

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**

На правах рукописи

ШЕПЕЛЕВА ЮЛИЯ АРКАДЬЕВНА

**«СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
НАРУШЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ
У ПОДРОСТКОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ»**

14.01.08 – педиатрия

14.01.16 - фтизиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

И.И. Львова,

доктор медицинских наук, доцент

А.А. Шурыгин

Пермь - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОДРОСТКОВ (обзор литературы)	14
1.1 Негативные тенденции в формировании синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков	14
1.2.Современные клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у подростков	16
1.3.Основные направления иммунотерапии и реабилитации	22
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Материалы, объекты и объем исследования	28
2.2. Характеристика объектов исследования	30
2.3. Методы исследования	33
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ГРУПП РИСКА И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	41
3.1. Клинические маркеры синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом	41
3.2. Оценка здоровья подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом	42
3.3. Клинические маркеры синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков, больных туберкулезом легких	54
3.4. Сравнительный анализ маркеров и характеристика синдрома противоинфекционной защиты у подростков в группах риска и при туберкулезе легких	55
Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ	59
4.1. Клиническая картина туберкулеза легких у подростков	59
4.2. Данные лабораторных исследований	65
4.3.Туберкулино и иммунодиагностика у подростков, больных туберкулезом легких	69
4.4. Функциональное обследование подростков, больных туберкулезом легких	72
4.5. Психосоциальный портрет подростка с впервые установленным туберкулезом легких	74
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ	85
5.1. Клиническая эффективность комплексной терапии при туберкулезе	85

легких в сравнительном рандомизированном исследовании	
5.2. Лабораторная эффективность комплексной терапии при туберкулезе легких в сравнительном рандомизированном исследовании	92
5.3. Оценка безопасности инферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НК-клетки	- естественные киллеры
БАЛ	- бронхоальвеолярный лаваж
ВГЛУ	- внутригрудные лимфатические узлы
ВИН	- вторичная иммунная недостаточность
ВПГ	- вирус простого герпеса
ВПГИ	- ВПГ-инфекция
ВЭБ	- вирус Эбштейна-Барр
ВЭБИ	- ВЭБ-инфекция
ГДУ	- группа диспансерного учета
ДДОУ	- детское дошкольное образовательное учреждение, детское дошкольное учреждение
ИМБТ	- инфицирование МБТ
ИФН-а	- интерферон-альфа
ИФН-γ	- интерферон гамма
КПКД	- краевой противотуберкулезный клинический диспансер
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛУ	- лекарственная устойчивость
МБТ	- микобактерии туберкулёза
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
МЭС	- медико-экономические стандарты
Н	- изониазид
НМБТ	- неинфицированный МБТ
ОАК	- общий анализ крови
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОРИ	- острая респираторная инфекция
ОТИ	- остаточные туберкулезные изменения
ПК	- Пермский край

ПТП	- противотуберкулёзные препараты
СНПЗ	- синдром нарушения противоинфекционной защиты
СРП	- С-реактивный протеин
Th-0	- Т-хелперы 0-го типа
Th-1	- Т-хелперы 1-го типа
Th-2	- Т-хелперы 2-го типа
ТА	- туберкулёзные антитела
ТЕ	- туберкулиновые единицы
Т-лимф.	- Т-лимфоциты
Тс	- Т-супрессоры
ТБД	- трахеобронхиальное дерево
ТВГЛУ	- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УФОАК	- ультрафиолетовое облучение аутокрови
ФКТ	- фиброзно-кавернозный туберкулёз
ЦМВИ	- цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	- центральная нервная система
ЧДБ	- часто длительно болеющие
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, по данным Научного центра здоровья детей РАМН, не более 15% детского населения можно признать здоровыми, во всех возрастных группах отмечается рост хронической патологии, и, при этом, именно дети определяют трудоспособный, репродуктивный, интеллектуальный и жизненный потенциал будущего общества [14]. 53% от общего числа всей популяции в Российской Федерации составляют подростки.

Согласно современной классификации периодов детского возраста «подростковый период» - это 13-16 лет у мальчиков, 12-15 лет - у девочек [104]. Это пятый «критический» период развития иммунобиологической реактивности детей [72]. По рекомендациям ВОЗ, подростковый возраст определяется как период завершения полового развития, связанный с гормональной перестройкой и нервно-психическим дисбалансом, которые создают условия для формирования иммунопатологических синдромов: в 80-90% случаев - нарушения противоинфекционной защиты (или инфекционного), а также аллергического, аутоиммунного, пролиферативного [116]. По результатам общероссийской диспансеризации подростки охарактеризованы как критическая возрастная группа [104, 126] из-за роста соматической и инфекционной заболеваемости; невротических, психических отклонений и функциональных расстройств; уменьшения в 4-5 раз количества здоровых за время школьного обучения [67, 104].

Актуальность исследования, направленного на совершенствование диагностики и терапии нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, базируется на трех основных проблемах: во-первых, при ухудшении противоинфекционной защиты заболеваемость подростков туберкулезом за период с 2002 по 2013гг. не уменьшилась (32,3 на 100 тыс. подросткового населения) и ее показатель -

в 2 раза выше, чем у детей [5]. Ежегодно в России инфицируются МБТ 280-290 тыс. детей и подростков [1]. Россия входит в число 22 стран с наибольшим бременем по туберкулезу [164] и общая эпидемическая ситуация, по-прежнему, остается напряженной и является одной из наиболее актуальных медико-биологических и социально-экономических проблем, стоящих перед мировым сообществом [91,168].

Во-вторых, по определению Е.А Кузнецова, 2008 [53], туберкулез у подростков относится к мультифакторным заболеваниям, что определяет особенности его течения и более тяжелые первичные и вторичные формы, чем у детей: диссеминированная, осложненный ТВГЛУ и преобладание распространенной инфильтративной формы туберкулеза над очаговой. Кроме того, увеличивается резервуар лекарственно устойчивой туберкулезной инфекции и регистрируется значительное учащение случаев заболевания подростков из контакта с лекарственно устойчивым туберкулезом [53]. Это приводит к толерантности к терапии и смерти подростков от лекарственно-резистентного туберкулеза.

К коморбидности при синдроме нарушения противоинфекционной защиты приводит и широкое распространение активации оппортунистических инфекций, особенно, герпесвирусной группы. Установлено, что они увеличивают риск инфицирования МБТ [23]. Самой клинически очерченной является рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса [7]. Показатель серопозитивности подростков к ВПГ составил в Пермском крае 80,6% при распространенности рецидивирующих форм в 46,5% случаев, что рассматривается как региональный маркер распространенности нарушения противоинфекционной защиты и экологического неблагополучия [60]. А.В. Дерюшевой, 2008, установлено, что подростков с рецидивирующей ВПГИ в 2 раза больше, чем младших школьников [28].

В-третьих, доказано, что у большинства подростков туберкулез протекает на фоне вторичной иммунной недостаточности [108], в т.ч.,

связанной с дисфункцией интерферогенеза [58], которая в начале заболевания является одним из триггеров его развития, а затем и следствием болезни. Кроме того, сама комплексная химиотерапия туберкулеза, убивающая или подавляющая функциональную активность возбудителя, оказывает выраженное иммуносупрессорное действие с неизбежным побочным эффектом химиопрепаратов.

Таким образом, для туберкулеза у подростков характерны негативные клинико-эпидемиологические особенности, связанные с недостаточной результативностью профилактических мероприятий, основным направлением которых должно быть не только раннее выявление болезни с помощью комплекса современных технологий, но и неблагоприятных провоцирующих факторов, связанных с нарушением противоинфекционной защиты в популяции в целом. Следовательно, совершенствование диагностики нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, является актуальным, а внедрение во фтизиатрическую практику иммунотерапии, проводимой одновременно с этиотропной химиотерапией туберкулеза у подростков, - необходимым.

Степень разработанности темы исследования

Комплексные исследования нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, в т.ч. в сочетании с герпесвирусными инфекциями, практически, отсутствуют. Целенаправленное изучение герпесвирусных инфекций при туберкулезе проведено Пановой О.В., 2013, у детей раннего и дошкольного возраста [86]. Исследования по интерферонотерапии при туберкулезе подростков единичные и основаны только на клиническом анализе [9]. Клинико-лабораторные рандомизированные сравнительные исследования эффективности препарата интерферон альфа-2b при лечении нарушения противоинфекционной защиты с активацией герпесвирусных инфекций в комплексной химиотерапии туберкулеза у подростков не проводились. Все это свидетельствует о недостаточной разработанности темы исследования.

Цель работы - улучшить диагностику и терапию нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом.

Задачи исследования

1. Изучить состояние противоинфекционной защиты у подростков с низким, с высоким риском реализации заболевания туберкулезом и при заболевании туберкулезом.
2. Изучить современные клиничко-лабораторные особенности туберкулеза легких у подростков и их психосоциальный портрет.
3. Оценить эффективность и безопасность применения препарата интерферон альфа-2b для лечения нарушения противоинфекционной защиты в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза у подростков.

Научная новизна и теоретическая значимость

Получены новые данные о характере, маркерах и показателях нарушения противоинфекционной защиты у подростков из групп риска заболевания туберкулезом и при туберкулезе легких.

Впервые установлено совпадение наиболее частого возраста первичного инфицирования МБТ детей и подростков, с периодом стабильно высокого уровня нарушения противоинфекционной защиты и увеличения числа хронических заболеваний, - доказательство риска туберкулезной инфекции при нарушении противоинфекционной защиты.

Впервые дана характеристика смешанной герпесвирусной инфекции при туберкулезе легких у подростков, а именно: частота встречаемости и клиничко-лабораторные проявления на фоне синдрома нарушения противоинфекционной защиты.

Научно доказана обоснованность, эффективность и безопасность применения интерферона альфа-2b в комплексной химиотерапии туберкулеза легких при сочетании с герпесвирусными инфекциями у подростков.

Теоретическая значимость исследования заключается в установленной характеристике нарушения противоинфекционной защиты у подростков из

групп риска и при туберкулезе легких, а именно: значительная частота сочетанных клинических маркеров определяет высокий уровень СНПЗ, при котором рецидивирующая ВПГИ и ее серологическая активация происходят одновременно с ЦМВИ, на фоне лимфоцитопении и дисфункции интерферогенеза. При этом вероятность положительной динамики ВПГИ на фоне иммунотерапии, нормализующей интерферогенез и количество лимфоцитов периферической крови, увеличивается в 7,5 раз.

Практическая значимость

Внедрение в педиатрическую практику и в работу фтизиопульмонологического стационара анкетирования и серологического обследования на герпесвирусные инфекции (ВПГИ и ЦМВИ) подростков из групп риска и с туберкулезом легких будет способствовать повышению качества диагностики нарушения иммунной защиты и оптимизации комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Проведение педиатром аналитической комплексной оценки здоровья ребенка в динамике будет способствовать своевременной диагностике и лечению инфекционных болезней, формирующих высокий показатель СНПЗ в подростковом возрасте и увеличивающих риск инфицирования МБТ.

Внедрение эффективной и безопасной иммунотерапии интерфероном альфа-2b в комплексное лечение больных туберкулезом легких позволит профилактировать рецидивирование герпесвирусных инфекций и улучшить результаты специфической комплексной химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. У подростков из групп низкого, высокого риска и при туберкулезе легких имеет место высокая частота и сочетаемость маркеров синдрома нарушения противoinфекционной защиты с наиболее негативными показателями при туберкулезной инфекции. Наибольшая частота первичного инфицирования МБТ детей и подростков совпадает с периодом стабильно высокого уровня нарушения противoinфекционной защиты. Анкетирование подростков и

групповая оценка здоровья в динамике – методы совершенствования диагностики нарушения противоинфекционной защиты.

2. Современные особенности туберкулеза легких у подростков - преимущественно инфильтративный характер поражения с односторонней локализацией и коморбидность: полиорганные соматические заболевания, хроническая рецидивирующая ВПГИ, серологическая активация ВПГИ и ЦМВИ.

3. Включение препарата интерферон альфа-2b для лечения нарушения противоинфекционной защиты в комплексную химиотерапию туберкулеза легких у подростков является научно обоснованным, эффективным, безопасным и удобным для применения.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на VII, VIII, IX конгрессах детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 2008, 2009, 2010); 82-й итоговой студенческой научной конференции (Пермь, 2009); X, XI международных конгрессах «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине» (Москва, 2009, 2010); II международной молодежной ассамблее молодых ученых (Чебоксары, 2011). Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ФДПО, госпитальной педиатрии, детских болезней лечебного факультета, детских инфекционных болезней и фтизиопульмонологии (протокол № 18 от 02.06.2015).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена на 155 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, состоящего из 179 источников литературы, в том числе отечественных и 50 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 29 таблицами и 3 клиническими примерами.

Связь работы с научными программами

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, номер государственной регистрации – 01200709668 на кафедрах фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России.

Личный вклад автора

При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия составила 80%. Клиническое обследование подростков в динамике; анализ параклинических результатов обследования; проведение анкетирования; беседы с подростками и их родителями; разработка схемы иммунотерапии; назначение иммунотерапии и контроль за фактическим выполнением; оценка эффективности иммунотерапии в комплексном стационарном лечении; анализ фактического материала; данных официальной статистики по ПК и РФ и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в работу терапевтических отделений ПК «ПКД Фтизиопульмонология» г. Перми, а также в учебный процесс

кафедр фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО
«ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

**ГЛАВА I. ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЯ
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ**

ИНФЕКЦИИ У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Негативные тенденции в формировании синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков

Согласно современной классификации периодов детского возраста «подростковый период» - это 13-16 лет у мальчиков, 12-15 лет - у девочек [72]. По рекомендациям ВОЗ подростковый возраст определяется как период завершения полового созревания. Это 5 «критический» период развития иммунобиологической реактивности детей [72]. Особенность подросткового возраста заключается в нервно-психическом дисбалансе и гормональной перестройке, в условиях которых влияние различных неблагоприятных экзогенных факторов (курение, токсикомания и др.) усугубляет иммунную неустойчивость организма [14, 15].

Здоровье детей и подростков является одним из важнейших индикаторов социально-экономического развития страны и служит залогом его устойчивости и стабильности [14, 16]. Наиболее значимыми и определяющими формирование здоровья подростков являются: образ жизни (50%), среда обитания и наследственность (по 20%), а также состояние здравоохранения (10%) [14].

В Российской Федерации насчитывается около 18 миллионов детей подросткового возраста (10-17 лет включительно), что составляет 53% от общего числа всей популяции. Школьников старшей возрастной группы (15-17 лет) – 4,9 миллионов человек (27,2%) [14].

За последние годы здоровье подростков значительно ухудшилось. На состоянии здоровья детей отразилось изменение социально-экономических условий в стране, приведшее к снижению качества жизни, росту распространенности факторов риска различной природы, снижению качества медицинского обеспечения. Ухудшение здоровья подростков приводит к таким негативным последствиям, как неготовность к обучению, ограничения пригодности к службе в армии, нарушения формирования и реализации репродуктивного потенциала, рождение нездорового потомства: 80% выпускников школ имеют ограничения в выборе профессии по состоянию

здоровья, более 35% юношей непригодны к службе в армии в связи с заболеваниями; расстройства менструального цикла 22-25% девушек могут в дальнейшем привести к нарушениям реализации репродуктивной функции, сокращению рождаемости и усугублению демографического кризиса [14, 15].

Самый значительный рост заболеваемости (в 1,5 раза) отмечается среди школьников старшего возраста. За время обучения количество здоровых учеников уменьшается в 4-5 раз. Распространенность функциональных отклонений среди учащихся старшей школы повысилась на 74%, хронических болезней - на 40% [44]. В структуре хронических заболеваний современных подростков 1 место стали занимать болезни органов пищеварения. Их удельный вес с 1998г. удвоился. В 4,5 раза увеличилась доля хронических болезней нервной системы. По-прежнему 3 место занимают болезни костно-мышечной системы. Гинекологическая патология у девочек-старшекласниц стала занимать 5 место. Распространенность расстройств системы кровообращения за последнее десятилетие возросла почти в три раза с преобладанием различных форм нейроциркуляторной астении, которая в настоящее время рассматривается как болезнь адаптации [126]. Число «школьных болезней» увеличивается в связи с ростом учебной нагрузки, не учитывающей особенностей подросткового возраста и создающей условия для роста эмоциональной напряженности, социального стресса и расслоения подростковой популяции [44, 66]. Ужесточение требований к уровню знаний выпускников автоматически привело к росту невротических и психических отклонений, функциональных расстройств [66, 104].

Доказанным является факт несоответствия результатов углубленных квалифицированных медицинских осмотров и заключений традиционных осмотров в школах: в школьной медицинской документации диагнозов заболеваний в 1,5-2 раза меньше. Если по итогам Всероссийской

диспансеризации первую группу здоровья имели 32,1% детей и подростков, то по данным специальных научных исследований, только 5% [14].

Физическое развитие подростков характеризуется высокой частотой отклонений от нормы, они выявлены у каждого третьего или четвертого в зависимости от возраста и в большей степени обусловлены дисгармонией [14, 15]. Существенным фактором, ухудшающим здоровье, является низкая двигательная активность. Около половины выпускников одиннадцатых классов мальчиков и до 73% девочек не в состоянии выполнять нормативы физической подготовленности. Неблагоприятная динамика основных показателей физического развития проявляется: несоответствием биологического возраста паспортному, снижением массы тела, ухудшением функциональных показателей, тенденцией к грацилизации [14, 16].

