изучение результатов *in vivo* тестов (проба Манту с 2 ТЕ, проба с АТР) и *in vitro* IGRA-теста QuantiFERON – GIT у 236 детей в исследуемых группах. Основная группа – 65 пациентов с туберкулезом органов дыхания и наличием хронической неспецифической бронхолегочной патологии, группа сравнения (ТБ) – 93 пациента с активным туберкулезом органов дыхания, группа сравнения (ХНЗЛ) – 78 пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания без активного туберкулеза, но инфицированных МБТ, имеющая в своем составе ХНЗЛ алл. (n=36) – дети с аллергической патологией органов дыхания и ХНЗЛ инф.-восп. (n=42) – дети с поражением органов дыхания инфекционно-воспалительного генеза.

#### **4.1. Иммунодиагностика с проведением пробы Манту с 2ТЕ**

Пробу Манту оценивали через 72 часа. Результат считался отрицательным при полном отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии, или при наличии только уколочной реакции (0–1 мм). Результат считался сомнительным при инфильтрате размером 2–4 мм или только гиперемии любого размера без

инфильтрата. Результат считался положительным при наличии инфильтрата диаметром 5 мм и более. В зависимости от размера инфильтрата мы оценивали степень выраженности реакции. Слабоположительной реакция считалась при диаметре инфильтрата 5–9 мм, средней интенсивности – при диаметре инфильтрата 10–14 мм, выраженной – при диаметре 15–16 мм. Результат считался гиперергическим при диаметре инфильтрата 17 мм и более или везикуло-некротической реакции с лимфангитом.

Анализируя результаты пробы Манту с 2ТЕ в основной группе, сомнительный результат получен у 5 человек (7,7%, 95% ДИ: [1,7; 15,0]), положительный – у 60 детей, (92,3%, 95% ДИ: [85; 98,3]). Размер папулы до 5 мм (сомнительный) у 5 (7,7%), папула 5–9 мм (слабоположительная реакция) отмечена у 20% (13 детей) детей, 10–14 мм (реакция средней интенсивности) у 30,8% (20 детей). У 33,8% (22 ребенка) папула 15–16 мм (выраженная реакция), у 7,7% (5 человек) гиперергический результат с везикулонекрозом и отеками в виде лимфангита.

В результате проведенной пробы Манту с 2ТЕ в группе сравнения (ТБ) сомнительный результат получен у 2,2% (2 человека) детей (95% ДИ: [0,2; 7,6]). У 91 ребенка проба Манту оказалась положительной (97,8%, 95% ДИ: [92,4; 99,7]). С учетом размеров папулы, сомнительная реакция – до 5 мм – была у 2 человек (2,2%), слабоположительная реакция (5–9 мм) – у 14% (13 детей), средней интенсивности (10–14 мм) – у 50,5% (47 детей), выраженная (15–16 мм) – у 31,2% (29 детей), у 2,2% (2 человека) – гиперергическая.

Отсюда можно сделать вывод, что у детей с сопутствующей туберкулезу бронхолегочной патологией результаты пробы Манту имеют некоторое отличие от результатов пробы у детей с изолированным туберкулезом. А именно, в основной группе незначительно преобладает процент сомнительных результатов и несколько выше число гиперергических реакций, протекающих с везикулонекрозом: 7,7% в основной группе против 2,2% в группе сравнения (ТБ) (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Сравнительные результаты пробы Манту с 2ТЕ в группах

Для изучения влияния бронхолегочной патологии на результат иммунодиагностики мы проанализировали результаты пробы Манту в группе сравнения (ХНЗЛ). Сомнительный результат получен у 14 детей (17,9%, 95% ДИ: [10,2; 28,3]). У 64 детей проба Манту оказалась положительной (82,1%, 95% ДИ: [71,7; 89,8]), отрицательных результатов получено не было. Оценивая размеры папулы, мы выявили сомнительную реакцию (до 5 мм) у 14 человек (17,9%), слабоположительную реакцию (5–9 мм) у 44,9% (35 детей), реакцию средней

интенсивности (10–14 мм) – у 29,5% (23 ребенка) и выраженную реакцию (17 мм и более) – у 7,7% (6 человек). Таким образом, в группе сравнения (ХНЗЛ) большинство детей имели положительный результат на пробу Манту с 2ТЕ с выраженной чувствительностью к туберкулину, который не позволял поставить или исключить туберкулезный процесс (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение результатов пробы Манту с 2ТЕ в группе сравнения (ХНЗЛ)

Результаты пробы Манту с 2ТЕ	ХНЗЛ	
	ХНЗЛ алл. n=36	ХНЗЛ инф.-восп. n=42
Реакция		
Сомнительная n=14 100%	10/71,4%	4/28,6%
Положительная n=64 100%	26/40,6%	38/59,4%
Размер папулы		
5–9 мм n=35 100%	12/34,2%	23/65,7%
10–14 мм n=23 100%	10/43,5%	13/56,5%
15–16 мм n=6 100%	4/66,7%	2/33,4%

Из Таблицы 18 мы видим, что сомнительные результаты значительно чаще встречаются у детей с аллергопатологией, чем с инфекционно-воспалительным процессом (71,4% против 28,6%), а выраженность реакции в сторону ее увеличения наблюдается у детей с аллергическим генотипом заболевания.

В результате сравнительного анализа (Таблица 19) нами было выявлено, что частота определения положительной пробы Манту в группе сравнения (ХНЗЛ) была статистически значимо ниже по сравнению с частотой в группе сравнения (ТБ) ( $p=0,001$ ). При сравнении частоты определения положительной пробы Манту в основной группе с частотой в группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ) различия не были статистически значимыми ( $p=0,173$ ). Размер пробы Манту был статистически значимо больше в основной группе по сравнению с группой сравнения (ТБ) и группой сравнения (ХНЗЛ) ( $p=0,041$  и  $< 0,001$ , соответственно), а также в группе сравнения (ТБ) по отношению к группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p < 0,001$ ).

Таблица 19 – Результаты пробы Манту в группах пациентов

Проба	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	Группа сравнения (ХНЗЛ)	p	
Проба Манту					
Отрицательная	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	< 0,001	
Сомнительная	5 (7,7%)	2 (2,2%)	14 (17,9%)		
Положительная	60 (92,3%)	91 (97,8%)	64 (82,1%)		
Размер					
До 5 мм	5 (7,7%)	2 (2,2%)	14 (17,9%)		
5–9 мм	13 (20%)	13 (14%)	35 (44,9%)		
10–14 мм	20 (30,8%)	47 (50,5%)	23 (29,5%)		
15–16 мм	22 (33,8%)	29 (31,2%)	0 (0%)		
17 мм и более	5 (7,7%)	2 (2,2%)	6 (7,7%)		

Таким образом, высокая частота положительных реакций на пробу Манту с 2ТЕ у больных с ХНЗЛ, инфицированных МБТ, без активного туберкулеза, отсутствие классических проявлений «виража» туберкулиновых проб (впервые положительные пробы Манту или нарастание папулы на 12 мм и более) не позволяли четко выделить лиц, подозрительных на заболевание, и на момент проведения исследования пациенты не подлежали обследованию у фтизиатра.

#### **4.2. Иммунодиагностика с проведением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным**

Пробу с АТР оценивали через 72 часа. Результат считался отрицательным при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2–3 мм (возможно в виде синячка). Результат считался сомнительным при гиперемии < 5 мм без инфильтрата. Результат считался положительным при наличии инфильтрата любого размера. В зависимости от размера инфильтрата мы оценивали степень выраженности реакции. Слабовыраженной реакция считалась при размере инфильтрата до 5 мм, умеренно выраженной – при размере инфильтрата 5–9 мм, выраженной – при размере инфильтрата 10 мм и более. Результат считался гиперергическим при диаметре инфильтрата 15 мм и более или везикуло-некротической реакции с лимфангитом.

Результаты пробы с АТР в основной группе свидетельствовали о положительной реакции у 59 детей (90,8%, 95% ДИ: [80,9; 96,5]), отрицательный – у 6 детей (9,2%, 95% ДИ: [3,4; 19,1]). Оценивая размеры папулы, мы отметили умеренно выраженную реакцию (5–9 мм) – у 3,1% (2 детей), выраженную (10–14 мм) – у 32,3% (21 ребенок) и гиперергическую (более 15 мм) – у 55,4% (36 человек).

В результате проведенной пробы с АТР в группе сравнения (ТБ) детей у 90 детей проба оказалась положительной (96,8%, 95% ДИ: [90,8; 99,3]), у 3 человек (3,2%, 95% ДИ: [0,7; 9,1]) – отрицательной. Оценивая размеры папулы, мы отметили, что размер инфильтрата до 5 мм (слабовыраженная реакция) был у 2,2% (2 ребенка), 5–9 мм (умеренно выраженная) – у 11,1% (10 детей), 10–14 мм (выраженная реакция) – у 45,5% (40 детей), более 15 мм (гиперергическая реакция) – у 41,2% (38 детей).

Далее мы проанализировали результаты пробы с АТР в группе сравнения (ХНЗЛ). Отрицательный результат получен у 76 детей (97,4%, 95% ДИ: [91,0; 99,7]), положительный – у 2 человек (2,6%, 95% ДИ: [0,3; 8,9]). Оценивая размеры папулы, мы отметили реакцию средней интенсивности (10–14 мм) – у 1 человека и еще у 1 – выраженную реакцию (15–16 мм) (Рисунок 39).