Возрастает число социально обусловленных заболеваний – алкоголизма, наркомании, токсикомании. Злоупотребление наркотиками среди подростков примерно в 6 раз выше, чем среди населения в целом. В настоящее время 8,5 тыс. лиц подросткового возраста находятся в воспитательных колониях для несовершеннолетних; в стране ежедневно употребляют алкогольные напитки 33% юношей и 20% девушек; 16% школьников и 30% студентов хотя бы раз употребляли наркотики [104].

Анализ результатов общероссийской диспансеризации свидетельствует о том, что подростки могут быть охарактеризованы как критическая возрастная группа [104, 126].

1.2. Современные клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у подростков

Россия входит в число 22 стран с наибольшим бременем по туберкулезу [27]. По данным некоторых авторов, неспособность к управлению туберкулезной инфекцией может быть вызвана широкой ее распространенностью и дефектами вакцинации [26, 76]. В развитых странах

сохраняется низкая заболеваемость туберкулезом (менее 25 на 100 тыс. населения), несмотря на прививки БЦЖ только в группах риска [114, 178].

Заболеваемость в России в целом сейчас стала несколько ниже, однако ситуация по туберкулезу среди детей и подростков продолжает оставаться напряженной. Если заболеваемость постоянного населения России за период с 2002 по 2013гг. уменьшилась на 13,2% (с 66,6 до 53,4 на 100тыс. населения), то аналогичный показатель в отношении подростков и детей практически не изменился [5] (рис.1).

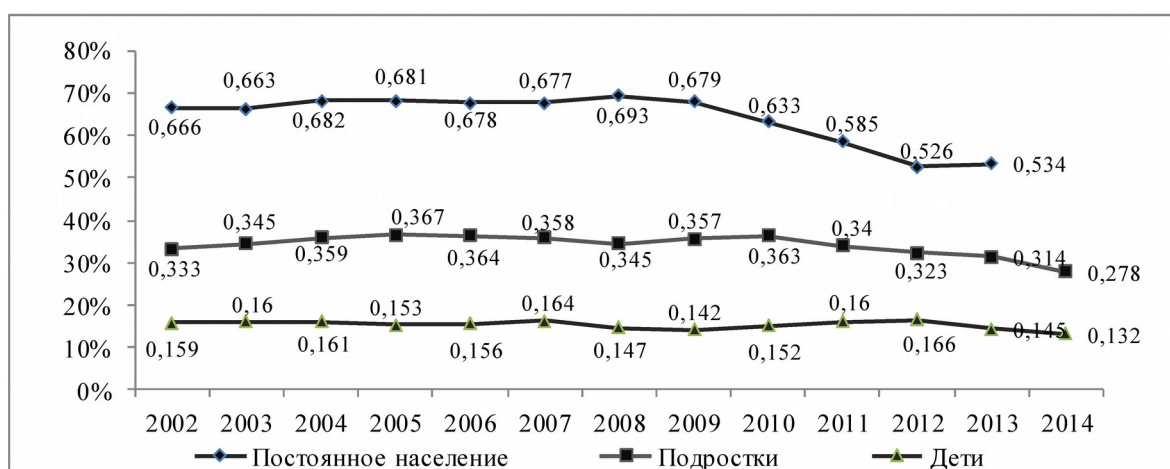


Рис.1. Динамика заболеваемости туберкулезом постоянного населения, подростков и детей России (на 100 тыс. населения)

Показатель заболеваемости постоянного населения Пермского края, превышающий общий показатель по стране за прошедшее десятилетие, также снизился на 12,2% (с 79,2 до 67 на 100 тыс.), но при одновременном росте детской заболеваемости туберкулезом на 4,5% (с 7,1 до 11,6 на 100тыс.). На этом фоне в 2011 году происходит снижение заболеваемости подростков на 10,3% (с 37,2 до 26,9 на 100 тыс.), и в 2011 году достигает самого низкого значения за последние десять лет [36] (рис.2).

Вместе с тем, по результатам анализа Г.Г. Попковой, 2013, в Свердловской области полученные данные свидетельствуют о росте заболеваемости детей 7-14 лет выше 26 на 100 тыс. [83]. По данным О.П. Ершовой (2013) [38], при относительно низкой заболеваемости подростков в целом по Пермскому краю (22,9 на 100 тыс. подростков) заболеваемость в городе Перми оказалась на 13,4 на 100 тыс. выше (36,3 на 100 тыс.). Этот

парадокс может быть связан с ослаблением работы первичного звена здравоохранения по выявлению больных детей подростковой группы на фоне относительной стабилизации распространенности туберкулезной инфекции. Действительно, показатель активного выявления больных подростков при профилактических осмотрах составил в 2011 году 66,6% [36] (рис.3).

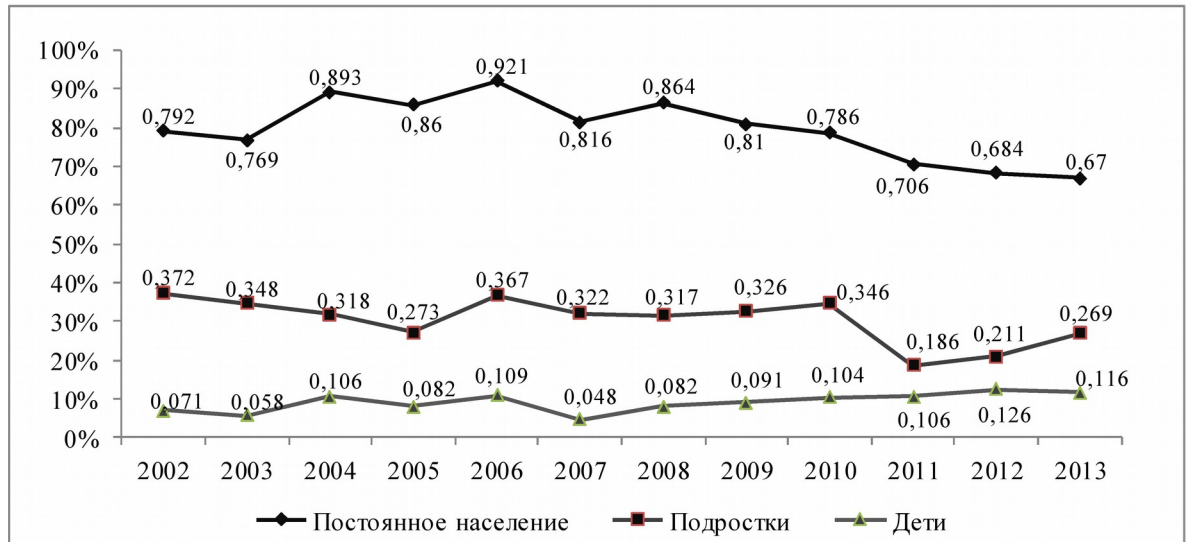


Рис.2. Динамика заболеваемости туберкулезом постоянного населения, подростков и детей Пермского края (на 100 тыс. населения)

Возрос охват подростков флюорографическим обследованием на 2,1% в 2013 году, составив 94% против 91,9% в 2012. Охват туберкулинодиагностикой в ПК в 2013 году составил 94,2%, но при более низком уровне в ряде территорий ПК (40-70%). Вместе с тем охват вакцинацией БЦЖ детей в 2013 составил 95,3%, что на 1,1% ниже показателя 2012 года. Объясняется это отсутствием вакцины; ростом отказа родителей от вакцинации, увеличением адекватных медицинских отводов в 1,5 раза (глубоко недоношенным с тяжелыми поражениями ЦНС, при ВИЧ-инфекции у матери) [37, 38].

Недостатки в профилактике туберкулеза подтверждает и показатель болезненности, который хоть и снижается (с 36,9 до 30,8 на 100 тысяч подросткового населения ПК), но именно за счет уменьшения количества вновь выявленных случаев заболевания [37]. Вместе с тем, вероятно, по этой же причине, зарегистрировано значительное учащение случаев заболевания детей и подростков, находящихся в контакте с больными туберкулезом, при

котором риск развития заболевания увеличивается в десятки раз [1, 53, 109, 125], особенно, до 75%, при заражении микобактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам [27, 119, 127]. У подростков показатель заболеваемости оказался в 1,5 раза выше среднего значения взрослых из очагов с бактериовыделением. Среди выявленных заболевших подростков ПК в течение последних лет стабильно преобладает доля девушек (Бармина Н.А., 2013) [38].

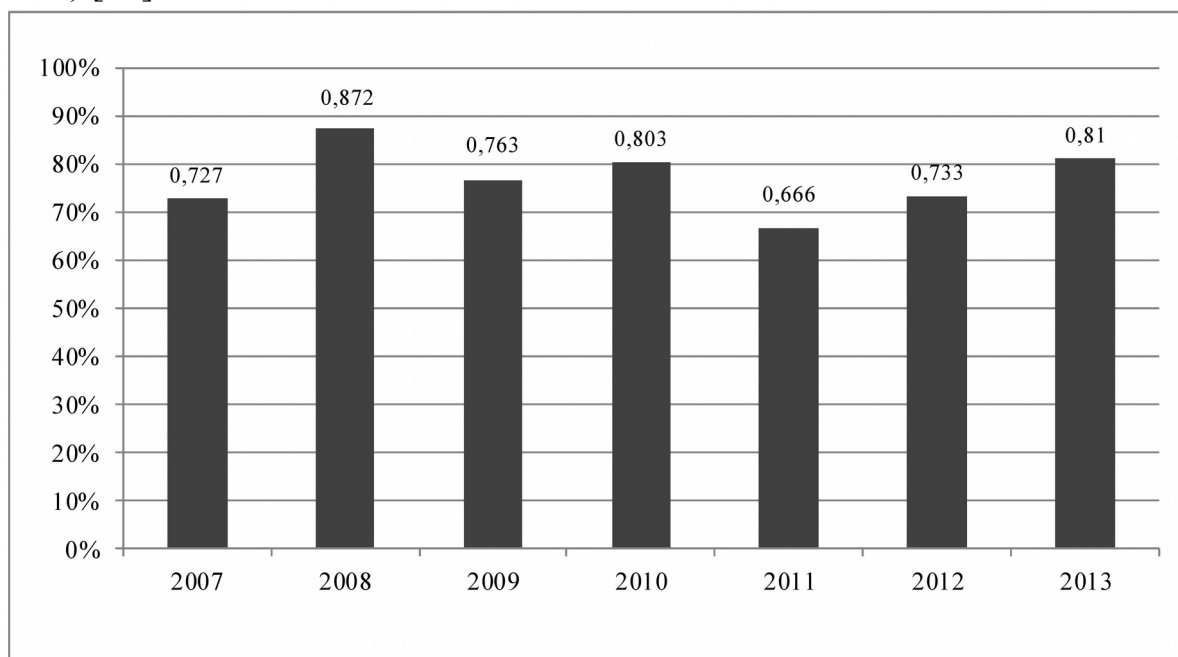


Рис.3. Выявляемость подростков, больных туберкулезом, с помощью профилактических осмотров в ПК

В структуре туберкулеза у подростков ПК, начиная с 2008 года, неизменно преобладает туберкулез легких. По сравнению с детьми у подростков выявлялись более тяжелые формы туберкулеза: диссеминированная, осложненный ТВГЛУ и преобладание инфильтративной формы туберкулеза над очаговой. Частым является сочетание туберкулеза легких с внелегочной локализацией.

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких подростков растет количество бактериовыделителей; увеличивается частота эпидемиологически более опасных процессов, сопровождающихся деструкцией легочной ткани. По определению Кузнецова Е.А., 2008, туберкулез у подростков относится к мультифакторным заболеваниям, что

обуславливает особенности его течения и тяжесть первичных и вторичных форм [53].

При снижении смертности взрослых в 2013 году до 17,3 на 100 тыс. постоянного населения, в 2008 году зарегистрирован случай посмертной диагностики у ребенка генерализованного туберкулеза на фоне герпесвирусной инфекции [38], а среди подростков - в 2010 и 2011 гг. единичные случаи смерти от лекарственно-резистентного туберкулеза [36].

Ежегодно в России инфицируются микобактериями туберкулеза 280-290 тыс. детей и подростков. Показатель первичного инфицирования детей составляет 1262, подростков - 335 на 100 тыс. детского и подросткового населения, соответственно [1]. Риск реализации заболевания туберкулезом особенно увеличивается при иммунной недостаточности, в т.ч. связанной с дисфункцией интерферогенеза гамма [58].

Вторичная иммунная недостаточность (ВИН) проявляется в виде иммунопатологических синдромов: нарушения противоинфекционной защиты, аллергического, иммунопролиферативного, аутоиммунного. Встречающийся в 80-90% случаев ВИН синдромом нарушения противоинфекционной защиты является проявлением экологической дезадаптации, возникающей у подростков не только по причине прямого токсического действия некоторых соединений содержащихся в воде и воздухе, но и из-за снижения защитно-приспособительных и адаптационных возможностей организма [14]. Исчерпывающе подробная характеристика клинико-лабораторных признаков синдрома иммунной недостаточности в виде инфекционного синдрома (или синдрома нарушения противоинфекционной защиты) у детей, методический подход к диагностике и лечению впервые были даны в монографии И.А. Тузанкиной, О.А. Синявской, В.Н. Шершнева «Имунопатологические состояния в педиатрической практике (1998) [115].

Первым этапом диагностики является анализ клинических данных в комплексе с тщательно собранным анамнезом: рецидивирующие и затяжные

формы бактериальных, вирусных и смешанных инфекций, включая оппортунистические, с полиорганностью поражений. Установлено, что диагностический маркер с наибольшей интенсивностью распространения – хроническая патология ЛОР-органов [60].

Среди оппортунистических инфекций герпесвирусные приобрели характер эпидемии и образно называются «чумой 21 века» [52, 69, 122]. Оказываемое при этом дополнительное иммуносупрессивное действие провоцирует частые повторные инфекции и аллергию с постепенным формированием соматических заболеваний [17, 30]. Самой типичной и клинически очерченной, являющейся несомненным маркером нарушения иммунитета, является рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса [7, 41]. По данным И.И. Львовой (2004), в ПК к 18 годам серонегативными остаются только 19,4% подростков, а 46,5% страдают хронической формой с частыми рецидивами и множественными клиническими проявлениями синдрома нарушения противоинфекционной защиты. Доказано, что распространенность и выраженность иммунного ответа на вирусы, вызывающие оппортунистические инфекции, зависит от возраста детей: период серологической активации персистирующих вирусов простого герпеса с 7 лет, цитомегаловирусов до 3 лет и в 13-17 лет. По данным А.В. Дерюшевой, 2008, среди подростков доля с хронической рецидивирующей ВПГИ в 2 раза выше, чем у школьников (44,9% против 21,7%) при достоверно превышающем числе эпизодов [28].

Установлено, что у детей с рецидивирующими герпесвирусными инфекциями увеличивается риск инфицирования МБТ [23]. Имеются единичные публикации по изучению герпесвирусных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста больных туберкулезом, так исследованием Панова О.В., 2013, доказано, что по сравнению со здоровыми детьми у них достоверно чаще выявляются герпесвирусные инфекции [100].

Комплексные исследования состояния противоинфекционной защиты подростков при инфицировании МБТ и туберкулезе, и, особенно, в

отношении оппортунистических герпесвирусных инфекций, у подростков, практически, отсутствуют.

1.3. Основные направления иммунотерапии и реабилитации

Возникновение и развитие туберкулеза легких всегда сопровождается различной степенью дисфункции иммунной системы и приводит к развитию «замкнутого круга»: болезнь возникает на фоне нарушения иммунной защиты, а потом ее прогрессирование формирует закрепление нарушений вплоть до вторичного иммунодефицитного состояния. Кроме того, сама комплексная химиотерапия туберкулеза, убивающая или подавляющая функциональную активность возбудителя, оказывает выраженное иммуносупрессорное действие [105]. У подростков, больных туберкулезом, наиболее характерным признаком иммунной недостаточности является снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов [196]. Неблагоприятным прогностическим признаком являются снижение уровня активных, способных к фагоцитозу моноцитов/макрофагов и дисфункция интерферогенеза, особенно интерферона – гамма [124, 58].

Целесообразность одновременного назначения иммуномодуляторов или методов с иммуномодулирующим действием, за счет чего достигается повышение эффективности комплексного лечения, является сегодня доказанной. Основная часть работ посвящена взрослым. Для их лечения используются такие иммуностропные препараты как: азоксимера бромид [35], метилглукамина акридонат [47], тилорон [71], дрожжи рода *Saccharomyces cerevisiae* [84], интерферон альфа [111].

Высокая частота выявления у подростков хронической ВПГИ подтверждает необходимость разработки и внедрения в практику иммунотерапии, проводимой одновременно с этиотропной противотуберкулезной химиотерапией.

Лусс Л.В., 2010, сформулированы основные принципы клинического применения иммуномодуляторов в педиатрии: назначение в комплексной терапии одновременно с этиотропными препаратами; целесообразность включения с первых дней заболевания; монотерапия при проведении иммунореабилитационных мероприятий; целесообразность иммунологического мониторинга; назначение, по клиническим показаниям, без лабораторно верифицированной ВИН; применение приоритетных препаратов с высоким профилем безопасности без возрастных ограничений; при различных сопутствующих заболеваниях любой стадии и степени тяжести; не взаимодействующих с другими лекарственными средствами; не противопоказанных больным с аллергическими заболеваниями [62].

Иммунотерапия может быть специфической и неспецифической.

У инфицированных и больных туберкулезом детей и подростков специфическая иммунотерапия может проводиться туберкулином с помощью электрофореза. Применение ЭФТ способствует снижению влияния туберкулезной инфекции на иммунный ответ в виде восстановления цитокинового баланса, что подтверждается повышением содержания в крови ИФН- γ , снижением концентрации IgE и туберкулиновой чувствительности [125].

Для неспецифической иммунотерапии используют различные группы препаратов: рибомунил, лизаты микроорганизмов (*Candida albicans*+*Corynebacterium*, *pseudodiphtheriticum*+*Enterococcus faecalis*+*Enterococcus faecium*+*Fusobacterium nucleatum*), азоксимера бромид, глюкозаминил мурамилдипептид, аффинолейкин [35, 75]. Также используется ультрафиолетовое облучение аутокрови (УФОАК). УФОАК оказывает положительное влияние на иммунную защиту детей и подростков преимущественно в отношении фагоцитарного звена [125].

Применение лимфотропной терапии интерлейкином-2 у детей и подростков обосновано исследованием Шурыгина А.А., 2009 [125]. При лимфотропном введении уменьшается общее резорбтивное, иногда

токсическое действие препаратов, и осуществляется более интенсивное влияние на местный иммунитет, что особенно важно при цитокинотерапии туберкулеза.

Детям и подросткам в педиатрической практике в качестве лечения и иммунореабилитации широко назначаются препараты интерферонов и их индукторов как естественных факторов неспецифической защиты организма.

Интерфероны — общее название, под которым в настоящее время объединяют ряд белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение **чужеродных агентов**. Существует несколько основных классов: интерферон альфа (α), интерферон бета (β), интерферон гамма (γ). Интерферон α выделяется нейтрофилами, β — фибробластами, γ — лимфоцитами крови. Все они обладают свойством активировать макрофаги, играющие важную роль в препятствии развития туберкулезной инфекции, а также обладают противовирусным действием [27, 35, 140, 151].

Установлено, что при вирусной инфекции снижается антиокислительная активность плазмы крови, что влечет за собой усиление перекисного окисления липидов и снижение активности интерферонов на фоне нарушения рецепции поврежденными мембранами и передачи сигнала внутрь клетки. В результате инфицирования и нарушения липидного обмена клеток происходит повреждение мембран лизосом, усиливающее активный выброс протеолитических ферментов в плазму, что приводит к ускорению инактивации молекул ИФН [88].

Интерфероны обладают универсальной противовирусной активностью, так как подавляют репродукцию на обязательной для всех вирусов стадии синтеза вирусспецифических белков. Кроме того, они имеют иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие. Добавление антиоксидантов (витамины Е и С, таурин) способствует нормализации метаболических процессов и регенерации, поддерживает биологическую активность рекомбинантных интерферонов, усиливает терапевтический эффект. Широкие показания к назначению ИФН

связаны, с одной стороны, с противовирусным эффектом, а с другой стороны, с влиянием на врожденный и адаптивный иммунитет.

Побочные эффекты гриппоподобного типа развиваются преимущественно при парентеральном введении интерферонов в случае индивидуальной непереносимости, передозировки или длительного применения, они имеют дозозависимый и обратимый характер [70]. Способность к выработке антител в ответ на большие дозы интерферонов ранее отрицалась. Единичные клинические данные о выявлении повышенных уровней антител к интерферону могут быть связаны с индивидуальными генетическими особенностями пациентов, склонных к аутоиммунной патологии [42, 80].

В последнее время предпочтительными являются рекомбинантные интерфероны (Интерферон альфа-2b, Интерферон альфа-2b+таурин) и синтетические индукторы интерферона: метилглукамина акридоацетат, тилорон, и др. [99].

Общее свойство индукторов интерферонов – вызывать в организме выработку эндогенного интерферона. Они обладают универсально широким диапазоном противовирусного действия, имеют иммуномодулирующую активность. Индукторы интерферонов не требуют многократного введения, не обладают антигенностью, хорошо сочетаются с химиотерапевтическими средствами и антибиотиками, не дают побочных эффектов, характерных для парентерально вводимых интерферонов [70].

Широко известен отечественный препарат интерферон альфа-2b, который обладает иммуномодулирующей и противовирусной активностью. При воздействии интерферона происходит усиление активности Т-киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности, интенсивности дифференцировки В-лимфоцитов. Перечисленные свойства позволяют препарату эффективно участвовать в процессах элиминации возбудителя. Для нормализации антиоксидантного состояния и протеазной активности плазмы крови к рекомбинантному интерферону альфа-2b

добавлены мембраностабилизирующие антиоксиданты в терапевтически эффективных дозах — альфа-токоферола ацетат (витамин E) и аскорбиновая кислота (витамин C). Данное сочетание позволяет оптимизировать и расширить спектр фармакологических эффектов препарата [11,105]. Изучена эффективность интерферона альфа-2b в комплексной терапии различных заболеваний [11, 65, 85, 105]: острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), пневмонии, менингита, внутриутробной инфекции, ВПГИ, ЦМВИ и других. Препарат разрешен у детей с периода новорожденности, включая недоношенных новорожденных. Выпускается в виде суппозиториев 150 000, 500 000, 1000000 и 3000000МЕ, назначается ректально. Хорошо переносится, совместим со всеми лекарственными препаратами, удобен и экономически доступен для массового применения.

Исследования по интерферонотерапии при туберкулезе подростков единичные и основаны на клиническом анализе [9].

Клинико-лабораторные лонгитудинальные контролируемые исследования эффективности препарата интерферон альфа-2b в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков не проводились. Отсутствие противопоказаний, иммуномодулирующее и противовирусное действие препарата является основанием для применения его в терапии нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных МБТ и больных туберкулезом легких, особенно, при смешанных оппортунистических герпесвирусных инфекциях.

Таким образом, на фоне относительной стабилизации ситуации по туберкулезу среди взрослого населения России для подростков характерны негативные клинико-эпидемиологические характеристики, связанные с возрастными особенностями и недостаточной результативностью противотуберкулезных мероприятий. Увеличивающийся резервуар туберкулезной инфекции в подростковой среде и тенденция к росту нарушения противоинфекционной защиты повышают риск инфицирования микобактериями туберкулеза и развития тяжелых форм заболевания.

Основным направлением профилактических мероприятий должна быть своевременная диагностика инфицирования и болезни с помощью комплекса современных методов, а также раннее выявление нарушения противоинфекционной защиты в целях предотвращения туберкулеза, формирования тяжелых форм, толерантных к лечению, а также восстановления и сохранения здоровья популяции подростков в целом.

Следовательно, совершенствование диагностики нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, является актуальным, а внедрение во фтизиатрическую практику иммунотерапии, проводимой одновременно с этиотропной химиотерапией, необходимым.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в 2010-2013 гг. на базе кафедр фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

2.1. Материалы, объекты и объем исследования (табл. 1)

Таблица 1

Материалы, объекты, объем и цель исследования.

№ п/п	Наименование материала	Годы	Количество наблюдений (n)	Цель
1	Данные официальной статистики по ПК и РФ	2010-2013		Выявление тенденций в развитии заболеваемости, болезненности и смертности от туберкулеза подростков
2	Данные анонимного анкетирования подростков 8-9 классов средней образовательной школы № 108 г. Перми Объект 1. Группа низкого риска заболевания туберкулезом	2011	134	Изучение характера и частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты
3	Истории развития (ф. 112-у) подростков, состоящих на учете у фтизиатра по поводу инфицирования МБТ Объект 2. Группа высокого риска заболевания туберкулезом	2011	25	Изучение характера и частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты Анализ здоровья в декретированные эпикризные сроки в целях установления динамики нарушения и нарушения противоинфекционной защиты

4	Истории болезни (форма 003/у)	2011,	62	Изучение характера и частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты, особенно оппортунистических герпесвирусных инфекций; современных клинико-лабораторных проявлений туберкулеза Определение лабораторных маркеров нарушения противоинфекционной защиты, в т.ч. состояния гуморального иммунитета к оппортунистическим герпесвирусным инфекциям
	Истории развития (форма 112-у)	2012	62	
	Результаты 3 видов опроса-анкетирования		186	
	Результаты ОАК и I серологического скринингового обследования и ИФА: -IgG и ИА% IgG к ВПГ (1);		62	
	- IgG и ИА% IgG к ЦМВ (2);		62	
	- IgG к VCA ВЭБ (3)		62	
	- ИФН-α (4),		62	
	- ИФН-γ (5),		62	
	- антитела к ИФН-α (6)		62	
	Туберкулинодиагностика (7)		62	
Диаскинтест (8)		62		
Объект3. Госпитализированные подростки с впервые установленным туберкулезом легких				

5	<p>Результаты II скринингового ИФА (1-6) 26 подростков с интервалом 1 месяц после комплексной стандартной противотуберкулезной химиотерапии с интерфероном альфа-2b</p> <p>ОАК через 1 и 6 месяцев</p> <p>Объект 3А. Основная группа исследования: интерферональфа-2b в комплексной терапии туберкулеза</p>	2011, 2012	(1)26 (2)26 (3)26 (4)26 (5)26 (6)26 (7)26 (8)26	Оценка эффективности лечения интерфероном-альфа-2b.
6.	<p>Результаты клинико-лабораторного обследования подростков, получавших стандартную противотуберкулезную химиотерапию (без интерферона альфа-2b):</p> <p>Объект 3Б. Группа сравнения в исследовании: интерферон альфа-2b в комплексной терапии туберкулеза.</p>	2011, 2012	36 (1)36 (2)36 (3)36 (4)36 (5)36 (6)36 (7)36 (8)36	Сравнительный клинико-лабораторный анализ результатов иммунотерапии в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков

2.2. Характеристика объектов исследования

Объект 1. Группа низкого риска заболевания туберкулезом.

134 подростка - школьника 8-9 классов средней образовательной школы № 108 г. Перми со средним возрастом $14,3 \pm 1,1$ не состоящих на диспансерном учете фтизиатра на момент анкетирования по поводу инфицирования МБТ. Девочек - 70 (52,2%), мальчиков - 64 (47,8%).

Методом сплошного отбора проведено анонимное анкетирование по специально разработанному опроснику (приложение 1) с целью изучения характера и частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты.

Объект 2. Группа высокого риска заболевания туберкулезом.

25 подростков со средним возрастом $14,9 \pm 2,8$, родившихся в родовспомогательных учреждениях Пермского края, вакцинированных БЦЖ в роддоме, состоящих на диспансерном учете фтизиатра по поводу инфицирования МБТ и контакта по туберкулезу (14/25, 56%). Девочек - 13 (52%), мальчиков - 12 (48%). Все получали химиотерапию.

По данным историй развития (ф. 112-у) был проведен ретроспективный комплексный анализ здоровья в декретированные эпикризные сроки. Уровень резистентности считался низким, если частота ОРВИ до 1 года составляла 4 и более раз в год, от 1 до 3 лет – 6 и более, от 4 до 5 лет – 5 и более, старше 6 лет – 4 и более. Определены клинические маркеры и динамика нарушения противоинфекционной защиты.

Объект 3. Группа подростков с впервые выявленным туберкулезом легких.

62 подростка со средним возрастом $14,5 \pm 2,2$, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология». Девочек - 28 (45,2%), мальчиков – 34 (54,8%).

Критерии включения: возраст 14-17 лет; верифицированный туберкулез легких; отсутствие в течение последних 3 месяцев терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b или индукторами эндогенных интерферонов; информированное согласие родителей пациента или пациента на участие в исследовании; отсутствие ВИЧ-инфекции.

По результатам анализа первичной медицинской документации, клинико-лабораторного обследования, опроса-анкетирования, дополнительного анкетирования по опроснику CES-D и анкете для определения социального статуса (приложение 2) изучен характер и частота клинико-лабораторных маркеров нарушения противоинфекционной защиты,

включая оппортунистические герпесвирусные инфекции: ВПГИ, ЦМВИ и ВЭБИ; определены клинико-лабораторные проявления туберкулеза легких у подростков и современный психосоциальный портрет.

На этих 3 объектах, сопоставимых по возрасту и полу, проведено наблюдательное описательно-аналитическое ретроспективное сравнительное исследование.

При поступлении в стационар подросток был отнесен «методом конвертов 1 к 1» в объект 3А или 3Б (по 31 человеку из объекта №3) в целях проведения рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения интерферона альфа-2b для лечения нарушения противоинфекционной защиты в комплексной химиотерапии туберкулеза.

Объект 3А. Основная группа исследования (ОГ) «интерферон альфа-2b для лечения и нарушения противоинфекционной защиты при активации герпесвирусных инфекций в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза у подростков» составила 26 подростков, добровольно получавших интерферон альфа-2b, т.к. 5 из 31 отказались от дополнительного лечения и были взяты в группу сравнения.

Критерием исключения предполагалось наличие антител к интерферону альфа. Случаев их выявления не наблюдалось

Объект 3Б. Группа сравнения (ГС) в исследовании «интерферон альфа-2b в лечении нарушения противоинфекционной защиты при активации герпесвирусных инфекций в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза у подростков» составила 36 подростков (31+5 человек, отказавшихся от дополнительного лечения), госпитализированных с впервые установленным туберкулезом легких, получивших стандартное лечение туберкулеза и обследования, аналогичные основной группе.

Дизайн исследования представлен на рис.4.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Социологический. Ведущим приемом выявления маркеров нарушения противoinфекционной защиты у подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом являлось прицельное выявление основных клинических проявлений с помощью анонимного анкетирования. Специально разработанная анкета (приложение 1) содержала вопросы, ответы на которые позволили выявить хроническую патологию ЛОР-органов, частоту острых респираторных инфекций и органов дыхания, проявления и тяжесть ВПГИ и других оппортунистических инфекций; наличие аллергического и соматических заболеваний.

В целях изучения характера и частоты клинико-лабораторных маркеров нарушения противoinфекционной защиты, включая оппортунистические герпесвирусные инфекции: ВПГИ, ЦМВИ и ВЭБИ, особенностей современного туберкулеза легких у подростков и психосоциального портрета использовался проспективный анализ историй болезни и развития; опрос-анкетирование; анкетирование по опроснику CES-D для оценки психологического состояния и анонимной анкете для определения социального статуса. Опросник CES-D включает в себя вопросы о самочувствии, активности и эмоциональном состоянии пациентов (приложение 2). По сумме баллов за каждый ответ определялась степень психоэмоционального напряжения: 0-17 баллов - норма, 18-26 баллов - легкая депрессия, 27-30 баллов - депрессия средней тяжести, 31 балл и более - тяжелая депрессия. Специально разработанная анонимная анкета для изучения социального портрета подростков содержит вопросы, касающиеся образования, состава семьи, питания, наличия вредных привычек (приложение 3).

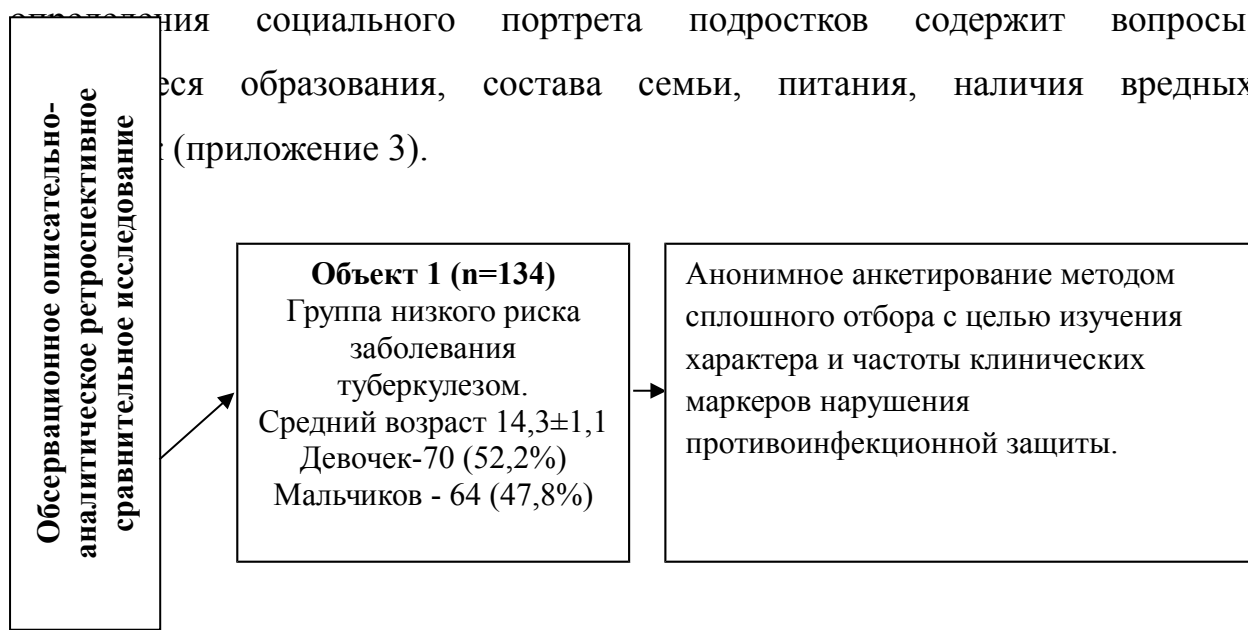




Рис.4. Дизайн исследования

2.3.2. Клинический. В целях оценки клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты и возрастной динамики здоровья, инфицированных МБТ подростков, состоящих на диспансерном учете

фтизиатра (группа высокого риска заболевания туберкулезом) проведен углубленный анализ историй развития (форма 112-у) с комплексной групповой оценкой здоровья в декретированные возрастные сроки.