Дополнительно в группе сравнения (ХНЗЛ) мы отдельно рассмотрели результаты пробы с АТР при инфекционно-воспалительном и аллергическом процессах в легких (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение результатов пробы с АТР у детей в группе сравнения (ХНЗЛ)

Результаты пробы с АТР	ХНЗЛ	
	ХНЗЛ алл. n=36	ХНЗЛ инф.-восп. n=42
Реакция		
Отрицательная n=76	35/46,0%	41/53,9%
Положительная n=2	1/50%	1/50%
Размер папулы		
10–14 мм n=1	—	1/100%
Более 15 мм n=2	1/100%	—

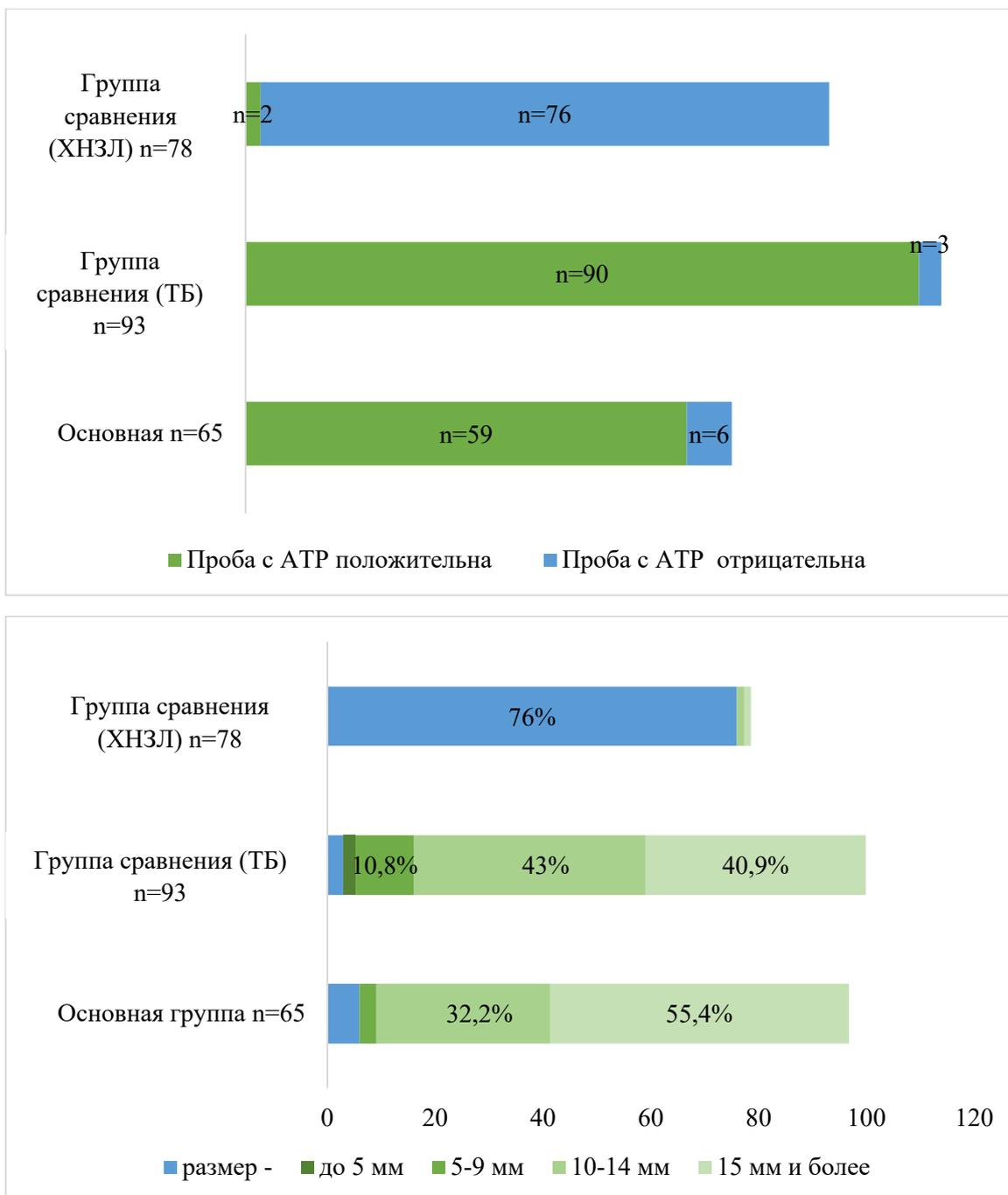


Рисунок 39 – Сравнительные результаты пробы с АТР в группах

Из представленной Таблицы 20 мы видим, что положительная реакция на пробу с АТР у детей в группе сравнения (ХНЗЛ) встречается редко.

Важно отметить, что в случае положительной реакции на пробу с АТР у ребенка с аллергическим генезом ХНЗЛ – результат гиперергический.

Число отрицательных результатов на пробу с АТР несколько выше в основной группе – 9,2% против 3,2% отрицательных результатов в группе сравнения (ТБ).

Частота выявления положительной пробы с АТР (Таблица 21) была статистически значимо выше в основной группе и группе сравнения (ТБ), нежели в группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p < 0,001$ ). Различия в частоте положительного результата тестирования среди пациентов основной группы и группы сравнения (ТБ) не были статистически значимыми ( $p=0,162$ ). Размер пробы с АТР был статистически значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p=0,044$  и  $< 0,001$ , соответственно), а также в группе сравнения (ТБ) по отношению к группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p < 0,001$ ).

Таблица 21 – Результаты пробы с АТР в группах пациентов

Проба	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	Группа сравнения (ХНЗЛ)	p
АТР				$< 0,001$
–	6 (9,2%)	3 (3,2%)	76 (97,4%)	
+	59 (90,8%)	90 (96,8%)	2 (2,6%)	
Размер				
до 5 мм	0 (0%)	2 (2,2%)	0 (0%)	
5–9 мм	2 (3,1%)	10 (10,8%)	0 (0%)	
10–14 мм	21 (32,3%)	40 (43%)	1 (1,3%)	
15 мм и более	36 (55,4%)	38 (40,9%)	1 (1,3%)	

При обследовании детей с положительными результатами на пробу с АТР из группы сравнения (ХНЗЛ), находившихся на лечении в общем соматическом профильном отделении, установлено, что это дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей. На рентгенограмме были отмечены изменения в виде: обструктивного синдрома, интерстициального отека, плевропульмональных тяжей, зоны уплотнения. Встречались КТ-признаки отечности перибронховаскулярного интерстиция. Все это требовало дальнейшего дообследования для исключения туберкулезного процесса и подтверждения или исключения латентной туберкулезной инфекции. Следует отметить, что дети с положительным результатом на пробу АТР (2,4%) – дети в возрасте 3–6 лет. У них была подтверждена латентная туберкулезная инфекция, выявление которой при использовании общепринятых профилактических скрининговых методов не

представлялось возможным. После исключения активного туберкулезного процесса дети получали специфическое превентивное противотуберкулезное лечение.

#### **4.3. Анализ IGRA-теста в основной группе и группах сравнения (дети с туберкулезом и дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких)**

Исследования последних лет показывают, что клиническое разнообразие при развитии туберкулезной инфекции может рассматриваться как широко варьируемое, простирающееся от субклинического течения заболевания до скоротечного активного процесса с традиционными обозначениями латентной инфекции и активной формы болезни. Основным недостатком до настоящего времени является отсутствие «золотого стандарта» диагностики туберкулезной инфекции, так как ни один из них не обладает достаточной чувствительностью или специфичностью для определения данной инфекции [89].

На сегодняшний день по данным Global TB Report, WHO, 2020 IGRA-тесты рекомендованы для применения во всем мире, а именно QuantiFERON-TB Gold In-Tube в настоящее время является наилучшим из всех международно признанных эталонных стандартов на туберкулезную инфекцию из IGRA-тестов [20]. По данным Слогодской Л.В. регистрационные исследования в России продемонстрировали высокую чувствительность теста QFT (89,3%). Мы изучили результаты этого теста в группе детей с ХНЗЛ.

С целью оптимизации использования диагностических методов выявления туберкулеза для группы детей с ХНЗЛ мы провели оценку информативности показателей иммунологических IGRA-тестов, характеризующих клеточный противотуберкулезный иммунитет. Оценка информативности тестов проведена после обследования детей и до постановки пробы Манту с 2ТЕ и пробы с АТР.

В Таблице 22 представлены значения результатов IGRA-теста в основной группе (n=65), группе сравнения (ТБ) (n=93) и группе сравнения (ХНЗЛ) (n=78).

В основной группе положительный результат IGRA-теста был у 56 пациентов (86,1%, 95% ДИ: [75,3; 93,5]). В группе сравнения (ТБ) положительный результат IGRA-теста был отмечен у 87 пациентов (93,5%, 95% ДИ: [86,5; 97,6]), а в группе сравнения (ХНЗЛ) результаты указанного теста были положительными у 2 пациентов (2,6%, 95% ДИ: [1,4; 12,6]).