Индекс резистентности (ИР): сумма всех случаев ОРЗ (за период наблюдения в месяцах) /число месяцев наблюдения. Для детей из группы «часто и длительно болеющих» (ЧДБ) ИР составлял более 0,33 [72].

Клиническое обследование подростков, больных туберкулезом легких, включало общепринятые педиатрические и фтизиатрические методы: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и объективное обследование. Особое внимание уделялось наличию респираторных и интоксикационных жалоб, медико-биологических и социально-экономических факторов риска инфицирования и заболевания туберкулезом (особенно, контакта с больным туберкулезом органов дыхания), вакцинации и ревакцинации БЦЖ, показателям пробы Манту, наличию сопутствующей патологии. Важным было активное выявление ВПГ инфекции, как значимого клинического маркера ВИН, при известном отсутствии в первичной медицинской документации необходимой информации о рецидивах, кратности в год, возрасте возникновения [70].

При объективном осмотре подростков особый акцент делали на выявлении иммунопатологических синдромов: инфекционного, аллергического и лимфопролиферативного.

Для оценки характера и частоты клинических маркеров нарушения противoinфекционной защиты, включая оппортунистические герпесвирусные инфекции: ВПГИ, ЦМВИ и ВЭБИ, у подростков 3 групп: низкого и высокого риска заболевания туберкулезом и госпитализированных больных с впервые выявленным туберкулезом легких, проведено наблюдательное описательно-аналитическое ретроспективное сравнительное исследование.

Для оценки эффективности и безопасности лечения нарушения противоинфекционной защиты при активации герпесвирусных инфекций препаратом интерферон альфа-2b в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза проведено рандомизированное исследование «методом конвертов» 1 к 1 2 групп госпитализированных подростков.

2.3.3 Лабораторный. Каждому подростку, больному туберкулезом органов дыхания, находившемуся на стационарном лечении, проводилось обследование в соответствии с МЭС, включающими общеклинические лабораторные исследования: ОАК, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (протеинограмма, мочевины, тимоловая проба, билирубин, АлАТ, АсАТ, уровень фибриногена, холестерина, сиаловых кислот, СРП, глюкозы, серомукоида) один раз в месяц; исследование мокроты трехкратно при поступлении, затем один раз в месяц, методами бактериоскопии при окраске мазка по Цилю-Нильсену, люминесцентной бактериоскопии и бактериологическим - посев материала на питательные среды с последующим определением чувствительности выросшего штамма возбудителя к различным противотуберкулезным антибактериальным препаратам. Абсолютные и относительные показатели лейкограммы сравнивались с «Основными показателями иммунограммы детей и взрослых Пермской области» под ред. Б. А. Бахметьева, С. В. Шершова, Н.Н. Кеворкова, г. Пермь, 2002 [18] для выявления лиц со снижением абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов [59].

Всем пациентам в соответствии с показателями ОАК определялся лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), по формуле Я.Я. Кальф–Калифа (1941).

$$ЛИИ = \frac{(4_{мц.} \% + 3_{юн.} \% + 2_{п/я} \% + сегм. \%) \cdot (пл.кл. \% + 1)}{(мон. \% + лимф. \%) \cdot (эоз. \% + 1)},$$

Норма ЛИИ составляет от 0,3 до 1,5.

Туберкулинодиагностика - внутрикожная проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с препаратом «Диаскинтест» проводилась в соответствии с приказом № 109 от 21.03.2003г. Приложение № 4 [97].

С целью определения состояния гуморального иммунитета к оппортунистическим герпесвирусным инфекциям было проведено 2 скрининговых серологических обследования методом ИФА, по традиционной методике, с помощью тест систем Вектор-Бест (г. Новосибирск): IgG и ИА% IgG к ВПГ 1,2; IgG и ИА% IgG ЦМВ; IgG к VCA ВЭБ, а также ИФН- α , ИФН- γ , антитела к ИФН- α . Определение концентрации интерферонов: - альфа (ИФН- α), - гамма (ИФН- γ) и антител к ИФН- α проводилось в дублирующих пробах на иммуноферментном анализаторе ВП-800. Нормальные значения ИФН- α - 0-5 пг/мл, ИФН- γ - 0-10 пг/мл; антител к ИФН- α - 0-2,1 нг/мл. Первое исследование - при поступлении, второе - через 1,5 месяца после интерферонотерапии ОГ, а также ОАК через 6 месяцев.

Все исследования проводились в сертифицированной лаборатории «Медлабэкспресс».

Специфический иммунный ответ на инфицирование ВПГ и ЦМВ оценивался на основании величины титров иммуноглобулинов класса G при обязательном приоритетном учете клинико-anamнестических данных. Определяли наличие или отсутствие инфекционного процесса, фазу активности: титры антител 1:600 и выше расценивали как высокие и считали показателем активации хронического инфекционного процесса (доклинической диагностикой) и показанием для иммунотерапии [61].

2.3.4. Инструментальные: рентгено-томографическое обследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях проводилось каждые два месяца стационарного лечения; исследование функции внешнего дыхания (пневмотахография) на аппарате «Flowscreen» (ErichJaeger); электрокардиография. В качестве дополнительных методов исследования применялись: фибробронхоскопия с оценкой состояния трахеобронхиального дерева по общепринятой методике и, по показаниям, бронхо-альвеолярной

жидкости. УЗИ плевральной полости проводилось при наличии гидроторакса, а также УЗИ паренхиматозных органов.

2.3.5. Методы лечения.

Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию в соответствии с существующими стандартами (приказ № 109) с последующей коррекцией, в зависимости от результатов определения лекарственной чувствительности МБТ (методом абсолютных концентраций на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена).

Обоснование выбора препарата интерферон альфа-2b: ниверсальная противовирусная активность, включая ВПГИ, ЦМВИ, ОРВИ; доказанное иммуномодулирующее действие (особенно, заместительное и выработка эндогенного интерферона); косвенное антибактериальное и антиоксидантное действие; отсутствие антигенности, гепатотоксичности и других противопоказаний, а также отсутствие необходимости многократного введения; хорошая сочетаемость с химиотерапевтическими средствами и антибиотиками; удобная форма выпуска в виде высокодозных суппозиторий (1000000 и 3000000 МЕ) и экономическая доступность для массового применения препарата отечественного производства.

Методика проведения иммунотерапии: интерферон альфа-2b ректально по убывающей схеме - 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз. Полный курс - 1,5 месяца на фоне базисной комплексной противотуберкулезной терапии.

Критерии эффективности интерферонотерапии: нормализация или тенденция к нормализации клинических проявлений ВПГИ (отсутствие или снижение кратности рецидивов в течение 6 месяцев после терапии); серологическое снижение активности инфекционного процесса, вызванного ВПГИ и ЦМВИ (снижение титров IgG); нормализация или тенденция к

нормализации абсолютных значений лейкоформулы крови, особенно лимфоцитов; повышение уровня интерферонов альфа и гамма.

Через 1 и 6 месяцев после комплексного лечения проводились повторно ОАК с оценкой динамики абсолютных показателей лейкоформулы и через 1 месяц - второе серологическое обследование методом ИФА с оценкой динамики титров противогерпетических антител и индекса их авидности, а также интерферонового статуса.

Критерии безопасности: отсутствие непереносимости и усиления нежелательных эффектов противотуберкулезной химиотерапии.

Таким образом, основание заключения об эффективности и безопасности препарата интерферон альфа-2b в комплексной терапии туберкулеза – индивидуальная и обобщенная оценка положительной динамики клинико-лабораторных показателей при отсутствии негативных проявлений.

Основным показателем эффективности лечения туберкулеза является достижение клинического излечения, однако совершенно очевидно, что этот показатель не может быть использован для оценки эффективности стационарного этапа лечения. Гипотетически не предполагалось значимого влияния виферонотерапии на течение туберкулеза легких в отношении закрытия полостей, уменьшения времени бактериовыделения, сокращения времени госпитализации, сроков клинического излечения.

Оценка эффективности стационарного лечения туберкулеза проводилась по клинико-лабораторным и рентгено-томографическим критериям: клиническое улучшение, включая нервно-психическое состояние; отсутствие побочных реакций при антибактериальной терапии (при наличии-эффективность ликвидации); эффективность лечения сопутствующих заболеваний и осложнений туберкулеза; положительная динамика показателей лабораторных тестов; прекращение бактериовыделения, а также отсутствие формирования вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза; закрытие полостей распада, рассасывание.

Характер отдаленных результатов лечения подростков выяснялся через 2 года после окончания основного курса с помощью разработанной «Анкеты сбора сведений о течении заболевания в отдаленной периоде» в сроки наблюдения до 3 лет (приложение 5). Сбор сведений о течении болезненного процесса в отдалённом периоде осуществлялся путём выезда в противотуберкулёзные учреждения города и края, анализа амбулаторных карт пациентов, либо рассылки участковым фтизиатрам специально разработанных анкет. В них были отражены паспортные данные, анамнез, клинико-рентгенологическая картина заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов обследования, методы лечения и динамика туберкулёзного процесса, динамика перевода пациентов из одной в другую группу, характер остаточных посттуберкулёзных изменений и время снятия с учета.

2.3.6. Статистические. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSS for Windows 13,0 и Биостатистика для Windows. Вывод считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена. Для оценки меры ассоциации между терапевтическим воздействием на ВПГИ и клиническим течением заболевания (эффект есть/нет), рассчитывалась величина отношения шансов (odds ratio, OR), показывающая, во сколько раз вероятность положительного терапевтического эффекта в основной группе выше, чем в группе сравнения.

ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ ИЗ ГРУПП РИСКА И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

3.1. Клинические маркеры синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом

Анонимное анкетирование 134 учащихся старших классов средней школы (средний возраст $14,3 \pm 1,1$, объект 1), считающихся «практически здоровыми», не состоящих на диспансерном учете фтизиатра, показало высокую частоту клинических маркеров СНПЗ: хронические заболевания ЛОР-органов с рецидивами 1-3 раза в год - 88,1% (1 ранговое место); ВПГИ кожная форма орофациальной локализации с единичными рецидивами - 67,2% (90/134) в сочетании с хроническим тонзиллофарингитом - 58,2%, с рецидивами 3 раза в год и более - 51,5% (2 ранговое место). На 3 месте оказалась хроническая патология органов желудочно-кишечного тракта (21,6%). ОРВИ более 4 раз в год и повторные пневмонии составили по 12,7% (17/134). Кариозные зубы имелись у каждого второго подростка (55,2%), множественный кариес (5 и более зубов) - у 10,8% (табл. 2).

Аллергический синдром составил 27,1%, в 75,7% случаев в виде кожной формы.

По результатам популяционного исследования, проведенного в ПК в 2004 году, показатель частоты встречаемости хронической патологии ЛОР-органов - $59,5 \pm 2,3(\%)$, хронической ВПГИ - $45,8 \pm 5,0(\%)$ [71], что достоверно отличается от результатов настоящего исследования: $88,1 \pm 2,8(\%)$ ($p=0,001$) и $67,2 \pm 4,1(\%)$ ($p=0,002$), соответственно, свидетельствуя об увеличении в последнее десятилетие частоты клинических проявлений синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков, считающихся «практически здоровыми» (табл.2).

Таблица 2

Частота клинических маркеров СНПЗ у подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом, по данным анкетирования

Клинические маркеры СНПЗ	Показатель (%)	Ранг
--------------------------	----------------	------

	n=134	
Хроническая патология ЛОР-органов	88,1±2,8	1
Рецидивирующая инфекция ВПГ	67,2±4,1	2
С частыми рецидивами	51,5±4,3	
Кариес зубов	55,2±4,3	2
Хроническая патология органов ЖКТ	21,6±3,6	3
Частые повторные ОРВИ	12,7±2,9	4
Повторные пневмонии	12,7±2,9	4
Множественный кариес зубов	10,8±2,7	4

Таким образом, общий показатель СНПЗ у подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом, представленный 6 клиническими маркерами – хроническими вирусно-бактериальными инфекциями, составил 88,1% при уровне аллергического синдрома 41,9%.

Маркером, определяющим уровень СНПЗ, по-прежнему, остается хроническая патология ЛОР-органов, а на 2 ранговое место выходит хроническая рецидивирующая ВПГИ. Столь высокий уровень нарушения противоинфекционной защиты у старших школьников несомненно требует коллективных и индивидуальных здоровьесберегающих мероприятий.

Метод анонимного анкетирования подростков прост, является важным клиническим приемом в решении задачи выявления частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты.

3.2. Оценка здоровья подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом

С целью оценки состояния противоинфекционной защиты с рождения до 13 лет в динамике проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 25 подростков, вакцинированных БЦЖ в роддоме, состоящих на учете у фтизиатра по VI группе диспансерного учета (объект 2).

Изучение антенатального анамнеза выявило, что в неполной семье родились 12% детей; работу, связанную с профвредностью, имели 20% матерей и у 8% были вредные привычки. Отягощенный анамнез в виде врожденных уродств детей при предшествующих родах и длительного

бесплодия составил 8%. Обращает на себя внимание, что более чем у трети матерей (36%) были зарегистрированы хронические заболевания респираторного тракта и патология беременности во всех выписках новорожденных из акушерского стационара при многофакторных сочетаниях: ФПН (12%), угроза прерывания беременности (8%), обострение урогенитальных инфекций (48%), рецидивирующие ОРВИ (16%). Внутриутробная гипоксия плода составила 28%, доля оперативных родов – 8%.

С отклонениями массы тела родились 24% подростков: с задержкой внутриутробного развития и гипотрофией - 16%, с большой массой (более 4000г.) - 8%. При рождении у всех было диагностировано перинатальное поражение ЦНС. Токсическая эритема и выраженная непрямая гипербилирубинемия составили по 20%.

Таким образом, все новорожденные имели значимые перинатальные факторы риска реализации внутриутробных инфекций и синдрома нарушения противоинфекционной защиты, 16% больных детей были включены в III группу здоровья, а остальные 84% вошли в группу ПБ. I группы здоровья среди анализируемого контингента при рождении не было (табл. 3, рис. 4).

Основы здоровья человека формируются в период внутриутробного развития плода и первые месяцы жизни ребенка. Система «мать – плод» очень восприимчива к вредным воздействиям, в том числе инфекционным факторам. Персистенция инфекционных агентов в ранних периодах онтогенеза является провоцирующим фактором для формирования иммуносупрессии. Несмотря на наличие совокупных факторов риска ВУИ и нарушения противоинфекционной защиты, обследование на TORCH-комплекс и медикаментозная профилактика активации оппортунистических инфекций не проводились. Как следствие, в историях развития трети детей (32%, 8/25), начиная с первых месяцев жизни, регистрируются рецидивирующие ОРВИ и к концу 1 года формируется статус часто

болеющего ребенка (ИР= 0,4). Кроме того, у 12% (3/25) начинаются эпизоды афтозного стоматита, свидетельствующие о ВПГИ; 2 детей перенесли пневмонию, у 2 была зарегистрирована хроническая ЛОР-патология, а у 40% (10/25) имела место ранняя манифестация кожной формы аллергии (рис.5).

Таким образом, по совокупности клинических признаков к концу первого года жизни нарушение противoinфекционной защиты сформировалось у 15 из 25 детей (60%), а III ГЗ увеличилась с 16% до 34,6% (в 2,2 раза). Выделилась I ГЗ -14%, 52% с факторами риска вошли во II ГЗ (табл. 3).

К трем годам группа ЧДБ уменьшается с 32% до 16% с ИР 0,36 за последний год. Манифестация аллергического синдрома в виде кожной формы происходит у 1 ребенка, также относящегося к группе ЧДБ. Всего детей с атопическим дерматитом становится 11/25 (44%) (рис 6). Трое (12%) с хронической ВПГИ 1-2 раза в год дают обострение, но уже в виде кожной формы лабиальной локализации. У 3 детей, часто болеющих с первых месяцев жизни, формируется хроническая вирусно-бактериальная ЛОР-патология с рецидивирующим отитом, а у 6 (24%) была пролечена глистная инвазия.

Таким образом, группа детей с нарушением противoinфекционной защиты к трем годам жизни увеличилась до 72% (18/25). В III ГЗ вошли 20% детей, в I ГЗ - 12%, во II ГЗ - 68% (табл. 3, рис.4).