Таблица 22 – Результаты IGRA-теста (QuantiFERON) в группах пациентов

Проба	Основная группа	Группа сравнения (ТБ)	Группа сравнения (ХНЗЛ)	p
IGRA-тест				< 0,001
-	9 (13,8%)	6 (6,5%)	76 (97,4%)	
+	56 (86,2%)	87 (93,5%)	2 (2,6%)	

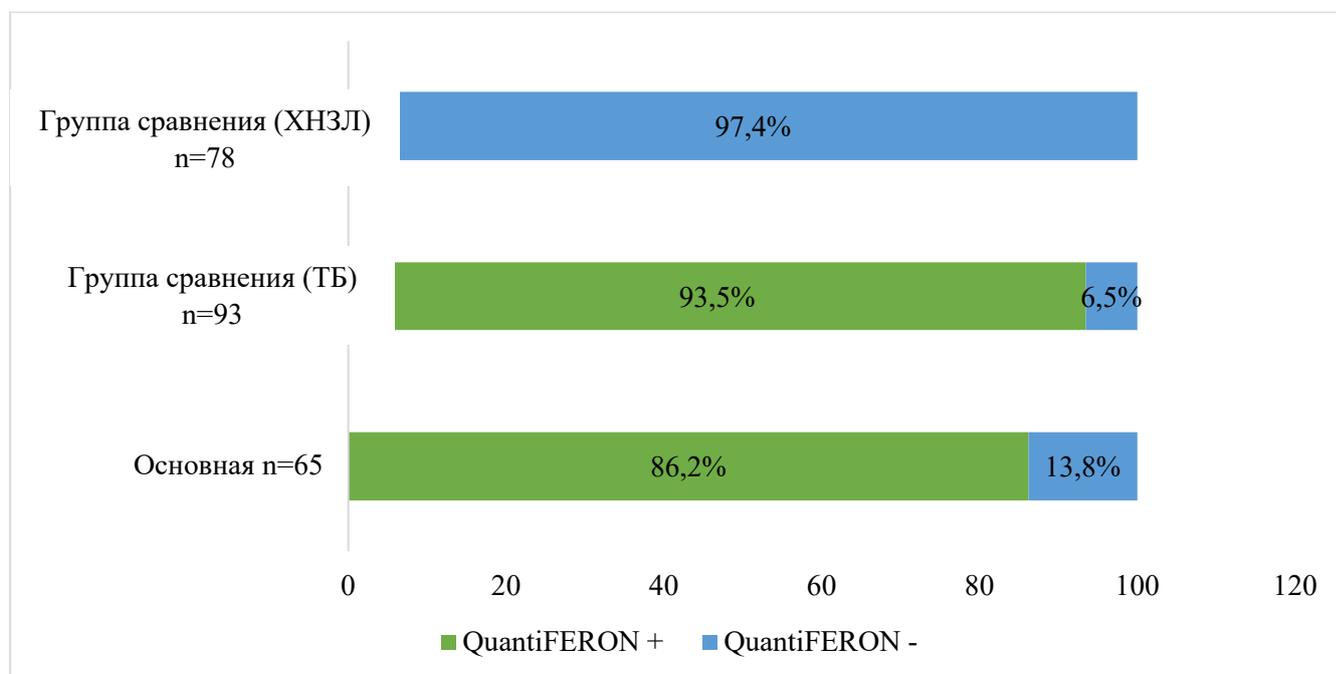


Рисунок 40 – Результаты IGRA-теста (QuantiFERON) в группах пациентов

Из Таблицы 22 и Рисунка 40 мы можем сделать вывод, что IGRA-тест обладает высокой диагностической чувствительностью при туберкулезном процессе, независимо от наличия ХНЗЛ. Частота выявления положительной пробы IGRA-теста была статистически значимо выше в основной группе и группе сравнения (ТБ), нежели в группе сравнения (ХНЗЛ) ( $p < 0,001$ ), различия в частоте положительного результата тестирования среди пациентов основной группы и

группы сравнения (ХНЗЛ) не были статистически значимыми ( $p=0,167$ ).

Таким образом, на Рисунке 41 представлены результаты оценки диагностических характеристик исследуемых иммунологических проб. Согласно результатам нашего исследования, проба Манту обладала низкой диагностической специфичностью равной 17,9% [95% ДИ: 10,2; 28,3], диагностическая специфичность проб с АТР и IGRA-теста составила 97,4% [95% ДИ: 91; 99,7], диагностическое отношение правдоподобия положительного результата для указанных проб составило соответственно 116 [95% ДИ: 104; 130], 3678 [95% ДИ: 936; 14453] и 3530 [95% ДИ: 898; 13876]. Диагностическая чувствительность пробы Манту, пробы с АТР и IGRA-теста составила 95,6% [95% ДИ: 91,1; 98,2], 94,3% [95% ДИ: 89,5; 97,4] и 90,5% [95% ДИ: 84,8; 94,6], соответственно, диагностическое отношение правдоподобия отрицательного результата – 25 [95% ДИ: 10; 59], 6 [95% ДИ: 3; 11] и 10 [95% ДИ: 6; 16], соответственно.

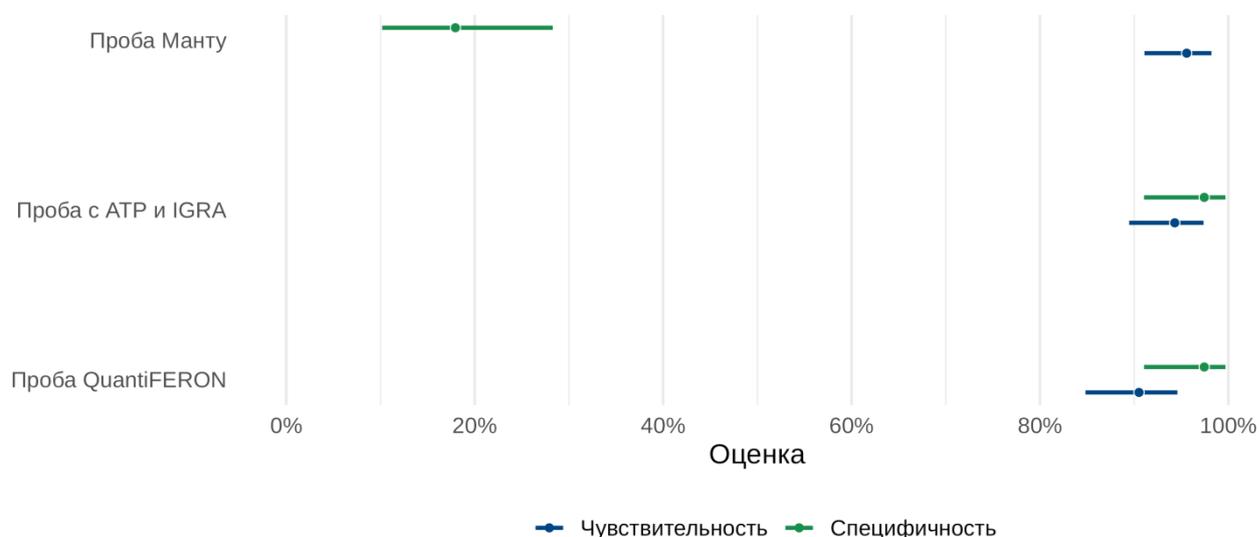


Рисунок 41 – Результаты анализа диагностических характеристик проб

Результаты анализов чувствительности и специфичности иммунологических тестов для выявления туберкулеза показывают, что все три иммунологических теста обладают высокой диагностической чувствительностью как при ХНЗЛ, так и без него. Однако при оценке специфичности пробы Манту с 2ТЕ отмечаются ее

низкие показатели в отличие от пробы с АТР и IGRA-теста, у которых специфичность находится на достаточно высоком уровне.

Для уточнения влияния генеза ХНЗЛ на результаты иммунологических тестов мы сравнили две группы больных: ХНЗЛ алл. (n=42) и ХНЗЛ инф.-восп. (n=36). Анализ полученных данных показал, что положительный результат IGRA-теста в группе детей ХНЗЛ алл. наблюдался у 1 пациента, и в группе ХНЗЛ инф.-восп. также у 1 пациента (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты иммунологических тестов у детей с ХНЗЛ различного генеза (абс/%)

Группа	Проба Манту с 2ТЕ+	Проба с АТР+	IGRA-тест
ХНЗЛ инф.-восп. (n=42)	31/73,8%	1/2,4%	1/2,4%
ХНЗЛ алл. (n=36)	33/91,7%	1/2,8%	1/2,8%

Нами впервые проведено сравнение пробы с АТР и IGRA-теста у пациентов с ХНЗЛ. При анализе диагностического отношения правдоподобия положительного результата иммунологических проб пациентов с ХНЗЛ мы получили: специфичность пробы Манту составила 17,9% [95% ДИ: 10,2; 28,3] ( $DLR_{\oplus} = 112$  [95% ДИ: 99; 128]), пробы 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 анализе диагностического отношения правдоподобия отрицательного результата иммунологических проб пациентов с ХНЗЛ получили: диагностическая чувствительность пробы Манту составила 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. Таким образом, нами доказана эффективность пробы с АТР и IGRA-теста у детей с ХНЗЛ.

Проведенная оценка иммунодиагностического обследования на туберкулез детей и подростков в основной группе, группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ) 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, показала, что проба Манту с 2ТЕ, проба с АТР и IGRA-тест обладают высокой диагностической чувствительностью (95,6%, 94,3% и 90,5% соответственно) как у детей с туберкулезом и сопутствующими ХНЗЛ, так и без ХНЗЛ. Однако, 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.

Диагностическая специфичность проб Манту с 2ТЕ у детей с ХНЗЛ, инфицированных МБТ, невысокая (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 диагностической специфичностью (97,4%) независимо от наличия сопутствующих ХНЗЛ. Также не имеет значения и генез хронического неспецифического заболевания легких. Для повышения эффективности выявления активного туберкулеза у детей с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного и аллергического генеза, иммунодиагностику детям независимо от возраста, рекомендуется проводить тестом *in vivo* (проба с АТР) или *in vitro* (IGRA-тест).

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней, так как остаются серьезные проблемы в его профилактике и диагностике [88, 89, 130]. Согласно оценке ВОЗ, во всем мире в 2020 году заболело около 10 млн человек из них 1,2 млн случаев зарегистрировано среди детей, 20 млн детей ежегодно подвергаются туберкулезу, что делает его глобальной чрезвычайно опасной ситуацией в области охраны здоровья детей [68].

В Российской Федерации за период с 2010 по 2019 гг. отмечается положительная динамика по основным эпидемическим показателям, снизилась первичная регистрируемая заболеваемость туберкулезом с 9,4% до 3,0%, при этом значение показателя заболеваемости туберкулезом составило 32,4 на 100000 [88].

На заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН в сентябре 2018 года обсуждали вопросы, посвященные борьбе с туберкулезом, лидеры всех государств-членов ООН взяли на себя обязательство к 2030 году «положить конец эпидемии туберкулеза» [88].