К 7 годам к группе ЧДБ относились, по-прежнему, 16% детей из анализируемой группы, с ИР 0,36 за последний год. Двое перенесли пневмонию. У 24% (6/25) детей зарегистрирован переход хронического рецидивирующего тонзиллита и аденоидита в субкомпенсированную форму, что может быть расценено также как проявление лимфопролиферативного (моноклеозоподобного) синдрома. Однако, обследования в отношении активации герпесвирусных инфекций (ЦМВИ и ВЭБ) не проводится. Первичные проявления кожной формы аллергии возникли еще у 2 из 25 детей исследуемой группы, а у 4 детей к атопическому дерматиту присоединились

эпизоды рецидивирующего обструктивного бронхита на фоне частых ОРВИ. Аллергический синдром имеет место более, чем у половины дошкольников (52%, 13/25) (рис.5). Манифестация кожной формы ВПГИ появилась еще у одного ребенка группы ЧДБ, у остальных трех формируется хронический рецидивирующий процесс средней тяжести (число рецидивов – 3 за год). Всего случаев ВПГИ - 16%. У 3 детей - глистная инвазия.

Таким образом, к началу поступления в школу, частота нарушения противoinфекционной защиты сохраняется на уровне 72% случаев (рис.4) III ГЗ увеличилась с 20% до 44±9,9% при сокращении I ГЗ до 4% (табл.3).

К 13 годам, по данным обращаемости, только один подросток (4%) относился к группе ЧДБ с ИР за последний год 0,4, при том, что реконвалесцентов пневмонии зарегистрировано 5 человек. Увеличилось число лиц с диагностированной хронической патологией ЛОР-органов до 11 (44%). Число детей с аллергическим синдромом пополнилось 5 случаями диагностированной бронхиальной астмы, составив, в целом, 64±9,6% (16/25) (рис.5). У 4 детей с ранее описанной клинической картиной ВПГИ пролечена глистная инвазия (16%, 4/25). У 32% подростков диагностирована хроническая патология органов ЖКТ с подтвержденной хеликобактерной этиологией.

В историях развития подростков сведений о ВПГИ нет, что, скорее всего, связано с недооценкой значимости данной патологии в формировании здоровья школьников.

Таким образом, к 13-летнему возрасту подавляющее большинство подростков на фоне верифицированного инфицирования МБТ имело общий показатель СНПЗ 88% (22/25) при сочетании 7 видов заболеваний – маркеров бактериально-вирусно-паразитарной этиологии (при скудности сведений после 7-летнего возраста об активации оппортунистических герпесвирусных инфекций) (рис. 5). Показатель аллергического синдрома составил 64%, 16/25) (рис.6). К III ГЗ относились 44% подростков с сочетанной патологией с

наибольшим значением показателя хронических болезней ЛОР-органов; здоровых детей (I ГЗ) не было, II ГЗ составила 56% (табл. 3).

Таблица 3

Групповая оценка здоровья подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом в декретированные возрастные периоды

Группа здоровья	Декретированные возрастные периоды				
	При рождении	1 год	3 года	7 лет	13 лет
I	-	14%	12%	4%	-
II	84%	52%	68%	52%	56%
III	16%	34%	20%	44%	44%

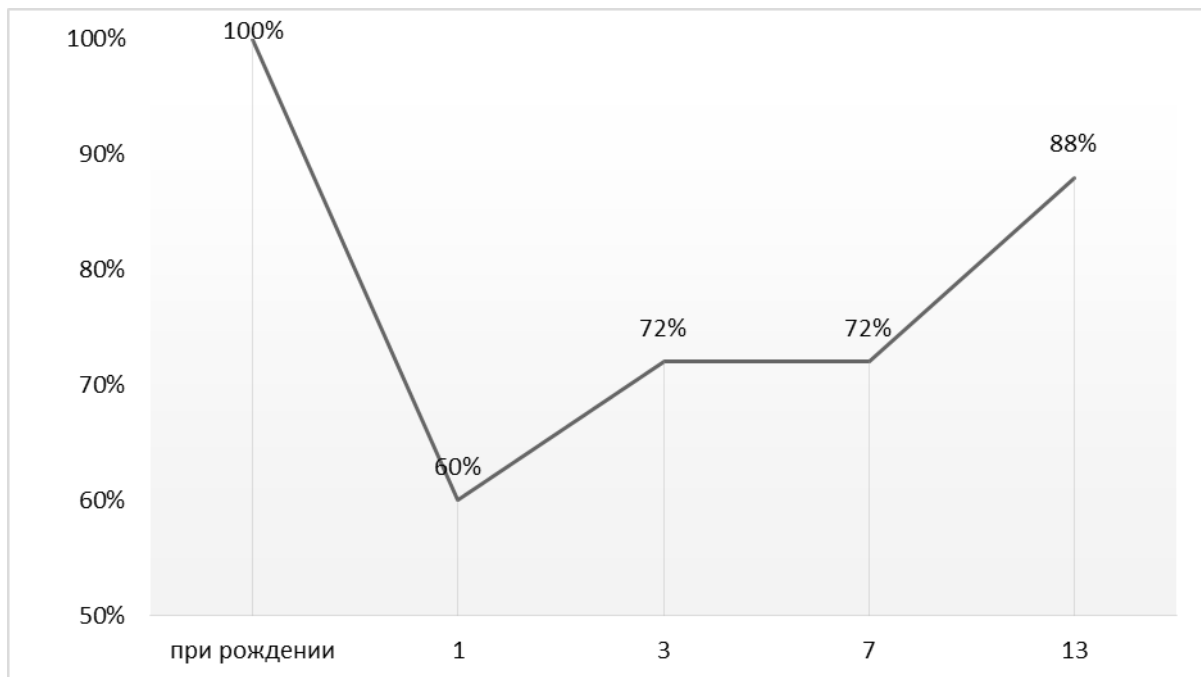


Рис. 4. Возрастная динамика частоты (%) нарушения противoinфекционной защиты у подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом в декретированные сроки (года)

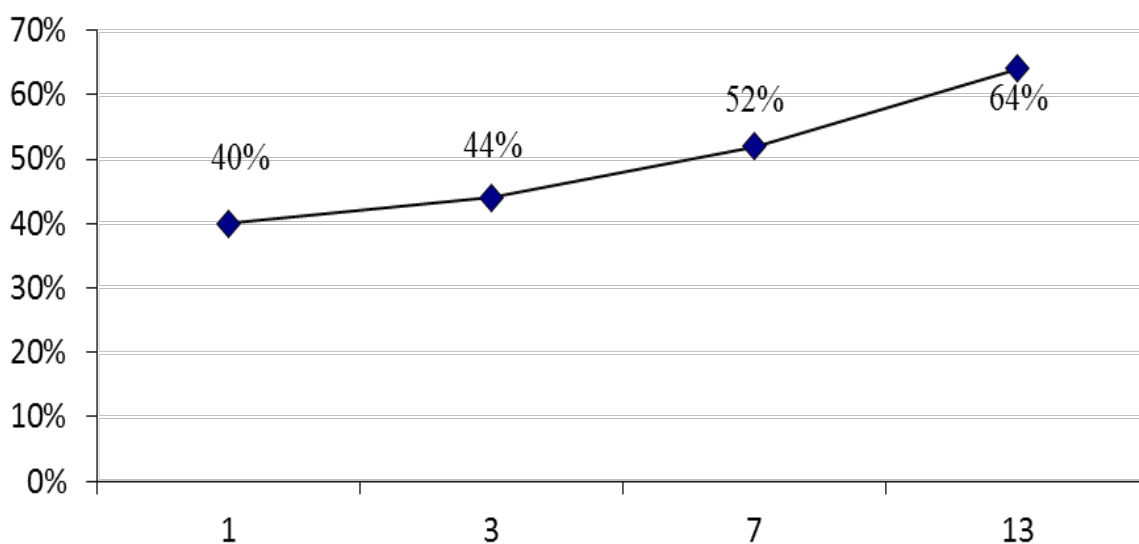


Рис. 5. Возрастная динамика частоты (%) аллергического синдрома у подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом в декретированные сроки

Исходя из ретроспективного анализа здоровья подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом, можно утверждать: нарушение противoinфекционной защиты имело место с рождения, связанное с широкой распространенностью факторов инфекционного риска перинатального периода без должных лечебно-профилактических мероприятий, особенно, в отношении активации оппортунистических инфекций герпесвирусной группы внутриутробного происхождения. Нарушение противoinфекционной защиты в 72% случаях в 3-7-летнем возрасте и в 88% в 13 лет определяет показатель хронической патологии, устойчиво высокий показатель которой (III ГЗ - 44%) приходится на тот же возраст.

Анализ результатов туберкулиновых проб, зарегистрированных в первичных медицинских документах у 25 подростков исследуемой группы, показал, что возраст инфицирования МБТ у большинства (80%, 20/25) составил $4,95 \pm 0,36$ года, и совпадает с периодом стабильно высокой частоты нарушения противoinфекционной защиты в 3-7 лет (72%), увеличением хронических заболеваний (III ГЗ с 20% в 3 года до 44% в 7 лет) и угасанием поствакцинального иммунитета после БЦЖ. Показаниями для диспансерного наблюдения и лечения в подростковом возрасте служили: гиперергическая

реакция на туберкулиновую пробу (40%, 10/25); положительная монотонная нормергическая реакция Манту в течение 3 лет (16%, 4/25); нарастание чувствительности к туберкулину (24%, 6/25).

У 5 подростков (20%), не инфицированных ранее МБТ, по результатам отрицательной реакции Манту, была проведена ревакцинация БЦЖ в возрасте 7 лет. Средний возраст инфицирования составил $10,9 \pm 1,03$, т.е. через 3,9 лет после ревакцинации БЦЖ (в таком же интервале, как после первой прививки, $p > 0,05$). Это совпадает с периодом максимального подъема уровня нарушения противoinфекционной защиты (88%) к 13 годам. Все это является доказательством риска инфицирования МБТ при нарушении противoinфекционной защиты. У 56% (14/25) подростков риск развития туберкулеза увеличивался наличием контакта (рис. 6, 7).

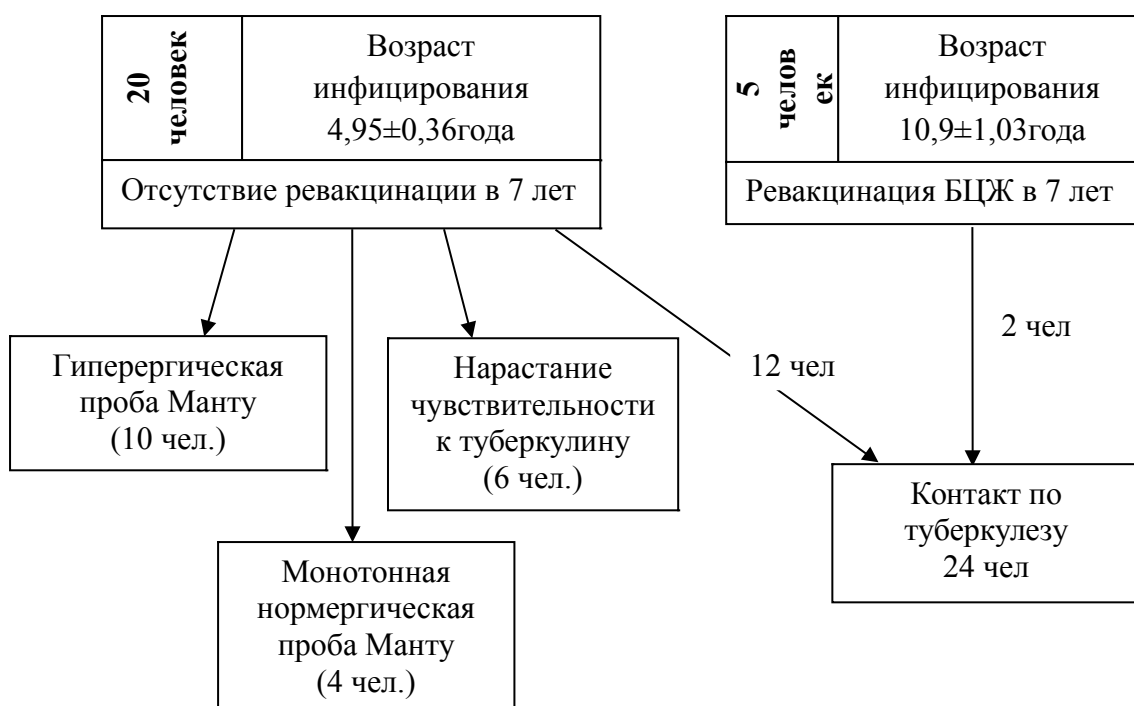


Рис.6. Показания для диспансерного наблюдения фтизиатра подростков, ИМБТ

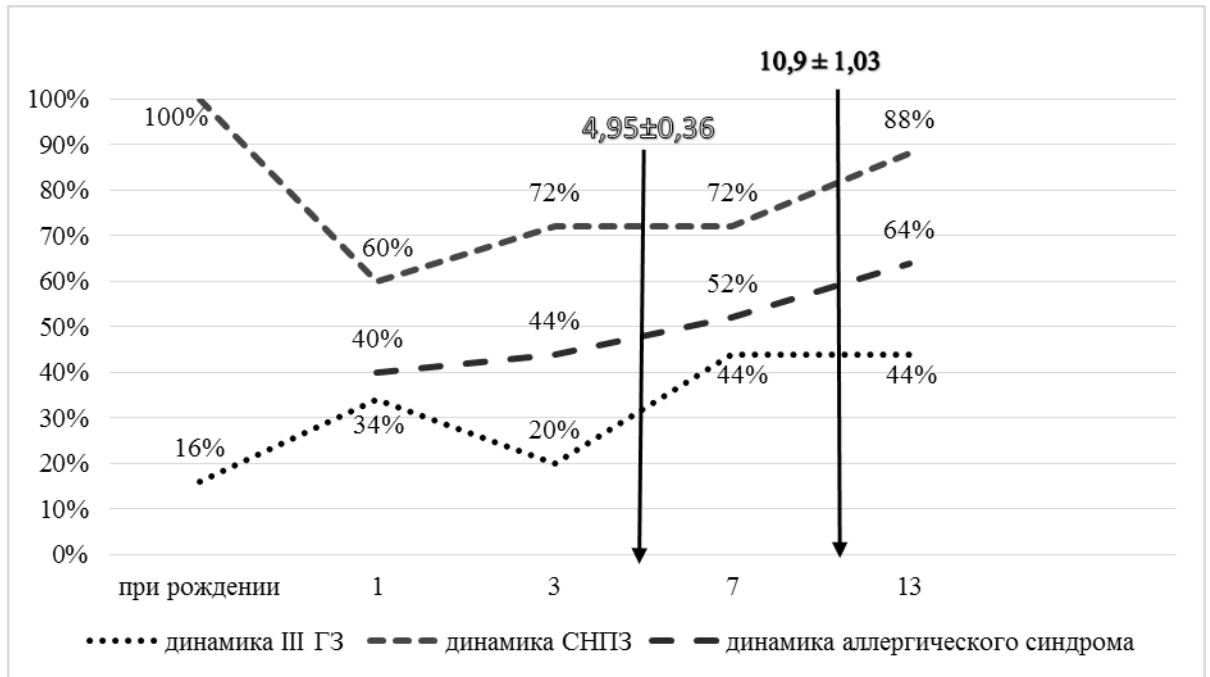


Рис.7. Возраст риска инфицирования МБТ при нарушении противoinфекционной защиты

Таким образом, оценка состояния противoinфекционной защиты детей подросткового возраста (с рождения в динамике в декретированные возрастные сроки, на основании регистрации в историях развития), состоящих на учете фтизиатра по поводу высокого риска заболевания туберкулезом при инфицировании МБТ, позволила доказать, что наибольшая частота инфицирования МБТ совпадает с периодами ухудшения здоровья на фоне повышения уровня нарушения противoinфекционной защиты и угасания иммунитета после БЦЖ в возрасте $4,95 \pm 0,36$ и $10,9 \pm 1,03$ лет.

Выявленные негативные параметры здоровья у подростков, ИМБТ, - широкая распространенность хронической патологии и аллергических болезней, на фоне нарушения противoinфекционной защиты, в целом, подтверждают данные, полученные социологическим методом анонимного анкетирования. Следует обратить внимание на полное совпадение показателя СНПЗ у подростков (88,1% и 88%) в двух разных группах, при использовании разных методов исследования: анонимного анкетирования и углубленного анализа историй развития с групповой оценкой здоровья в динамике с

рождения, несмотря на известные возможные неточности каждого из них. Например, если показатель регистрации аллергических болезней в первичной медицинской документации значительно превышает данные анкетирования подростков, то результаты анонимного анкетирования в отношении ВПГИ у подростков до сих пор остаются почти единственным источником информации, не считая опроса. Показатель регистрации в историях развития ведущего клинического маркера СНПЗ хронической патологии ЛОР-органов - 44% в 14 лет, совпадая с литературными данными для ПК 2004 года - $59,5 \pm 2,3(\%)$, оказался достоверно значительно ниже, чем по данным анкетирования – 88,1% ($p=0,0001$).

Неуклонный рост негативных показателей здоровья создает впечатление неэффективности или отсутствия должных лечебно-профилактических мероприятий в условиях детской поликлиники.

Оценка педиатром здоровья каждого ребенка имеет большое аналитическое и диагностическое значение для своевременного лечения заболеваний, формирующих СНПЗ; отнесения к группе риска ИМБТ и своевременного направления к фтизиатру для профилактики заболевания туберкулезом.

Клинический пример 1.