Один из базовых элементов Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза посвящен мероприятиям, связанным с ранней диагностикой туберкулеза, систематическим скринингом групп повышенного риска, а также профилактическим лечением подвергающихся повышенному риску [89]. Одной из таких групп риска являются дети с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Наличие хронических воспалительных заболеваний легких у детей увеличивает вероятность их заболевания туберкулезом, а у больных локальными формами усугубляют его течение [66]. Дети с неспецифическими заболеваниями легких, являясь «группой риска», заболевают туберкулезом в 6,5 раз чаще, и у них в 2 раза чаще отмечаются осложненные формы туберкулеза [19]. Хроническая бронхолегочная патология в ряде случаев имеет аллергическую природу, а диагностика туберкулеза у детей с алергопатологией вызывает сложности [97].

В РФ, согласно приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», с целью массовой диагностики туберкулеза среди детского населения до 7 лет включительно используется туберкулинодиагностика – туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении [27]. В литературе представлено множество противоречивых данных о влиянии аллергической настроенности организма на результат пробы Манту с 2ТЕ. Одни авторы расценивают аллергические заболевания как состояния, искажающие туберкулиновую чувствительность в сторону ее повышения [44, 92]. По данным других авторов, есть обратная зависимость между аллергическими состояниями и реактивностью к туберкулину, проявляющаяся меньшей выраженностью кожной реакции на туберкулин у пациентов с аллергическими заболеваниями [27, 150]. В связи с этим своевременная диагностика затруднена, и туберкулезный процесс приобретает запущенный характер. Введение в диагностическую практику пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным улучшает качество дифференциальной диагностики туберкулеза с другой легочной патологией [18, 45]. Установлена высокая эффективность пробы с АТР как скринингового метода обследования детей и подростков на туберкулезную инфекцию в возрасте 8 лет и старше [115]. В приказе о противотуберкулезных мероприятиях у детей с 8 лет иммунодиагностика туберкулеза проводится с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении 0,2 мкг/0,1 мл. Однако, в настоящее время отмечается рост отказов родителей детей от проведения любых инвазивных методик, а также увеличивается число детей, имеющих медицинские противопоказания для постановки кожных проб, что существенно влияет на охват профилактическими противотуберкулезными мероприятиями и имеет негативные последствия, приводя к несвоевременному выявлению туберкулезной патологии.

Во многих странах были разработаны и разрешены к применению два варианта лабораторных IGRA-тестов для диагностики туберкулезной инфекции, основанные на измерении продукции интерферона- $\gamma$  Т-лимфоцитами крови

пациента [43]. По данным ВОЗ, QuantiFERON-TB Gold In-Tube в настоящее время является наилучшим из всех международно признанных эталонных стандартов на туберкулезную инфекцию из IGRA-тестов [157]. По эффективности проба с АТР сопоставима с IGRA-тестами [106].

Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики туберкулеза у детей, ряд вопросов остается нерешенным, в частности, диагностика туберкулеза у детей с ХНЗЛ, особенно раннего возраста. Постановка и выбор иммунодиагностических проб при аллергопатологии вызывают 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 влияет на диагностику.

Так как в последние годы увеличилось количество поздно диагностируемых случаев туберкулеза легких, когда клинические и лабораторные данные оказываются стертыми и нетипичными, выявление ХНЗЛ порой является случайной находкой во время обращения ребенка по поводу специфической патологии, выделение группы наиболее высокого риска по заболеванию туберкулезом является актуальным. Также актуальным является подбор и сочетание иммунодиагностических тестов для выявления активного туберкулеза у детей, имеющих хронические неспецифические заболевания легких.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящего исследования, посвященного повышению эффективности диагностики туберкулеза у детей с ХНЗЛ.

Исследование проводилось на базе стационара детско-подросткового отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и отделения хронических воспалительных и аллергических заболеваний легких 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. Всего были изучены сведения о 236 детях, которые были разделены на три группы: основная группа – дети и подростки, больные

туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких; группа сравнения (ТБ) – дети и подростки с туберкулезом органов дыхания; группа сравнения (ХНЗЛ) – дети и подростки с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированные микобактерией туберкулеза, без активного туберкулеза.

Группа сравнения (ХНЗЛ) была набрана для изучения влияния хронического неспецифического заболевания легких у детей на результаты иммунодиагностических тестов. Дополнительно, в зависимости от генеза бронхолегочной патологии, из нее 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. Пациентов включали в группу в соответствии с критериями включения и не включения. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту.

При сравнительном анализе в зависимости от возраста выявлено, что туберкулез органов дыхания в группе с ХНЗЛ отмечался чаще ( $p < 0,001$ ) у детей в возрасте от 3 до 6 лет (36,9% против 10,7%) чем в группе сравнения (ТБ), что делает детей раннего возраста с ХНЗЛ группой особого риска по заболеванию активным туберкулезом. В возрастной группе 15–17 лет прослеживается тенденция к увеличению числа детей, заболевших туберкулезом, имевших хроническую бронхолегочную патологию.

В группе с сочетанной бронхолегочной патологией первичные формы туберкулеза в виде первичного туберкулезного комплекса вне зависимости от возраста статистически значимо преобладают (20%) в сравнении с группой без ХНЗЛ (7,5%) ( $p=0,038$ ), что говорит о преобладании поражения легочной ткани при туберкулезе с сочетанной бронхолегочной патологией. В группе с сочетанной бронхолегочной патологией первичные формы туберкулеза в виде первичного туберкулезного комплекса в младшем возрасте (3–6 лет) статистически значимо преобладают (52,4%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (10%) ( $p=0,024$ ), что указывает на наиболее уязвимый младший возраст в отношении туберкулеза. В возрастной группе 7–14 лет отмечена тенденция к более высокой частоте

поражения легочной ткани в виде инфильтративного туберкулеза в основной группе (46,2%) по сравнению с группой сравнения (ТБ) (20,5%) ( $p=0,082$ ). В младшем возрасте поражение легочной ткани в основной группе обусловлено наличием ХНЗЛ, а в старшей возрастной группе вторичными формами туберкулеза.

Одной из задач нашего исследования было выявить факторы, способствующие развитию туберкулезного процесса у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Среди пациентов в основной группе у 13% детей установлен порок развития легкого, в группе сравнения (ХНЗЛ) – у 3,8%. Таким образом (ОШ=4,02,  $p=0,038$ ) наличие порока развития легкого является статистически значимым предиктором риска развития туберкулеза.

Важным является факт, что в основной группе большинство детей (81,5%) составляли дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, возникающими до заболевания туберкулезом. При сравнении данных о рецидивирующих инфекциях нижних дыхательных путей, (81,5% против 28%, ОШ=11,4) установлено, что рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей отмечались достоверно чаще в группе с ХНЗЛ и туберкулезом, чем с туберкулезом без ХНЗЛ. При анализе перенесенных заболеваний со стороны нижних дыхательных путей пневмонии также достоверно чаще (у 24 пациентов из 65 (36,9%) отмечались в основной группе, чем в группе сравнения (ТБ) (6 детей из 93 (6,5%), ОШ=11,7. Это делает рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и перенесенную ранее пневмонию предикторами развития активного туберкулеза у детей с ХНЗЛ.

Ранее сказано, что дети в возрасте 3–6 лет преобладают в группе с туберкулезом и сопутствующей бронхолегочной патологией. Известно, что 43% из группы детей с туберкулезом и сопутствующей бронхолегочной патологией составляют дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и 75% из них – дети раннего возраста, у них еще не сформировалось хроническое легочное заболевание, но они уже угрожаемы по развитию ХНЗЛ и по туберкулезу. Поэтому дети 3–6 лет с рецидивирующими ИНДП, с установленной/не

установленной хронической неспецифической бронхолегочной патологией, являются группой риска по развитию активного туберкулеза.

Исходя из данных фтизиатрического анамнеза, не вакцинированы БЦЖ – по 10,8% в двух группах. Из основной группы семеро детей были не вакцинированы: это дети до 3 лет, с пороком развития легких, неоднократно перенесшие пневмонию, имеющие аллергические проявления в анамнезе. Контакт с больным туберкулезом отмечался одинаково часто (54,8% и 53,8% соответственно) и в той, и другой группе. Из этого следует, что контакт с больным туберкулезом одинаково опасен для всех, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. Установлено, что дети с ХНЗЛ, состоящие на учете у фтизиатра, развивали активный туберкулезный процесс чаще, чем дети без ХНЗЛ ( $p=0,01$ ). Также установлена тенденция в меньшей частоте наблюдения у фтизиатра ( $p=0,073$ ) среди пациентов с ХНЗЛ. Из этого следует, что дети, имеющие бронхолегочную патологию, подлежат наблюдению у фтизиатра и более тщательному осмотру, сбору анамнеза.

Таким образом, дети в возрасте 3–6 лет без ХНЗЛ, имеющие рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, формируют группу высокого риска по заболеванию туберкулезом. Также дети 3–6 и 15–17 лет, с установленным диагнозом хронического неспецифического заболевания легких, при наличии предрасполагающих факторов в виде пороков развития легких, рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, перенесенной ранее пневмонии составляют группу риска по заболеванию активным туберкулезом. Эти дети должны наблюдаться фтизиатром в отдельной группе высокого риска.

Следующей задачей нашего исследования явился анализ клинико-рентгенологической картины патологического процесса в органах дыхания у детей, больных туберкулезом и ХНЗЛ. При сравнении жалоб у пациентов из основной группы с жалобами пациентов из группы контроля установлено, что патологическая клиническая симптоматика со стороны органов дыхания в 8 раз чаще встречается у детей с сопутствующей патологией органов дыхания. Нами

предположено, что вместе с общими жалобами они маскируют туберкулезный процесс, который у детей протекает практически без жалоб.

Туберкулезный процесс может начинаться под «маской» острого респираторного вирусного заболевания, поэтому у детей, имеющих установленную бронхолегочную патологию, необходимо обязательно проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом.

По нашему мнению, аускультативная картина пациентов в основной группе не отражает картину туберкулеза. У пациентов с туберкулезом и сопутствующими неспецифическими заболеваниями легких и у пациентов с туберкулезом и рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей жалобы и клинические симптомы обусловлены сопутствующей бронхолегочной патологией, а не туберкулезом. И эта клиническая картина может маскировать туберкулезный процесс.

На компьютерных томограммах в основной группе отмечаются инфильтративные изменения (у 27,8%), неспецифические изменения (у 27,7%), ателектазы (у 12,2%), деформация легочного рисунка (у 16,9%), что подтверждает выраженный характер поражения со стороны легочной ткани и наличие неспецифического процесса. Данные компьютерной томографии полиморфны и не являются убедительным критерием выявления туберкулеза в основной группе. По сравнению с основной группой у пациентов с туберкулезом без ХНЗЛ данные КТ ОГК весьма скудны ( $p < 0,001$ ).

Следующей задачей нашего исследования было проведение и интерпретация иммунодиагностических тестов *in vitro* и *in vivo* (туберкулинодиагностика (проба Манту с 2ТЕ), проба с АТР, IGRA-тест). Для решения этой задачи мы сравнили результаты трех иммунологических тестов в основной группе, группе сравнения (ТБ) и группе сравнения (ХНЗЛ).

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,

показала, что проба Манту с 2ТЕ, проба с АТР и IGRA-тест обладают высокой диагностической чувствительностью (95,6%, 94,3%, 90,5% соответственно) как у детей с туберкулезом и сопутствующими ХНЗЛ, так и без ХНЗЛ. Диагностическое отношение правдоподобие отрицательного результата – для пробы Манту 25 [95% ДИ: 10; 59], пробы с АТР 6 [95% ДИ: 3; 11] и IGRA-теста 10 [95% ДИ: 6; 16]. Однако, 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.

Специфичность проб Манту с 2ТЕ у детей с ХНЗЛ, инфицированных МБТ, невысокая (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 диагностической специфичностью (97,4%) независимо от наличия сопутствующих ХНЗЛ. Диагностическое отношение правдоподобия положительного результата для пробы Манту, пробы с АТР и IGRA-теста составило соответственно 116 [95% ДИ: 104; 130], 3678 [95% ДИ: 936; 14453] и 3530 [95% ДИ: 898; 13 876]. Также не имеет значения и генез хронического неспецифического заболевания легких. Для повышения эффективности выявления активного туберкулеза у детей с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного и аллергического генеза, иммунодиагностику детям независимо от возраста рекомендуется проводить тестом *in vivo* (проба с АТР) или *in vitro* (IGRA-тест).

Полученные в ходе нашего исследования данные показали, что ХНЗЛ является значимой предпосылкой для развития туберкулезного процесса в органах дыхания у детей. Детальному наблюдению у фтизиатра подлежат дети в возрасте 3–6 и 15–17 лет, инфицированные микобактерией туберкулеза с установленным диагнозом ХНЗЛ при наличии пороков развития легких, перенесенной ранее пневмонии и дети с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей, без ХНЗЛ. В добавление обозначим, что дети с пороками развития легких, нуждаются в быстрой обязательной вакцинации против туберкулеза. Для повышения эффективности выявления активного туберкулеза у детей с ХНЗЛ,

инфицированных МБТ, показано проведение иммунодиагностических тестов, таких как проба с АТФ и IGRA-тест в любом возрасте и независимо от генеза хронической неспецифической бронхолегочной патологии. Таким образом, скрининг детям младшего возраста с ХНЗЛ рекомендуется проводить пробой с АТФ или IGRA-тестом. При положительном результате тестов с последующим проведением компьютерной томографии, в случае выявления локального туберкулеза дети подлежат обязательному направлению в специализированный стационар.

При отсутствии локального туберкулеза показано длительное наблюдение у фтизиатра (более 2 лет). При отрицательном результате иммунологических тестов рекомендуется наблюдение у педиатра, 2 раза в год проба с АТФ или IGRA-тест и осмотр фтизиатра 1 раз в год.

По результатам исследования нами разработан диагностический алгоритм обследования и наблюдения детей с ХНЗЛ (Рисунок 42).

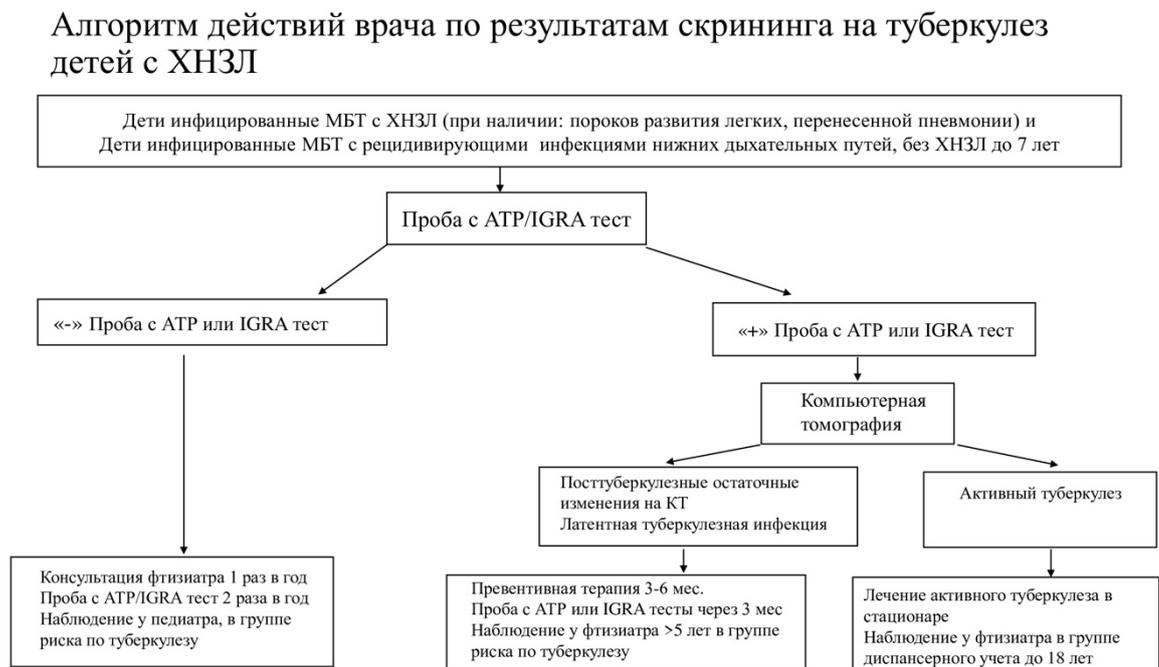


Рисунок 42 – Алгоритм обследования у педиатра детей с ХНЗЛ на туберкулез

## 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 превалируют 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
ББ	бронхоэктатическая болезнь
БЦЖ	вакцина Кальметта и Герена для противотуберкулезной вакцинации
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВГЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ИНДП	инфекции нижних дыхательных путей
КТ ОГК	компьютерная томография органов грудной клетки
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗ РФ	министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ 10	международная классификация болезней и причин смерти 10-го пересмотра
ООН	Организация объединенных наций
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ОШ	отношение шансов
ПРЛ	пороками развития легких
ПТД	противотуберкулезный диспансер
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПЦД	первичная цилиарная дискинезия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РМ	реакция Манту
РФ	Российская Федерация
ТБ	туберкулез

ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ ПЦД-Л	очищенный белковый дериват Линниковой
ТОД	туберкулез органов дыхания
ФГБУ	федеральное государственное бюджетное учреждение
ХНЗЛ	хронические неспецифические заболевания легких
ХНЗЛ алл.	дети с ХНЗЛ аллергического генеза
ХНЗЛ инф.-восп.	дети с ХНЗЛ инфекционно-воспалительного генеза
ЧБД	часто болеющие дети
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
GINA	Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по астме
IFN- $\gamma$	интерферон- $\gamma$
IGRA-тесты	лабораторные тесты, основанные на высвобождении интерферона гамма, для диагностики туберкулезной инфекции, Interferon Gamma Release Assays
QFT	QuantiFERON
QFT-GIT	QuantiFERON-TB Gold In-Tube
QuantiFERON-TB	лабораторный тест на выявление туберкулезной инфекции
WHO	World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксенова, В.А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации / В.А. Аксенова, А.В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1 (83). – С. 80–84.
2. Аксенова, В.А. Осложненные формы туберкулеза органов дыхания у детей и подростков (причины возникновения, клиника, течение и лечение) : автореф. ... дис. канд. мед. наук / Аксенова Валентина Александровна. – Москва, 1987. – 24 с.
3. Аксенова, В.А. Осложненные формы туберкулеза у детей и подростков в современных условиях / В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 1988. – № 1. – С. 18–21.
4. Аксенова, В.А. Туберкулез у детей в современных условиях (вопросы эпидемиологии и раннего выявления) / В.А. Аксенова, А.А. Приймак, К.Г. Пучков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т. 39. – № 5. – С. 11–13.
5. Ахмерова, Т.Е. Иммунодиагностика различных проявлений туберкулезной инфекции у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Ахмерова Татьяна Ефимовна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2014. – 129 с.
6. Ашерова, И.К. Клиническая эффективность лечения и диспансерного наблюдения детей с заболеваниями органов дыхания в условиях регионального респираторного центра (опыт работы детского респираторного центра г. Ярославля) / И.К. Ашерова, Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Корсунский. Организация работы современного педиатрического пульмонологического центра / Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев, А.А. Корсунский [и др.]. – Москва, 2008. – С. 27–53. – ISBN: 5-85924-107-0. – Текст: непосредственный.
7. Балаболкин, И.И. Вчера, сегодня и завтра детской аллергологии / И.И. Балаболкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Т. 81. – № 5. – С. 38–43.