Больная А., 14 лет (1998 года рождения, учащаяся 6 класса) состоит на диспансерном учете фтизиатра с 2012 года с диагнозом: инфицирование МБТ с гиперчувствительностью к туберкулину. VI Б группа ДУ. Сопутствующий диагноз: хронический тонзилло-фарингит, аденоидит, ремиссия. Атопический дерматит, субремиссия. Пищевая аллергия на сладкое, цитрусовые. ВИН, субкомпенсированная (нейтропения, лимфоцитопения).

Направлена фтизиатром на консультативный прием детского инфекциониста по поводу везикулярных высыпаний на верхней губе в феврале 2012 года. Установлен клинико-лабораторный диагноз. Хроническая

смешанная герпесвирусная инфекция, реактивация: ВПГИ кожная форма орофациальная, локализованная, средней тяжести (3-4 рецидива в год), ЦМВИ висцеральная, ВЭБИ атипичная ангинозная форма.

Из анамнеза: привита БЦЖ-вакциной в роддоме (поствакцинальный знак - 7 мм), данные динамики туберкулиновых проб до 2003 года отсутствуют. В 2005г. – папула 3 мм, 2006г. - 5 мм, 2007г. - отр, 2008г. - папула 11 мм, 2009г. - отр, 2010г. - отказ, 2011г. - отказ, 21.02.2012 – папула 18 мм. ОРВИ 4 раза в 2011 году, 5 раз – в 2012 году, фолликулярная ангина 1-2 раза в год с 2008 г., лямблиоз в 2010 году (пролечен). Пищевая аллергия зарегистрирована с первого года жизни с отягощенностью по линии матери (поллиноз). Аденоиды II ст., аденоидит с трехлетнего возраста. Везикулы на верхней губе с 6 лет с рецидивами от 3 раз в год до 5 раз в 2011 году на фоне ОРВИ и ангины (без регистрации в истории развития). На первом году жизни в ф.122-у зарегистрирован афтозный стоматит 2 раза.

После проведения пробы Манту в школе 21.02.2012 установлена гиперергическая реакция на туберкулин. На момент осмотра жалобы на везикулярные высыпания (4 сгруппированные везикулы) на верхней губе. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз, ротовое дыхание. Пониженного питания (масса тела – 35 кг), сухость кожи и проявления atopического дерматита в естественных складках рук и на ягодицах. Пальпируются подчелюстные и шейные лимфоузлы с обеих сторон (до 1,0 см) эластической консистенции безболезненные. Гипертрофия небных миндалин II степени, гранулезный фарингит без гиперемии и отека. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберных дуг. Диурез адекватен. Стул регулярный, оформленный.

Обзорная рентгенография и томография органов грудной клетки от 02.03.2012г.: легочные поля без патологических теней. Корни тяжистые за счет сосудов. Размеры средостения и сердца не изменены.

В связи с гиперергической чувствительностью на пробу с препаратом «Диаскинтест» от 05.03.2012 – папула 20 мм (яркая, плотная) проведены: компьютерное обследование органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, не выявившие патологических изменений.

ОАК от 2.03.2012: эр. – $4,6 \times 10^{12}$ г/л, Нв -130 г/л, тромбоциты – $3,5 \times 10^9$ г/л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ г/л (норматив – н.гр. 4500 кл.), э. – 6%, п. – 1%, с. – 30%, лф. – 41%, м – 22%, СОЭ – 6 мм/ч. Абс. число нейтрофилов 1254 кл/мкл (норматив – н. гр. 1600 кл.). Абс. число лимфоцитов – 1558 (норматив - н.гр. 1680 кл.). Абс. число моноцитов – 836 кл/мкл (норматив – в.гр. 480 кл.). Лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, моноцитоз - лабораторные маркеры ВИН.

Биохимический анализ крови от 14.03.2012 – общ. белок – 84 г/л, альбумины – 64,2%, глобулины – 35,8%, серомукоид – 0,06, СРП – отр, билирубин общ. – 5,1, АлАТ/АсАТ – 0,2/0,4.

ОАМ от 2.03.2012 – светложелтая, 1025, белок – отр, сахар – отр, лейкоциты – 0-1, эритроциты – отр., эпителий плоский – 0-1.

ЭКГ от 2.03.2012 – синусовый ритм, ЧСС 66-89. Синусовая аритмия. Вертикальное положение ЭОС. ЭКГ в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов: без патологии.

ИФА: IgM 1:200, IgG к ВПГ 1:6400, ИА-28% (хр. ВПГИ реактивация); IgG ЦМВ IgM + IgG 1: 12800, ИА- 35% (хр. ЦМВИ, реактивация); IgM+, IgG к VCA ВЭБ – 186 ед. (хр. ВЭБ, реактивация).

ПЦР количественная (2.03.2012): соскоб слизистой щеки на ДНК ЦМВ - 200 000 копий /мл, в моче 100 000 копий /мл). Высокая вирусная нагрузка.

ПЦР количественная (2.03.2012): соскоб слизистой щеки на ДНК ВЭБ - 20 000 коп/мл. Средняя вирусная нагрузка.

Лечение: превентивная терапия - изониазид по 0,5, пиразинамид по 1,2 №90; поливитамины, гепатопротекторы, сорбенты. Переносимость хорошая.

С противовирусной и иммуномодулирующей целью назначен интерферон альфа-2b по 3 млн. МЕ 1 раз в день 5 дней, 1 млн. МЕ 2 раза в день 10 дней, затем по 2 раза в неделю 10 раз.

В течение 1 месяца рецидивов ВПГИ и ОРВИ не было. В ОАК - повышение лимфоцитов до 2000 кл/мл, нейтрофилов – до 1700 кл/мл.

ИФА: IgM-, IgG к ВПГ 1:1600 (снижение в 4 раза), ИА 62% (повышение в 2,2 раза, высокоавидные антитела - ремиссия); IgM-, IgG к ЦМВ 1:1600 (снижение в 6 раз), ИА 75% (повышение в 2 раза, высоко авидные антитела - ремиссия); IgM-, IgG к VCA ВЭБ – 93 ед. (снижение в 2 раза - ремиссия).

ПЦР количественная (23.06.2012): соскоб слизистой щеки на ДНК ЦМВ - 1 000 копий/мл, в моче 1000 копий/мл. Низкая вирусная нагрузка.

ПЦР качественная (23.06.2012): соскоб слизистой щеки на ДНК ВЭБ – отрицательный результат.

По окончании превентивного лечения (90 доз): 11.06.2012 проведены проба Манту - папула – 14 мм и проба с препаратом «Диаскинтест» - папула 9 мм, в связи, с чем продолжен курс превентивного лечения до 180 доз. После чего зарегистрировано снижение чувствительности на эти пробы, папула – 12 и папула – 4 мм, соответственно. Рекомендован повторный курс интерферона альфа-2b по прежней схеме.

При снятии с учета в марте 2013 года зарегистрировано снижение чувствительности на туберкулин и препарат «Диаскинтест», данных за локальные изменения в легких и лимфатических узлах не зарегистрировано. ПЦР количественная (23.06.2012): соскоб слизистой щеки на ДНК ЦМВ – отрицательный результат.

Данный пример демонстрирует важность своевременности взятия на диспансерный учет фтизиатра с превентивной химиотерапией подростка, инфицированного МБТ; значимость диагностики нарушения противоинфекционной защиты при ВПГИ и применения современных методов обследования на оппортунистические герпесвирусные инфекции, а также эффективность общепринятой, в широкой педиатрической практике,

терапии герпесвирусных инфекций и нарушения противоинфекционной защиты интерфероном альфа-2b.

3.3. Клинические маркеры синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков, больных туберкулезом легких

Опрос-анкетирование 62 подростков при госпитализации в ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» в 2011, 2012 гг. по поводу впервые выявленного туберкулеза легких (средний возраст $14,5 \pm 2,2$, объект 3) показал следующую частоту встречаемости клинических маркеров СНПЗ: хронические заболевания ЛОР-органов с рецидивами 1-3 раза в год - 61,3% (38/62); заболевания верхних дыхательных путей более 4 раз за последний год - 46,1% (28/62); повторные пневмонии - 25,8% (15/62), ВПГИ в виде кожной формы орофациальной локализации – 61,3% , из них с частыми рецидивами (более 3 раз в год) - $56,4 \pm 6,9\%$ (35/62). Кариозные зубы имелись у каждого второго больного подростка (50,0%), множественный кариес - 10,8%. 37,1% (23/62) респондентов отметили наличие хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта (табл.4).

Таблица 4

Частота встречаемости клинических маркеров СНПЗ
у подростков, больных туберкулезом легких,
по данным анкетирования (объект 3)

Клинические маркеры	Показатель (%) n=62	Ранг
Хроническая патология ЛОР-органов	$61,3 \pm 6,8$	1
Рецидивирующая инфекция ВПГ	$61,3 \pm 6,8$	1
С частыми рецидивами	$56,4 \pm 6,9$	
Кариес зубов	$50,0 \pm 6,9$	
Частые повторные ОРИ	$46,1 \pm 4,4$	1
Хроническая патология органов желудочно-кишечного тракта	$37,1 \pm 6,1$	1
Повторные пневмонии	$25,8 \pm 5,4$	1
Множественный кариес	$10,8 \pm 2,7$	2

У 41,9% (26/62) подростков имелись проявления аллергического синдрома в 76,9% случаев в виде кожной формы. Полученные данные опроса-анкетирования были зарегистрированы в историях болезни.

Из направлений на госпитализацию дополнительно удалось выявить наличие заболеваний мочевыделительной (17,7%, 11/62), сердечно-сосудистой (4,8%, 3/62) и нервной систем (3,2%, 2/62).

Таким образом, общий показатель нарушения противоинфекционной защиты у подростков, больных туберкулезом легких, составил 100% при сочетании 9 заболеваний бактериально-вирусной этиологии при уровне аллергического синдрома - 41,9%.

3.4. Сравнительный анализ маркеров и характеристика синдрома нарушения противоинфекционной защиты у подростков в группах риска и при туберкулезе легких

На основании полученных данных методом анонимного анкетирования (объект 1, подростки с низким риском заболевания туберкулезом), анализа первичной документации (объект 2, по обращаемости) и опроса-анкетирования (объект 3, подростки с туберкулезом легких) проведено наблюдательное описательно-аналитическое ретроспективное сравнительное исследование, результаты которого представлены в табл. 5.

I ранговое место среди наиболее значимых клинических маркеров СНПЗ у подростков во всех трех группах заняли хронические заболевания ЛОР-органов. Хроническая рецидивирующая ВПГИ является также лидирующим маркером с показателями, как по данным анонимного анкетирования, так и опроса-анкетирования, не имеющими различий. Данные по обращаемости в группе высокого риска в первичной медицинской документации с 7 лет не регистрировалась, т.к. диагноз ВПГИ у старших школьников требует прицельного активного выявления (рис.8).

Частота клинических маркеров СНПЗ у подростков
из групп риска заболевания туберкулезом (объект 1,2)
и больных туберкулезом легких (объект 3)

Клинические маркеры СНПЗ	Объект 1 n=134 (по данным анонимного анкетирования) %	Объект 2 n=25 (по данным обращаемости) %	Объект 3 n=62 (по данным опроса-анкетирования) %	p
Хроническая патология ЛОР-органов	88,1±2,8	44±10,1	61,3±6,2	p ¹⁻² 0,0001 p ¹⁻³ = 0,0001 p ²⁻³ 0,217
Рецидивирующая инфекция ВПГИ	67,2±4,1	? - не менее 16,0% (данные только до 7 лет)	61,3±6,2	p ¹⁻³ >0,05
Часто рецидивирующая	51,5±4,3		56,4±6,9	
Частые повторные ОРВИ	12,9±4,4	4,0±3,9	46,1±4,3	p ¹⁻² 0,05 p ¹⁻³ =0,0001 p ²⁻³ =0,0001
Хроническая патология органов ЖКТ	21,6±3,6	32,0±9,3 + глистная инвазия 16,0± 7,3	37,1±6,1	p ¹⁻² 0,384 p ¹⁻³ = 0,035 p ²⁻³ >0,05
Повторные пневмонии	12,7±2,9	20,0±8,0	25,8±5,4	p ¹⁻² 0,931 p ¹⁻³ = 0,038 p ²⁻³ 0,768
Кариес зубов	55,2±4,3	?	50±6,9	p ¹⁻³ >0,05
Множественный кариес	10,8±2,7		16,1±4,7	

Частые повторные ОРВИ достоверно чаще (в 3,6 раза) были отмечены больными туберкулезом легких, чем подростками из группы низкого риска. Показатель регистрации в первичной документации, по обращаемости, составил только 4% (против 12,9% и 46,1% в других группах). Учитывая известную низкую обращаемость в подростковом возрасте, такой показатель представляется недостоверным. Частота повторных пневмоний в группе высокого риска и при туберкулезе легких в 1,6 и в 2 раза, соответственно, достоверно больше, чем при низком риске. В этих же группах выше показатели заболеваний органов ЖКТ – 32% и 37,1% против 21,6% (p=0,038). Показатели кариеса зубов, выявленного у половины респондентов,

и не пролеченного (множественного кариеса), не отличаются. В историях развития данные о состоянии зубов не зарегистрированы.

Противоположная ситуация складывается при анализе показателя частоты второго наиболее распространенного иммунопатологического аллергического синдрома, который тщательно регистрируется в историях развития и достигает уровня у подростков из группы высокого риска, инфицированных МБТ, $64 \pm 9,6\%$ против $27,1 \pm 3,9\%$ ($p=0,0001$) в группе низкого риска и $41,9 \pm 6,1\%$ при туберкулезе легких ($p=0,04$). При анкетировании аллергический синдром при туберкулезе легких выявляется в 2 раза достоверно чаще, чем в группе низкого риска ($p=0,04$) (рис.8).

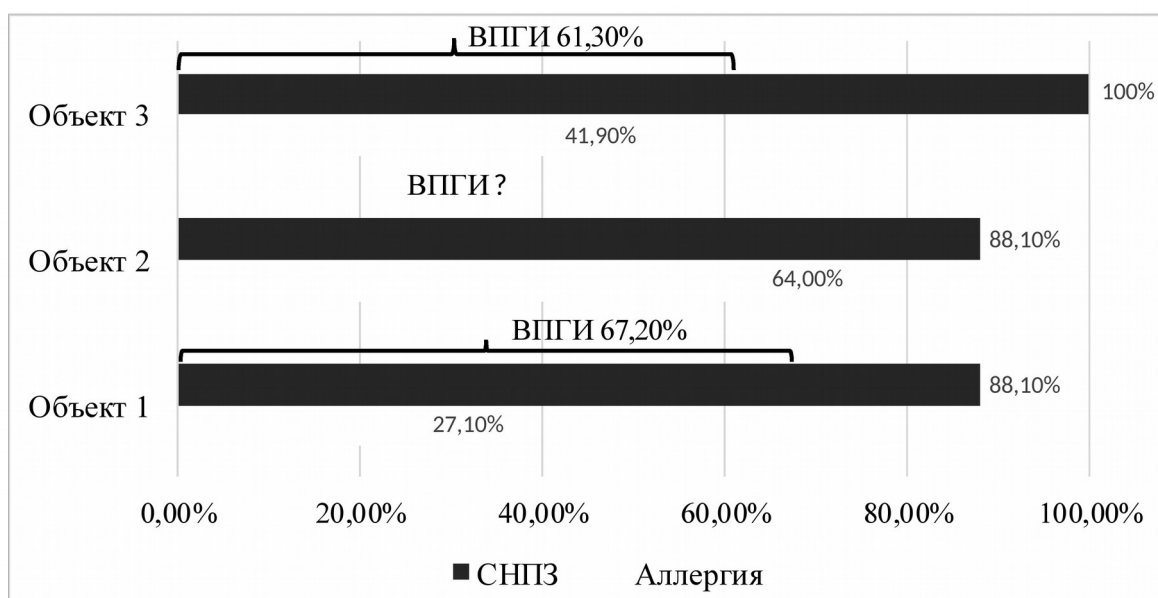


Рис. 8. Показатели СНПЗ, включая ВПГИ, в сочетании с аллергическим синдромом у подростков из групп риска заболевания туберкулезом и больных туберкулезом легких

Таким образом, данные сравнительного анализа позволяют охарактеризовать состояние противoinфекционной защиты у подростков из групп риска и больных туберкулезом легких как неудовлетворительное с наиболее негативными показателями при развитии заболевания. В группах низкого и высокого риска у $88,1\% - 88,0\%$ подростков были 6-8 клинических маркеров СНПЗ, при туберкулезе легких - 9 в 100% случаев. Сочетание двух иммунопатологических синдромов (СНПЗ и аллергического) имело место у

27,1%-64% в группах риска и у 41,9% заболевших. Наиболее значимыми являлись хроническая патология ЛОР-органов, рецидивирующая ВПГИ, частые повторные ОРВИ и пневмонии. Особое внимание следует обратить на хроническую патологию желудочно-кишечного тракта, доля которой двукратно выше у подростков, инфицированных микобактериями, и больных туберкулезом.

Высокий уровень нарушения противоинфекционной защиты у старших школьников несомненно требует коллективных и индивидуальных здоровьесберегающих мероприятий. Проведение анкетирования является важным клиническим приемом в решении задачи выявления клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты у подростков и может быть использовано в реальной педиатрической практике.