8. Балаева, Л.С. Экологическая педиатрия – актуальная проблема современности / Л.С. Балаева, А.Е. Сипягина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 6. – С. 6–11.
9. Баранов, А.А. Резервы и пути снижения смертности детей / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.Г. Ильин // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 5. – С. 3–6.
10. Баронова, О.Д. Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Баронова Ольга Дмитриевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Ставрополь, 2021. – 306 с.
11. Белова, Е.В. Совершенствование комплексной диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков / Е.В. Белова, В.А. Стаханов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 4. – С. 52–53.
12. Белушков, В.В. Диагностика туберкулеза у детей при различной степени специфической инфекционной и неинфекционной сенсibilизации: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия; 14.01.16 – Фтизиатрия / Белушков Вячеслав Валерьевич; ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2015. – 149 с.
13. Бородулин, Б.Е. Дифференциальная диагностика инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с atopическими заболеваниями / Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – Т. 83. – № 1. – С. 9.
14. Бородулина, Е.А. Прик-тест в диагностике туберкулиновой аллергии / Е.А. Бородулина // Аллергология. – 2005. – № 3. – С. 34–35.
15. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа / науч. ред. Н.А. Геппе, Ю.Л. Мизерницкий, Л.С. Намазова. – Москва: Союз педиатров России, 2004. – 46 с.

16. Васильева, И.А. Стратегия борьбы с туберкулезом в РФ в период до 2020 г. / И.А. Васильева // X съезд фтизиатров Российской Федерации : доклад, 26–28 мая 2015 г. – Воронеж, 2015.
17. Вельтищев, Ю.Е. Экологические аспекты педиатрической пульмонологической патологии / Ю.Е. Вельтищев, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. – 2001. – № 1. – С. 55–67.
18. Внедрение Диаскинтеста в повседневную врачебную практику / Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина, Д.В. Балашов, М.В. Жемкова // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению : материалы научно-практической конференции, 11–12 мая 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 114–115.
19. Возрастная эволюция хронических заболеваний легких: дети, подростки, взрослые / Н.Н. Розина, М.Н. Ковалевская, Е.И. Шмелев, П.П. Захаров // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – Москва, 2003. – Вып. 3. – С. 111–113.
20. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный отчет по туберкулезу : [сайт World Health Organization. Global TB Report. (in Russ)]. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240016095-eng.pdf>. – Текст: электронный.
21. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года / ВОЗ. Доклад секретариата 29.11.2013 : [сайт]. – URL: [http://www.who.int/post2015\\_strategy/ru/](http://www.who.int/post2015_strategy/ru/). – Текст: электронный.
22. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 7–16.
23. Детский научно-практический центр МЗ РФ: состояние и ближайшие перспективы / Ю.Л. Мизерницкий, С.Ю. Каганов, А.Д. Царегородцев, А.А. Корсунский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – Т. 47. – № 5. – С. 59–62.

24. Диагностика инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* и туберкулиновая чувствительность у детей с персистирующими инфекциями / Б.Е. Бородулин, Т.Е. Ахмерова, О.С. Козлова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 2 (25). – 2011. – С. 34–38.
25. Диаскинтест® для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затраты – эффективность / А.Ю. Куликов, И.Ю. Зинчук, М.В. Проценко, И.С. Крысанов // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86. – № 9. – С. 41–46.
26. Дорожная карта по детскому туберкулезу: к нулевой смертности / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, Швейцария, 2013. – 38 с.
27. Журавлева, Е.И. Диагностика туберкулезной инфекции у детей с аллергической патологией и заболеваниями органов дыхания / Е.И. Журавлева, А.В. Почивалов // Научные ведомости Белгородского Государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 11 (182). – С. 87–89.
28. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 9–21.
29. Заварзина, Н.Г. Соматическая заболеваемость у детей раннего возраста, больных активными формами туберкулёза различных локализаций / Н.Г. Заварзина, К.Г. Пучков, Т.А. Севостьянова // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров : тезисы докладов. – Йошкар-Ола, 1999. – С. 154.
30. Затяжные и хронические болезни у детей: руководство для врачей / под ред. М.Я. Студеникина. – Москва: Медицина, 1998. – 470 с. – ISBN 5-225-04520-0. – Текст: непосредственный.
31. Зафирова, В.Б. Научное обоснование совершенствования мер профилактики туберкулеза на региональном уровне: дис. ... док. мед. наук: 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / Зафирова Василиса Баисиевна;

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко». – Москва, 2019. – 265 с.

32. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей / В.В. Белушков, М.Э. Лозовская, Г.А. Новик [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 34–39.

33. Значение Диаскинтеста и квантиферонового теста при диагностике туберкулеза у детей / М.Е. Лозовская, В.В. Белушков, Н.В. Шибаква [и др.] // Иновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению: материалы научно-практической конференции, 11–12 мая 2011 г. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 110–111.

34. Значение реакции диаскинтест в диагностике туберкулеза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания / Е.В. Сорокина, В.А. Аксенова, Л.В. Соколова [и др.]. – Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. – 2011. – № 11. – С. 92–93.

35. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский, И.Ф. Довгалюк, А.А. Старшинова, О.А. Якунова // Клиническая иммунология. – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 37–44.

36. Илясова, Э.В. Влияние диоксинов на здоровье детей и подростков, проживающих в экологически неблагоприятном районе / Э.В. Илясова, Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Аксенова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4. – № 3. – С. 69–72.

37. Иммунологический статус у детей, инфицированных микобактериями туберкулёза на фоне персистирующих инфекций / Б.Е. Бородулин, М.В. Галилей, Е.С. Гасилина, Т.Е. Ахмерова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 4. – С. 65.

38. Инновационные рекомбинантные технологии выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков: достижения и проблемы / Ю.П. Чугаев, Н.Г. Камаева, А.И. Цветков [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 112–118.

39. Каганов, С.Ю. Современные болезни лёгких в свете Международной статистической классификации болезней X пересмотра / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, А.Е. Боград // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2002. – № 2. – С. 11–18.
40. Калюк, А.Н. К проблеме неспецифической инфекции в клинике туберкулеза / А.Н. Калюк // Туберкулез и сопутствующие заболевания: материалы рабочего заседания пробл. комиссии УМСМЗ РСФСР (1983). – М., 1984. – Т. 45. – С. 17–20.
41. Клинико-иммунологические показатели в оценке состояния больного туберкулезом ребенка: методические рекомендации / И.Ф. Довгалюк [и др.]. – Санкт-Петербург, 1995.
42. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге / М.Э. Лозовская, Н.А. Никифорова, Л.В. Клочкова [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 5. – С. 5–12.
43. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза / В.И. Киселев, П.М. Барановский, И.В. Рудых [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 2. – С. 11–16.
44. Козлова, О.Ф. Туберкулиновая чувствительность у вакцинированных БЦЖ детей с аллергодерматозами / О.Ф. Козлова, Ю.П. Чугаев, Г.К. Дьячкова // Туберкулез сегодня. VII Российский съезд фтизиатров «Туберкулез сегодня». – Москва, 2003. – 150 с.
45. Комплексная оценка диагностических методов выявления туберкулезной инфекции у детей и подростков в Чувашской Республике / Т.Р. Возякова, А.В. Мастерова, Ж.В. Еленкина, Д.А. Кудлай // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 105–112.
46. Кудлай, Д.А. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) / Д.А. Кудлай, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 3. – С. 121–129.
47. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации. Утверждены общественной организацией «Российское общество фтизиатров».

Согласованы Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 2016. [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/latentnaya-tuberkuleznaya-infektsiya-lti-u-detej\\_14042/](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/latentnaya-tuberkuleznaya-infektsiya-lti-u-detej_14042/) Дата обращения: 20.07.2023.

48. Лебедева, Л.В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей / Л.В. Лебедева, С.Г. Грачева // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2007. – Т. 84. – № 1. – С. 5–9.

49. Лев, Н.С. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте / Н.С. Лев, Ю.Л. Мизерницкий [и др.]. – Москва: Медпрактика-М, 2021. – 367 с. – ISBN 978-5-98803-439-1. – Текст: непосредственный.

50. Локшина, Е.Е. Рекуррентные (повторные) эпизоды бронхиальной обструкции у детей: дебют хронических заболеваний органов дыхания у взрослых? / Е.Е. Локшина, О.В. Зайцева // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 6. – С. 79–89.

51. Лугинова, Е.Ф. Оптимизация противотуберкулезных мероприятий у детей Крайнего Севера с учетом эпидемиологических, медико-социальных и клинических особенностей туберкулеза: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Лугинова Евдокия Федоровна; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Якутск, 2020. – 326 с.

52. Лысикова, И.В. Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы ISAAC: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.36 – Аллергология и иммунология / Лысикова Ирина Викторовна; Гос. науч. центр Ин-та иммунологии МЗ Рос. Федерации. – Москва, 1999. – 20 с.

53. Мажитова, А.Ж. Причины заболевания туберкулезом в городской местности / А.Ж. Мажитова, Т.В. Ванечкина, Ж.К. Ахтанова // Методы совершенствования профилактики, раннего выявления и лечения туберкулеза : сборник научных трудов. – Алма-Ата, 1987. – С. 66–69.

54. Макаров, В.М. Распространенность хронического бронхита, бронхиальной астмы в климато-географических условиях Якутии / В.М. Макаров // Пульмонология. – 1994. – № 3. – С. 62–65.
55. Медицинские и социальные аспекты потребления табака и никотинсодержащей продукции в подростковой среде / И.М. Мельникова, Н.Л. Доровская, А.П. Седова, Ю.Л. Мизерницкий // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2021. – Т. 21. – № 9. – С. 175–180.
56. Мизерницкий, Ю.Л. Бронхиальная астма у детей / Ю.Л. Мизерницкий. Избранные вопросы педиатрии / Под ред. И.Н. Захаровой. – Москва: ООО «Группа Ремедиум», 2020. – С. 179–208. – <https://remedium.ru/doctor/pediatrics/izbrannyye-voprosy-pediatrici/> – Текст: электронный.
57. Мизерницкий, Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 56–62.
58. Мизерницкий, Ю.Л. Насущные задачи детского здравоохранения в свете «десятилетия детства» / Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2019. – № 19. – С. 9–10.
59. Мизерницкий, Ю.Л. Пульмонология детского возраста: клинические аспекты эволюции бронхолегочной патологии / Ю.Л. Мизерницкий, Н.Н. Розина // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2017. – № 17. – С. 26–30.
60. Мизерницкий, Ю.Л. Современные представления о частых заболеваниях органов дыхания у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова. В книге: Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями. – Москва: «Оверлей», 2009. – С. 8–16. – ISBN: 978-5-85493-128-1. – Текст: непосредственный.
61. Мизерницкий, Ю.Л. Экологически обусловленные заболевания органов дыхания у детей / Ю.Л. Мизерницкий. В книге: Экологическая педиатрия / Под ред. А.Д. Царегородцева, А.А. Викторова, И.М. Османова. – Москва: Триада-Х, 2011. – С. 102–119. – Текст: непосредственный.

62. Митинская, Л.А. Особенности течения и лечения туберкулеза легких у детей при сочетании его с неспецифическими заболеваниями органов дыхания / Л.А. Митинская, В.Ф. Елуфимова, Т.М. Гнездилова // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 2. – С. 13–16.
63. Михеева, И.В. Сравнительная оценка методов алергодиагностики туберкулеза у детей / И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова, А.А. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3 (88). – С. 41–44.
64. Модестов, А.А. Современные тенденции заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Российской Федерации / А.А. Модестов, О.Г. Сокович, Р.Н. Терлецкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 6 (54). – С. 3–8.
65. Морозова, Т.И. Иммунологическая и неспецифическая реактивность у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Т.И. Морозова, Л.Б. Худзик, А.П. Ребров // Проблемы туберкулеза. – 1995. – Т. 73. – № 4. – С. 14–17.
66. Мохначевская, А.И. Клинико-функциональная характеристика сочетанной патологии туберкулеза органов дыхания и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной (ХНЗЛ) системы у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия; 14.00.09 – Педиатрия / Мохначевская Александра Ивановна; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН». – Москва, 2005. – 118 с.
67. Мохначевская, А.И. Структура сочетания хронических неспецифических заболеваний легких и туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / А.И. Мохначевская, В.А. Аксенова, С.К. Андреева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2 (78). – С. 71–74.
68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. Неспецифические заболевания легких в клинике активного туберкулеза и его последствий / З.Л. Шульгина, И.Р. Лупалова, В.И. Розенов [и др.] // Сборник трудов. – Москва, 1986. – Т. 42. – С. 134–136.

74. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / О.Б. Нечаева, Н.В. Эйсмонт // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 2 (24). – С. 7.

75. Новая рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7. – № 1–2. – С. 7–13.
76. Новые подходы к проведению реабилитационных мероприятий у детей из групп риска по развитию туберкулеза / В.А. Аксенова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.И. Мордовская, О.Ю. Карпова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2009. – № 9. – С. 29–36.
77. Овсянникова, О.Б. Атопические дерматиты в амбулаторной практике / О.Б. Овсянникова // Медицинский совет. – 2012. – № 3. – С. 96–101.
78. Оганезова, Г.С. Особенности течения инфекционных воспалительных заболеваний легких у детей и подростков на фоне пороков развития органов дыхания: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия / Оганезова Гульнара Саидовна. – Москва, 1998. – 15 с.
79. Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: Диагностика – Тесты на туберкулезную инфекцию / Всемирная организация здравоохранения. – 2022. – 99 с. – ISBN: 978-92-4-005834-7 – Текст: электронный. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>
80. Опыт применения Диаскинтеста у детей и подростков при различных вариантах туберкулезной инфекции в Чувашии / Т.Р. Возякова, А.В. Мастерова, Г.Х. Гаврилова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 4. – С. 90–91.
81. Орлов, В.Л. Характеристика контингентов детей с неспецифическими бронхолегочными заболеваниями, инфицированных туберкулезом / В.Л. Орлов // Проблемы туберкулеза. – Т. 66. – № 5. – 1988. – С. 16–18.
82. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов [и др.]. – Статистические материалы. – Москва: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2022. – 171 с. – ISBN: 978-5-94116-094-5. – Текст: непосредственный.

83. Особенности диагностики и лечения ХНЗЛ у больных туберкулезом / Л.Б. Худзик, В.А. Толканица, Г.М. Кагаловский [и др.] // Сборник научных трудов МНИИТ. – Т. 95. – Москва, 1984. – С. 24–29.
84. Особенности иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей с атопическим дерматитом / Е.А. Амосова, Е.А. Зонтова, Б.Е. Бородулин [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 2 (53). – С. 25–31.
85. Павленко, В.А. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 70–75.
86. Парфенова, Т.А. Опыт использования в противотуберкулезном учреждении аллергена туберкулезного рекомбинантного для диагностики туберкулезной инфекции / Т.А. Парфенова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 9. – С. 49–52.
87. Пассивное курение как фактор экологии жилища и его влияние на секреторный иммунитет у детей, больных бронхиальной астмой / Л.В. Медведева, Ю.Л. Мизерницкий, Я.И. Жаков, С.Н. Теплова // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. – 2006. – № 6. – С. 98.
88. Пахлавонова, А.Д. Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Пахлавонова Азиза Дамировна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 130 с.
89. Плеханова, М.А. Персонифицированная ранняя диагностика и стратификация рисков прогрессирования туберкулезной инфекции у детей: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия, 14.01.16 – Фтизиатрия / Плеханова Мария Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Омск, 2019. – 258 с.
90. Показатели диаскин-теста® у детей и подростков с различными формами впервые выявленного туберкулеза органов дыхания / Е.С. Овсянкина, М.Ф.

Губкина, Н.Г. Ершова [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2010. – № 3 (39). – С. 40–41.

91. 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.

92. Прик-тест при туберкулинодиагностике у детей с атопическим дерматитом / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 25–31.

93. Прима: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус) / Рук. проекта: В.А. Ревякина, Н.Г. Астафьева, Н.И. Ильина, Н.А. Геппе. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: РГ-Пресс, 2017. – 80 с. – ISBN 978-5-9988-0602-5. – Текст: непосредственный.

94. Прима: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус) / Рук. проекта: Н.А. Геппе, В.А. Ревякина, Н.Г. Астафьева, О.В. Калюжин. – Москва: МедКом-Про, 2021.

95. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.А. Старшинова, А.М. Пантелеев, Е.В. Васильева [и др.] // Журнал Инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 3. – С. 126–130.

96. Прогноз изменения числа случаев заболевания туберкулезом в странах с наибольшим бременем туберкулеза / В.Б. Галкин, Г.С. Баласанянц, Е.М. Белиловский, П.К. Яблонский // Медицинский Альянс. – 2014. – № 3. – С. 11–18.

97. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования: обзор литературы / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева, А.А. Турица // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 126–130.

98. Разработка и применение отечественной тест-системы диагностики туберкулезного инфицирования на основе количественного анализа индукции интерферона- $\gamma$  в образцах цельной крови *in vitro* с использованием специфических рекомбинантных антигенов / М.А. Владимирский, Л.И. Мордовская, В.А. Аксенова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 49–54.

99. Распространенность бронхиальной астмы у детей первых лет жизни в промышленном городе / Т.В. Никулова, А.Ф. Неретина, Л.Г. Величко [и др.] // Пульмонология детского возраста: Проблемы и решения. – 2002. – № 2. – С. 102.
100. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC / Р.М. Хаитов, Л.В. Лусс, Т.У. Арипова [и др.] // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – № 9. – С. 58–69.
101. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза / А.А. Старшинова, С.М. Ананьев, Ю.Э. Овчинникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 46–52.
102. Репкина, О.В. Атопические дерматиты у детей / О.В. Репкина // Управление качеством медицинской помощи. – 2016. – № 1–2. – С. 104–113.
103. Рецидивирующие респираторные заболевания у детей и новые методы оздоровления : методические рекомендации. – Казань, 1997.
104. Розина, Н.Н. Орфанные заболевания легких у детей / Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий. – Москва: Медпрактика-М, 2015. – 239 с. – ISBN 978-5-98803-347-9. – Текст: непосредственный.
105. Серебрякова, Т.В. Значение туберкулинодиагностики в выявлении туберкулезной инфекции у детей с аллергической патологией: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия / Серебрякова Татьяна Викторовна; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН». – Москва, 2009. – 148 с.
106. Слогоцкая, Л.В. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза / Л.В. Слогоцкая, М.В. Синицын, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 46–58.
107. Слогоцкая, Л.В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 5–16.

108. Слогоцкая, Л.В. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве / Л.В. Слогоцкая, О.Ю. Сенчихина, Е.М. Богородская // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 37–44.
109. Слогоцкая, Л.В. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом / Л.В. Слогоцкая, А.Я. Кочетков, О.Ю. Сенчихина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 70–75.
110. Справка о тесте на туберкулез. Сайт: МБ-медикал.ком. <https://mbmedicall.com/tuberkulez/spravka-o-teste-na-tuberkulez/> – Дата обращения: 20.07.2023.
111. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции / Н.В. Корнева, А.А. Старшинова, Ю.Э. Овчинникова, И.Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 6. – С. 49–50.
112. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей / М.Э. Лозовская, В.В. Белушков, О.П. Гурина [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 46–50.
113. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок cfp-10-esaT-6, и лабораторного теста Quantiferon-giT / Л.В. Слогоцкая, Д.А. Иванова, Я.А. Кочетков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89. – № 10. – С. 27–32.
114. Стасько, Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного как скринингового метода обследования на туберкулез детей старше 7 лет в Пензенской области в 2015 г. / Е.Ю. Стасько, Г.С. Хасаншин // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 3. – С. 52–56.
115. Стасько, Е.Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014–2016

гг. / Е.Ю. Стасько // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 29–34.