Неуклонный рост негативных показателей здоровья, по данным первичной медицинской документации, создает впечатление неэффективности лечебно-профилактических мероприятий в условиях детской поликлиники. Анализ педиатром здоровья ребенка в динамике имеет большое клиническое значение для своевременной диагностики и лечения заболеваний, формирующих СНПЗ, и своевременного направления к фтизиатру для профилактики реализации туберкулеза.

Анкетирование подростка и анализ здоровья ребенка в динамике – пути оптимизации диагностики СНПЗ.

Нарушение противоинфекционной защиты у всех подростков с туберкулезом легких в многофакторных сочетаниях, особенно с хронической рецидивирующей ВПГИ, требует включения в комплексную химиотерапию иммуностропного препарата широкого спектра действия.

ГЛАВА IV. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ.

4.1. Клиническая картина туберкулеза легких у подростков

Преобладающей формой легочного туберкулеза являлась инфильтративная – 85,5% (53/62), из них осложненная экссудативным плевритом в 3 случаях (4,8%) и в сочетании с поражением глаз (1,6%), очаговая – 8/62 (12,9%). У одного подростка был диагностирован диссеминированный туберкулез (рис. 9).

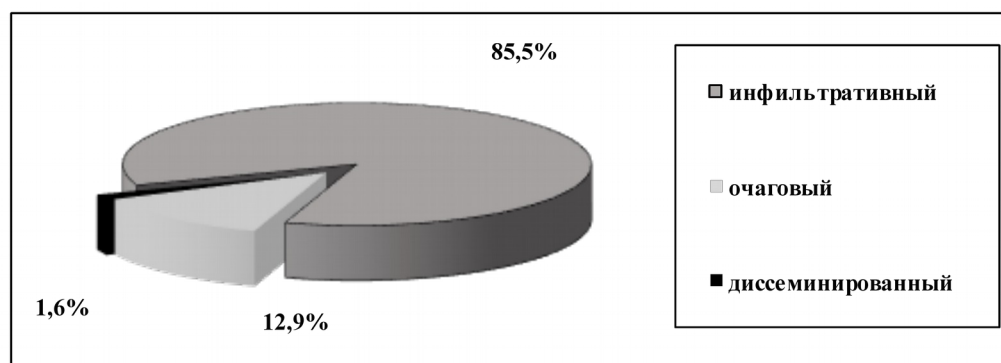


Рис. 9. Распределение больных туберкулезом по клиническим формам

Наиболее часто туберкулез у подростков выявлялся при проведении профилактических осмотров – 69,4% (43/62) с флюорографией – 62,9% (39/62). Туберкулинодиагностика составила только 6,5% (4/62) ($p < 0,05$). При обследовании по контакту с больным туберкулезом выявлено 19,4% подростков (12/62). При обращении к педиатру по поводу ухудшения здоровья удалось выявить туберкулез в 9,7% случаев (6/62); при обращении к фтизиатру – только у одного пациента (1,6%) (табл. 6).

Изучение эпидемиологического анамнеза показало, что в контакте с взрослым, больным активной формой туберкулеза легких, находились 32 (51,6%) подростка, при этом профилактическое лечение по поводу контакта получила лишь половина пациентов (16/32). Чаще всего регистрировался семейный контакт – 87,5% (28/32).

Таблица 6

Пути выявления туберкулеза легких у подростков

Способ выявления	Всего (n=62)	
	абс.	%
Профилактическая флюорография	39	62,9
Выявление по результатам туберкулиновых проб	4	6,5
Активное обращение к врачу	7	11,3
Обследование по контакту	12	19,3
Всего	62	100

Острое начало туберкулеза наблюдалось лишь в 6,4% случаев (4/62). Достоверно преобладало ($p=0,000$) как постепенное появление симптомов заболевания – 56,5% (35/62), так и бессимптомное начало - 37,1% (23/62), которое диагностировано только при детальном изучении анамнеза, симптомов и жалоб при профосмотре.

При поступлении в стационар каждый третий подросток (30,6%) жалоб не предъявлял; жалобы интоксикационного характера были у 25,8% (16/62) подростков, респираторного - у 8,1% (5/62). Сочетание интоксикационных и респираторных жалоб отмечалось в 35,5% случаев (22/62) ($p>0,05$) (рис.10).

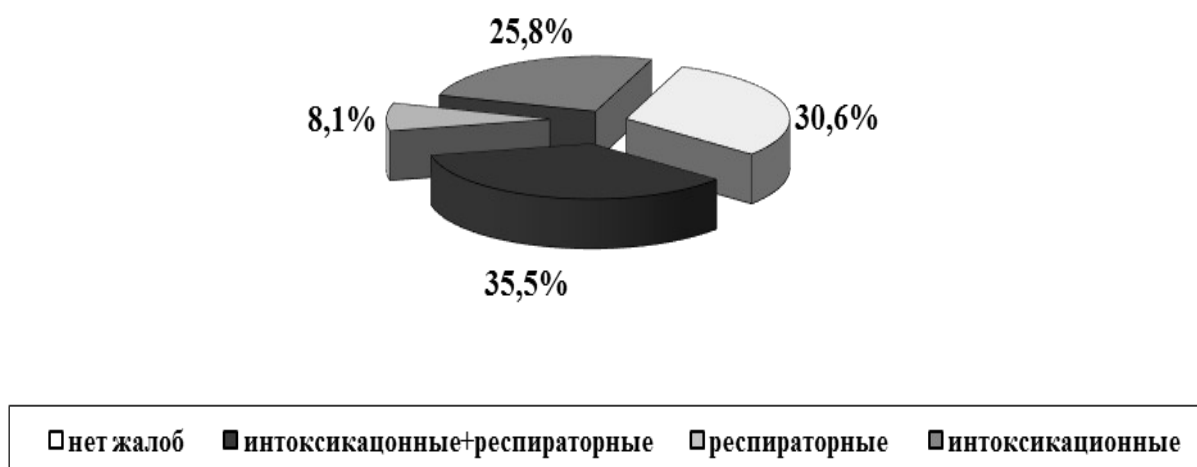


Рис. 10. Структура жалоб у подростков, больных туберкулезом легких, при поступлении в стационар (%)

Характеристика жалоб и их распространенность у подростков представлена в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика жалоб у подростков при поступлении в стационар

Характер жалоб	Частота встречаемости	
	абс.	%
Респираторные		
Кашель: - с мокротой	7	11,3
- без мокроты	10	16,1
Одышка: - при нагрузке	2	3,2
- в покое	1	1,6
Боль в грудной клетке	6	9,7
Интоксикационные		
Температура: - субфебрильная	7	11,3
- фебрильная	1	1,6
Потливость: - при нагрузке	6	9,7
- ночью	4	6,4
- постоянно	4	6,4
Слабость	15	24,2
Потеря массы тела	5	8,1
Сочетание жалоб	22	35,5

Таким образом, респираторные жалобы включали в себя: сухой кашель (16,1%) и с мокротой (11,3%); боли в грудной клетке (9,7%); одышку при нагрузке (3,2%) и в покое, обусловленную сопутствующей бронхиальной астмой (1,6%); симптомы интоксикации: общую слабость (24,2%); субфебрильную (11,3%) и фебрильную (1,6%) температуру; повышенную потливость при нагрузке (9,7%), ночью (6,4%) или постоянно (6,4%).

При объективном обследовании подростков в момент поступления были выявлены следующие симптомы интоксикации: бледность кожных покровов – 24,2% (15/62); увеличение периферических лимфатических узлов наблюдалось в 22,6% случаев (14/62); снижение тургора кожи – 4,8% (3/62).

Жесткое дыхание выслушивалось у 21,0% подростков (13/62), сухие хрипы – у 6,5% (4/62), влажные хрипы – у 4,8% (3/62).

Аритмия, являющаяся проявлением нарушений вегетативной нервной системы на фоне интоксикационного синдрома, определялась у половины больных 50% (31/62). Тахи - и брадикардия, систолический шум на верхушке, не обусловленный органической патологией сердца, встречались по одному случаю (1,6%).

Особенности рентгенологических данных (объем поражения легких) при поступлении в стационар представлены в табл. 8 и 9.

Таблица 8

Локализация рентгенологических изменений при туберкулезе легких
у подростков

Локализация	Всего (N=62)	
	абс.	%
Односторонний процесс	52	83,9
Сторона поражения: - правая	31	50,0
- левая	21	33,9
Двусторонний процесс	10	16,1
Всего	62	100

Таблица 9

Распространенность рентгенологических изменений при туберкулезе легких у подростков

Показатель	Всего (N=62)		
	абс.	%	ранг
Один сегмент	10	16,1	2
Два сегмента	32	51,6	1
Три сегмента	4	6,5	2
Доля	8	12,9	2
Две доли	8	12,9	2
Всего	62		

При рентгенологическом обследовании подростков выявлена достоверно чаще односторонняя локализация у подавляющего большинства 83,9% (52/62, $p=0,000$). Далее по частоте встречаемости отмечается поражение только одного сегмента – 16,1% (10/62) и одной доли легкого –

12,9% (8/52). Признаков увеличения внутригрудных лимфатических узлов не наблюдалось.

Наличие деструкции легочной ткани выявлено у 30,6% подростков (19/62). Благодаря своевременному выявлению отмечались единичные полости распада малых и средних размеров в 24,2% (15/62) и в 6,5% (4/62) случаев соответственно. При деструктивных формах достоверно чаще ($p=0,044$) имели место распространенные процессы с поражением двух долей. Бактериовыделение было установлено у 8 подростков (12,9%) преимущественно бактериологическим методом 75%, бактериоскопическим – 37,5%. Устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) зарегистрирована у 5 (62,5%) больных (табл. 10).

Таблица 10

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у подростков

Виды устойчивости	Всего (n=6)	
	абс.	%
Лекарственная чувствительность	1	16,7
Монорезистентность	2	33,3
Полирезистентность	1	16,7
Множественная	2	33,3

В 2 случаях отмечалась моноустойчивость - к изониазиду (H) или стрептомицину (S), в 2-х - множественная лекарственная устойчивость МБТ к H, рифампицину (R), этамбутолу (E), канамицину (K), Паск (Pas) и H, R, E и этионамиду (Ea). В одном случае имела место устойчивость к двум ПТП – R и S. Зависимости ЛУ МБТ к ПТП от наличия деструкции легочной ткани не получено.

Самой распространенной формой является инфильтративный туберкулез легких (85,5%) с односторонней локализацией с вовлечением в патологический процесс двух сегментов верхней доли (51,6%). Единичные полости распада регистрируются в трети случаев, преимущественно малых размеров при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у

83,3% больных. Наличие деструкции легочной ткани выявлено у 30,6% подростков.

Основным методом выявления туберкулеза у подростков, по-прежнему, являются профилактические осмотры (69,4%) с флюорографией (62,9%). Туберкулинодиагностика составила только 6,4%. При обследовании по контакту с больным туберкулезом, чаще семейному, выявлено 19,3% подростков. Учитывая постепенное (56,5%) и бессимптомное (37,1%) начало туберкулезного процесса у подавляющего большинства подростков с отсутствием жалоб у трети пациентов, а у остальных с жалобами, имитирующими респираторную инфекцию (35,5%), первичная педиатрическая диагностика затруднительна (11,3%) и требует оценки всех факторов риска. Недостаточная врачебная настороженность в диагностике нарушения противoinфекционной защиты у подростков как риске туберкулеза проявилось и в отсутствии профилактического лечения по поводу контакта у половины пациентов.

4.2. Данные лабораторных исследований

Картина периферической крови у подростков, больных туберкулезом легких, при поступлении в стационар представлена в табл. 11.

Только у одного подростка показатели периферической крови находились в пределах возрастной нормы (1,6%). Одинаково часто отмечались как лейкоцитоз, так и лейкопения – 21,0% и 21,0% случаев, соответственно. Лейкоцитоз носил нейтрофильный характер. Достоверное увеличение ($p=0,000$) числа нейтрофилов по сравнению с возрастной нормой имело место в 67,7% (42/62) случаев со средним значением показателя - $4147 \pm 330,2^6$ /л. Лейкопения носила лимфоцитарный характер со снижением показателя по сравнению с возрастной нормой в 54,8% случаев. Моноцитоз

имел место у 74,2% больных с достоверным увеличением показателя по сравнению с возрастной нормой ($p=0,000$). Отмечался высокий уровень эозинофилов у 11,3% больных (7/62).

Таблица 11

Показатели периферической крови и девиации относительно возрастного норматива у подростков, больных туберкулезом легких, при поступлении в стационар

Показатели	Больные туберкулезом легких (абс.) N=62 M±m	Нормативные значения (абс)	Ниже нижней границы n (%)	В пределах нормы n (%)	Выше верхней границы n (%)
Лейкоциты $\times 10^6/\text{л}$	6661,5±361	4900-7800	13(21,0)	36(58,0)	13(21,0)
Эозинофилы $\times 10^6/\text{л}$	169±21,7	80-360	16(25,8)	39(62,9)	7(11,3)
Нейтрофилы $\times 10^6/\text{л}$	4147±330,2	2000-3270	9(14,6)	11(17,7)	42(67,7)
Лимфоциты $\times 10^6/\text{л}$	1942,7±84,1	1880-3776	34(54,8)	28(45,2)	-
Моноциты $\times 10^6/\text{л}$	379±28,5	80-240	-	16(25,8)	46(74,2)
СОЭ мм/час	11,9±1,7	Мальчики 0-12 Девочки 0-15	-	48(77,4)	14(22,6)
ЛИИ	0,8±0,1	0,3-1,5	15(24,2)	43(69,4)	4(6,4)

Изучение ЛИИ у подростков при поступлении показало отклонение от нормы у 30,6% (19/62): ниже нормы ($0,15\pm 0,01$) – 24,2% (15/62), выше нормы ($3,9\pm 1,3$) – 6,4% (4/62).

Таким образом, отклонения показателей лейкоцитарной формулы периферической крови были у 98,4% больных подростков (61/62), преимущественно, нейтрофилез, моноцитоз, лимфоцитопения; изменения ЛИИ и повышение СОЭ в каждом четвертом случае.

Лимфоцитопения, являющаяся лабораторным подтверждением нарушения противoinфекционной защиты и ВИН, имела место у 54,8%

(34/62) пациентов, сочетаясь у большинства подростков (89,5% случаев) с наиболее значимыми клиническими маркерами: хроническая патология ЛОР-органов и ВПГИ.

Изменения в сыворотке крови также выявлены у подавляющего большинства пациентов (95,2%, 59/62) в виде нарушения белкового обмена (диспротеинемия за счет увеличения глобулинов – 83,9%, 52/62). Активность воспалительных изменений подтверждалась также повышением С-реактивного протеина у 30,6% (19/62) и фибриногена – у 29,03% (18/62) подростков.

Результатом I скринингового исследования сывороток крови пациентов ИФА в отношении оппортунистических инфекций герпесвирусной группы было следующее: серопозитивность IgG к ВПГ - 91,9±3,7% (57/62), к ЦМВ 95,2±2,7% (59/62), к ВЭБ - 100%; высокие титры IgG (более 1:600) к ВПГ - 90,3±4,1% (56/62), к ЦМВ - 93,5±3,1% (58/62) с высокими значениями ИА (более 60%) - свидетельство серологической активации при отсутствии в момент обследования клинических проявлений. IgG ВЭБ были низкими в 100% исследований - свидетельство анамнестического иммунитета.

Доля высоких титров IgG анти-ВПГ и анти-ЦМВ у больных туберкулезом достоверно отличалась от таковой у здоровых подростков того же возраста ($p < 0,05$), установленной при многоцентровом популяционном исследовании в ПК в 2004 году: при серопозитивности к ВПГ 80,7% - с высокими титрами 34,3%; при серопозитивности к ЦМВ 58,1% - с высокими титрами 6,5% [72]. Было установлено также, что между высотой титров антител и распространенностью рецидивирующего течения существует прямая сильная корреляционная связь ($r=0,93$, $p=0,05$). Высокий уровень специфических антител против ВПГ в 2,7 раза чаще встречается в подростковом возрасте ($p=0,02$) и в 4,6 раза чаще у больных ($p=0,001$) [28]. И действительно, у 38 подростков с клиническими проявлениями хронической ВПГИ (61,3%), из которых у 32 (51,6%) имел место часто рецидивирующий (более 3 раз в год) на фоне туберкулеза инфекционный процесс, IgG были в

высоких титрах. Несмотря на отсутствие статистически установленной зависимости уровня антителогенеза против ВПГ от формы и распространенности туберкулезного процесса (А.А. Шурыгин, 2011) [1125], у большинства подростков с деструкцией легочной ткани (10/16) титры IgG к ВПГ были более 1:12800 (рис).

Серонегативными к ВПГ (не инфицированными или не иммунокомпетентными) оставались только 8,1% (5/62) обследованных, без клинических проявлений ВПГИ (рис. 11).



Рис. 11. Характеристика инфекции простого герпеса у подростков, больных туберкулезом легких

Что касается ЦМВИ, то доля не инфицированных подростков, больных туберкулезом легких, составила только 6,5% (4/62), что значительно меньше показателя, полученного при проведении популяционных исследований в ПК в 2004 году: 41,9% ($p < 0,05$). Учитывая невозможность клинической диагностики ЦМВИ, протекающей под различными «масками», характер ее рецидивирования требует дальнейшего специального исследования. Типичных проявлений ВЭБ-инфекции не наблюдалось.