116. Структура альвеолярной стенки при обструктивных ателектазах легких у детей / М.Е. Березовский, Е.И. Албац, А.И. Клембовский, В.М. Сергеев // Архив патологии. – 1979. – Т. 41. – С. 25–31.

117. Суюндукова, А.С. Диаскинтест® в диагностике туберкулеза у детей с атопическими заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Суюндукова Алия Сагитовна; ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России. – Москва, 2015. – 178 с.

118. Терлецкая, Р.Н. Хронические заболеваний легких у детей, длительно проживающих в условиях постоянного действия малых доз радиации / Р.Н. Терлецкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т. 48. – № 4. – С. 22–28.

119. Туберкулез в Российской Федерации. 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2015. – 311 с.

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

121. Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. – № 8. – С. 13–17.

122. Факторы риска инфицирования детей микобактериями туберкулеза / Е.А. Амосова, А.М. Крюкова, О.С. Козлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – Т. 88. – № 4. – 2011. – С. 33.

123. Факторы, отягощающие эпидемиологическую опасность очагов туберкулезной инфекции / В.А. Джохадзе, Т.В. Яцкова, М.В. Пономарева [и др.] // X Всесоюзный съезд фтизиатров : тезисы докл. – Киев, 1994. – С. 27.

124. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, О.Ю. Сенчихина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 207–213.
125. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, В.Н. Нестеренко, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – Т. 43. – № 1. – С. 10–17.
126. Хронические заболевания легких у детей / [Агапитов Л.И. и др.]; под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. – Москва: Практика, 2011. – 223 с. – ISBN 978-5-89816-106-4. – Текст: непосредственный.
127. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году : монография / М.В. Шилова. – Москва: ПРОМБЮРО, 2014. – 244 с. – ISBN: 978-5-4465-0558-6. – Текст: непосредственный.
128. Экология и здоровье детей / Ю.С. Акоев, И.И. Балаболкин, М.М. Бржезовский [и др.]; под ред. акад. М.Я. Студеникина, проф. А.А. Ефимовой. – Москва: Медицина, 1998. – 383 с. – ISBN 5-225-02692-3. – Текст: непосредственный.
129. Эпидемиологическая ситуация и эффективность противотуберкулезных мероприятий у детей в Западной Сибири / Л.П. Аксютин, И.А. Каманина, В.В. Поливах, М.Г. Шураева // Проблемы туберкулеза. – 1992. – Т. 70. – № 9–10. – С. 11–13.
130. 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.
131. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. / Л.В. Слогоцкая, О.Ю. Сенчихина, Г.В. Никитина, Е.М. Богородская // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 99–103.

132. Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей и подростков / В.А. Аксенова, Н.Н. Моисеева, Н.И. Клевно [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – № 4. – С. 9–17.
133. Яблоков, А.В. Окружающая среда и здоровье населения России: атлас / А.В. Яблоков. – Москва, 2003. – 235 с. – Текст: непосредственный.
134. Яковлев, Н.И. Группы риска заражения и заболевания туберкулезом среди диспансерных контингентов детских поликлиник / Н.И. Яковлев // Проблемы туберкулеза. – 1993. – Т. 71. – № 5. – С. 22–24.
135. A Blueprint to Address Research Gaps in the Development of Biomarkers for Pediatric Tuberculosis / M.P. Nicol, D. Gnanashanmugam, R. Browning [et al.] // Clin Infect Dis. – 2015. – № 61 (Suppl 3). – P. S164–172.
136. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis / B.J. Marais, R.P. Gie, H.S. Schaaf [et al.] // Pediatr Radiol. – 2004. – Vol. 34. – № 11. – P. 886–894.
137. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD / A.M. Vignola, F. Paganin, L. Capieu [et al.] // Eur Respir J. – 2004. – Vol. 24. – № 6. – P. 910–917.
138. Anderson, H.R. Trends in prevalence and severity of childhood asthma / H.R. Anderson, B.K. Butland, D.P. Strachan // BMJ. – 1994. – Vol. 308. – № 6944. – P. 1600–1604.
139. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Technical Instructions for Panel Physicians. 2019. <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/exams/ti/panel/tuberculosis-panel-technical-instructions.html>. – Текст: электронный.
140. Centers for Disease Control and Prevention (US). Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 2021. <https://www.cdc.gov/TB/education/corecurr/index.htm>. – Текст: электронный.
141. Centers for Disease Control and Prevention (US). TB Elimination Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) – Blood Tests for TB Infection [cited 2015 Feb 16]. – <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/igra.pdf>. – Текст: электронный.

142. Childhood tuberculosis in Vienna between 2010 and 2016 / M. Unterweger, F. Göttinger, M. Bogyi [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2019. – Vol. 131. – № 15–16. – P. 356–361.
143. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow / L. Slogotskaya, E. Bogorodskaya, D. Ivanova, T. Sevostyanova // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13. – № 12. – P. e0208705.
144. Cuevas, L.E. Tuberculosis diagnostics for children in high-burden countries: what is available and what is needed / L.E. Cuevas, R. Petrucci, S. Swaminathan // *Paediatr Int Child Health.* – 2012. – № 32 (Suppl 2). – P. S30–37.
145. DiFranza, J.R. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people / J.R. DiFranza, R.A. Lew // *Paediatrics.* – 1996. – Vol. 97. – № 4. – P. 560–568.
146. Domestic returns from investment in the control of tuberculosis in other countries / K. Schwartzman, O. Oxlade, R.G. Barr [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353. – № 10. – P. 1008–1020.
147. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis / J.W. Yang, L.C. Fan, H.W. Lu [et al.] // *Clin Respir J.* – 2016. – Vol. 10. – № 6. – P. 731–739.
148. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay / P.K. Dewan, J. Grinsdale, S. Liska [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2006. – № 6. – P. 47.
149. Global tuberculosis report 2018 / World Health Organization. – France: WHO, 2018. – 277 p. – <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>. – Текст: электронный.
150. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema / E. von Mutius, N. Pearce, R. Beasley [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – № 6. – P. 449–453.
151. Korppi, M. Recurrent respiratory infections in children: a practical approach for clinical work / M. Korppi // *Pediatr Pulmonol.* – 1997. – № 16. – P. 144–145.

152. Lanning, P. Late pulmonary sequelae after type 7 adenovirus pneumonia / P. Lanning, S. Similä, O. Linna // *Ann Radiol (Paris)*. – 1980. – Vol. 23. – № 2. – P. 132–136.
153. Latent tuberculosis infection in children and adolescents in Russia / V.A. Aksenova, I.A. Vasilyeva, T.C. Kasaeva [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 92S. – P. S26–S30.
154. Musher, D.M. How contagious are common respiratory tract infections? / D.M. Musher // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – № 13. – P. 1256–1266.
155. 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.
156. Orme, M. The latent tuberculosis bacillus (I'll tell you know if I ever meet one) / M. Orme // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2001. – Vol. 5. – № 7. – P. 589–593.
157. Paediatric tuberculosis – new advances to close persistent gaps / B.J. Marais, S. Verkuijlb, M. Casenghic, R. Triasihd // *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 113. – Suppl. 1. – P. S63–S67.
158. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of Finland / J. Pekkanen, S.T. Remes, T. Husman [et al.] // *Eur Respir J*. – 1997. – Vol. 10. – № 8. – P. 1787–1794.
159. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsive ness to exercise in children aged 13–14 yrs in Barcelona, Spain / R.M. Busquets, J.M. Antó, J. Sunyer [et al.] // *Eur Respir J*. – 1996. – Vol. 9. – № 10. – P. 2094–2098.
160. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe / B. Björkstén, D. Dumitrascu, T. Foucard [et al.] // *Eur Respir J*. – 1998. – Vol. 12. – № 2. – P. 432–437.
161. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency / A. Reuter, J.A. Seddon, B.J. Marais, J. Furin // *Paediatr Respir Rev*. – 2020. – Vol. 36. – P. 44–51.

162. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus / E. Chiappini, F. Santamaria, G.L. Marseglia [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2021. – Vol. 47. – № 1. – P. 211.
163. Recurrent infections in children: definition and diagnostic approach / Study Group of the Italian Society of Pediatric Immunology // *Rev Immunol Allerg Pediatr.* – 1988. – Vol. 2. – P. 127–134.
164. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention / M. Jesenak, M. Ciljakova, Z. Rennerrova [et al.]. In: *Bronchitis*, ed. I. Martín-Loeches. – Open Access Publisher, 2011. – ISBN: 978-953-307-889-2. – Текст: непосредственный.
165. Regular screening of children for TB in the Russian Federation / V.A. Aksenova, L.A. Baryshnikova, N.I. Klevno [et al.]. In: *Best practices in child and adolescent tuberculosis care.* – World Health Organization, 2018. – P. 60–61.
166. Strachan, D.P. The epidemiology of childhood asthma / D.P. Strachan // *Allergy.* – 1999. – Vol. 54. – Suppl. 49. – P. 7–11.
167. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- $\gamma$  release assays: a systematic review and meta-analysis / M. Krutikov, L. Faust, V. Nikolaevskyy [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 250–264.
168. The End TB strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. The official text approved by the Sixty seventh World Health Assembly, May 2014. – WHO, 2014. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>. – Текст: электронный.
169. Thomas, T.A. Tuberculosis in Children / T.A. Thomas // *Thorac Surg Clin.* – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 109–121.
170. Ulrik, C.S. Cigarette smoking and asthma / C.S. Ulrik, P. Lange // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2001. – Vol. 56. – № 4. – P. 349–353.
171. Wheeler, J.G. Evaluating the child with recurrent infections / J.G. Wheeler // *Am Fam Physician.* – 1996. – Vol. 54. – № 7. – P. 2276–2282.

172. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *The European Respiratory Journal*. – 1998. – Vol. 12. – P. 315–335.