Что касается интерферонового статуса, то показатели уровня ИФН-альфа у пациентов в подавляющем большинстве случаев (71%, 44/62) были на самом низком уровне, а у 29,0% (18/62) – нулевые. Доля показателей ИФН-гамма ниже нормы составила 48,4% (30/62), нулевых – 51,6% (32/62). Выявленная гипофункция интерфероногенеза вплоть до отсутствия выработки лимфоцитарного («позднего») интерферона более чем у половины госпитализированных подростков с развернутой клинической картиной туберкулезной инфекции является одним из самых значимых лабораторных маркеров СНПЗ и ВИН. Антитела к ИНФ-а выявлены не были.

Таким образом, у подростков, больных туберкулезом легких, были установлены показатели пяти лабораторных маркеров СНПЗ: лимфоцитопения - 54,8% (при хронической патологии ЛОР-органов и ВПГИ - в 89,5% случаев); серологическая активация ВПГИ и ЦМВИ – 95,2% и 90,3%, соответственно; гипофункция интерфероногенеза вплоть до отсутствия выработки: ИНФ-альфа (71% и 29%, соответственно), ИНФ-гамма (48,4% и 51,6%, соответственно).

Полученные данные о серологической активации ВПГИ у 90,3% и ЦМВИ у 93,5% пациентов с частотой кожных проявлений простого герпеса у 61,3% (с частыми рецидивами в 51,6% случаев) расширили представления о характере нарушения противoinфекционной защиты у больных подростков и состоянии оппортунистических герпесвирусных инфекций при туберкулезе

легких.

4.3. Туберкулино- и иммунодиагностика у подростков, больных туберкулезом легких

Туберкулинодиагностика как диагностический тест для определения специфической сенсibilизации организма к микобактериям туберкулеза использовалась в соответствии с приказом МЗ РФ №109 [111].

При оценке туберкулиновой чувствительности с помощью пробы Манту было получено преобладание нормергической реакции – 67,7% (42/62) ($p=0,000$); гиперергическая реакция составила 30,7% (19/62), сомнительная – 1,6% (1/62). Отрицательных результатов не было (рис.12).

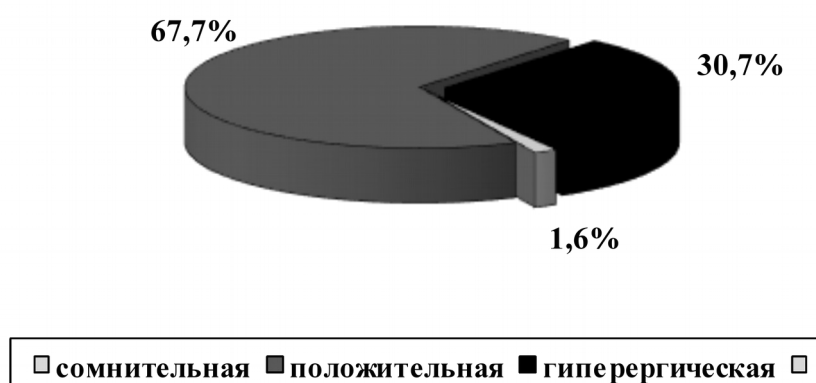


Рис. 12. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у подростков с впервые установленным туберкулезом легких при поступлении в стационар (%)

Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции была проведена 31 подростку (50,0%), так как начала использоваться только с 2009 года: отрицательная реакция наблюдалась лишь в одном случае ($3,2\pm 3,2\%$) при диссеминированном туберкулезе легких, сомнительная – $9,7\pm 5,4\%$ случаев (3/31), положительная – $35,5\pm 8,6\%$ (11/31), гиперергическая – $51,6\pm 9,0\%$ (16/31) (табл. 12).

Таблица 12

Данные результатов пробы Манту и пробы с препаратом «Диаскинтест» при различных формах впервые установленного туберкулеза у подростков

Проба Манту	n=31 (50%)	«Диаскинтест»	n=31 (50%)	Форма легочного туберкулеза (n)
Сомнительная	1 (3,2%)	Положительный	1 (3,2%)	Инфильтративный
Положительная	20 (64,5%)	Гиперергический	9 (29,0%)	Инфильтративный(8) Очаговый (1)
		Положительный	7 (22,6%)	Инфильтративный(5) Очаговый (2)
		Сомнительный	3 (9,7%)	Очаговый(2) Инфильтративный(1)
		Отрицательный	1 (3,2%)	Диссеминированный
Гиперергическая	10 (32,3%)	Гиперергический	7 (22,6%)	Инфильтративный(6) Очаговый (1)
		Положительный	3 (9,7%)	Инфильтративный(2) Очаговый (1)

Результаты пробы с препаратом «Диаскинтест» при положительной пробе Манту представлены на рис. 13.

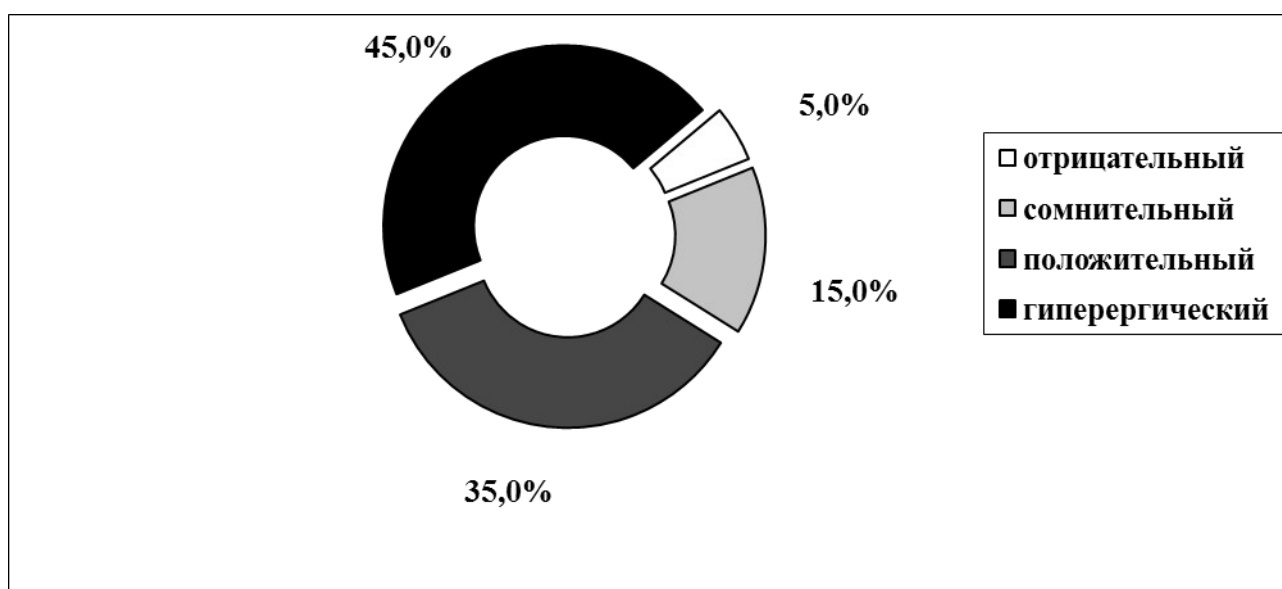


Рис. 13. Результаты пробы с препаратом «Диаскинтест» при положительной пробе Манту (%)

При оценке результатов пробы с ДСТ у больных с инфильтративным туберкулезом легких реакции установлены в 60,9% (14/23) случаев, у больных очаговым туберкулезом – реже, в 28,6% (2/7).

Сравнительный анализ чувствительности к туберкулину и «Диаскинтесту», показал, что положительная реакция на туберкулин встречалась значительно чаще (67,7%), чем на препарат «Диаскинтест» (35,5%, $p=0,006$). Гиперергические же реакции на препарат «Диаскинтест» имели обратно пропорциональную тенденцию ($p=0,08$).

Таким образом, среди подростков, больных туберкулезом легких чаще регистрируется нормергическая реакция на туберкулин (проба Манту) – 67,7% и гиперергическая реакция на пробу с препаратом «Диаскинтест» – 51,6%.

4.4. Функциональное обследование подростков, больных туберкулезом легких

Функциональные методы исследования позволяют выявить ранние доклинические нарушения функции дыхания и кровообращения у больных туберкулезом.

В результате проведения электрокардиографического обследования подростков, больных туберкулезом легких, изменения, обусловленные туберкулезной интоксикацией с развитием параспецифических токсико-аллергических реакций, были выявлены в 66,1% случаев (41/62): синусовая аритмия – 46,8% (29/62); нарушение проводимости в виде неполной блокады ПНПГ – 12,9% (8/62); гипертрофия правых отделов сердца и электролитные нарушения - 4,8% (3/62) и 1,6% (1/62), соответственно (табл.13).

При исследовании функции внешнего дыхания нарушение вентиляционной функции легких при отсутствии дыхательной недостаточности имело место в 16,1% случаев (10/62) (табл. 14).

Данные электрокардиографического исследования у подростков, больных туберкулезом легких, при поступлении в стационар

Показатель	Всего (n=62)		
	абс.	%	ранг
Нарушение ритма (синусовая аритмия)	29	46,8±6,9	1
Нарушение проводимости: неполная блокада ПНПГ	8	12,9±4,7	2
Гипертрофия правых отделов сердца	3	4,8±3,2	2
Другое	1	1,6±1,9	2
Нет изменений	21	32,7±6,5	

Таблица 14

Состояние функции внешнего дыхания у подростков при поступлении в стационар

Показатель	Всего(n=62)	
	абс.	%
ФВД в пределах нормы	52	83,9±6,4
Рестриктивные нарушения	6	9,7±4,5
Смешанный тип изменений	3	4,8±3,0
Обструктивные нарушения	1	1,6±1,6

У большинства подростков (83,9%, 52/62) были нормальные значения ФВД. Зависимости изменений функции легких от объема поражения не получено в силу больших резервных и компенсаторных возможностей внешнего дыхания у подростков.

Фибробронхоскопическое исследование при поступлении было проведено 42 из 62 госпитализированных (табл. 15).

Изменения трахеобронхиального дерева неспецифического характера были выявлены у 20/42 больных подростков (46,7%).

**Характер изменений ТБД выявленных у подростков
при поступлении в стационар**

Показатель	Всего (n=42)	
	абс.	%
Нет отклонений	22	52,4±7,7
Катаральный эндобронхит I ст.	17	40,4±7,5
Катаральный эндобронхит II ст.	3	7,2±2,9

4.5. Психосоциальный портрет подростка с впервые установленным туберкулезом легких

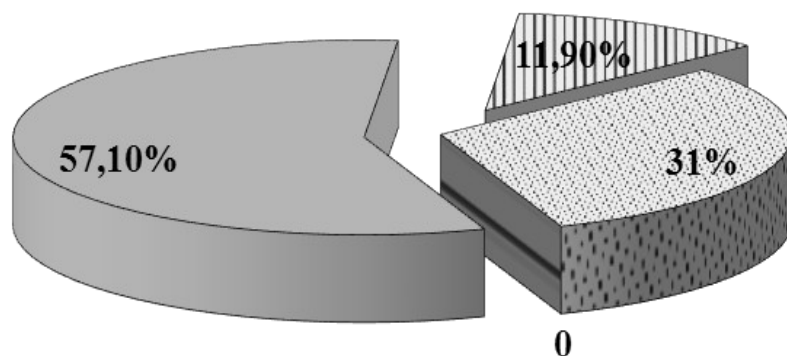
Для оценки психоэмоционального состояния подростка, больного туберкулезом легких, при поступлении в стационар проведен добровольный опрос-анкетирование 47 из 62 пациентов (средний возраст 16,0±0,9 года) с оценкой по шкале CES-D. Девочек было 30 человек (63,8%), мальчиков - 17 (31,2%).

Было установлено, что признаки депрессии имелись у 38,3%: легкая степень - у 14 (29,8%), средней тяжести и тяжелая - у 1(2,1%) и 3 (6,4%), соответственно отмечались у девочек. Большинство больных подростков не испытывали психоэмоционального напряжения (61,7%, 29/47), что исключало у них влияния данного фактора на течение болезни (рис.14).



Рис.14. Уровень психоэмоционального напряжения подростков, больных туберкулезом легких, при поступлении в стационар (%)

В анкетировании для определения социального портрета приняли участие 42 пациента из 62, (средний возраст $15,9 \pm 0,9$ года). Девочки – 22 человека (52,4%), мальчики – 20 (47,6%). Все были учащимися: в школе – 73,8% (31/42) и в средних специальных учебных учреждениях - 26,2% (11/42). В полной семье проживали 57,1% (24/42) респондентов, в неполной - 42,9% (18/42); с братьями и сестрами - в половине случаев (50%). Чаще всего пациенты жили в благоустроенных квартирах (57,1%, 24/42, $p=0,023$), реже в частном неблагоустроенном доме – 31% (13/42) и в общежитии или коммунальной квартире – 11,9% (5/42) (рис.15).



■ благоустроенная квартира ▨ общежитие, коммунальная квартира ▣ частный дом

Рис.15. Жилищные условия подростков, больных туберкулезом легких

Материальный уровень семьи как «достаточный» определили большинство (76,2%) (32/42) респондентов, как «высокий» - 4,8% (2/42); 19% (8/42) отметили «низкий» уровень доходов (рис.16).

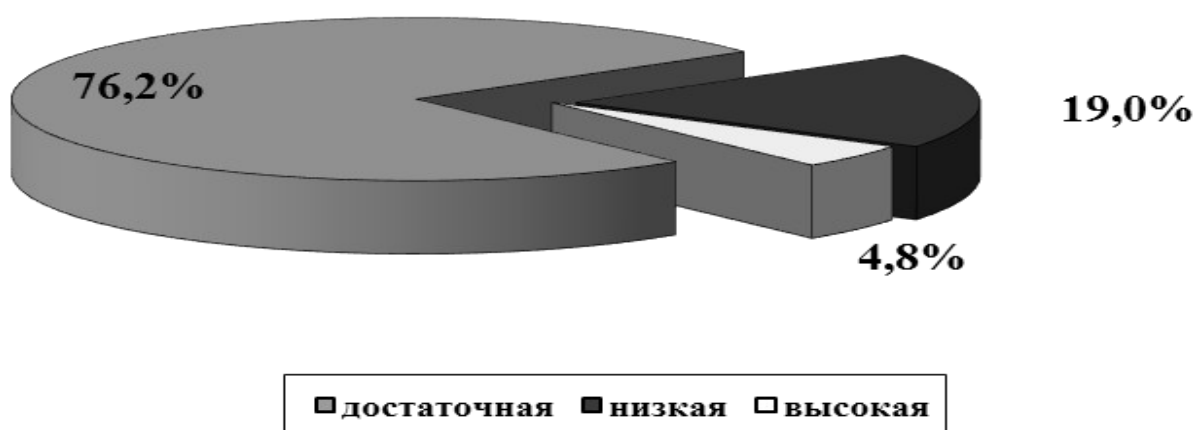


Рис. 16. Материальная обеспеченность семьи подростков, больных туберкулезом легких (%)

Вредные привычки отметили 50% подростков, из которых 85,7% (18/21) были курильщиками с никотиновой зависимостью до половины пачки в день, а трое неоднократно принимали алкоголь и курили (рис.17). В семьях большинства подростков 80,9% (17/21) с вредными привычками данная проблема обсуждалась и подвергалась осуждению.

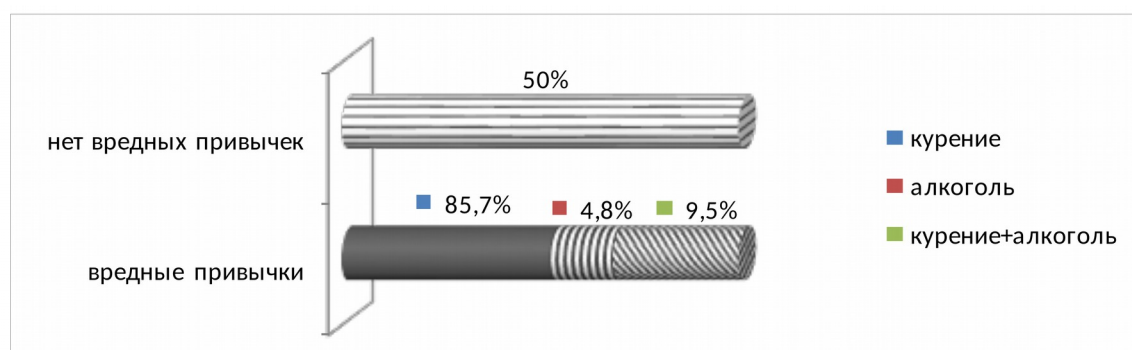


Рис. 17. Наличие вредных привычек у подростков, больных туберкулезом легких (%)

Независимо от материальной обеспеченности семьи 95,2% (40/42) были довольны качеством питания; 80% отметили регулярность приема пищи (32/40). Только два человека питались неполноценно (2/42).

Информацию о состоянии своего здоровья и необходимости его сохранения подростки получали, в основном, из бесед с врачом - 80,9% (34/42). Беседы с родителями и воздействие средств массовой информации

оказались на втором месте: 35,7% (15/42) и 33,4% (14/42), соответственно; на третьем месте – чтение книг и беседы с учителями в школе: 14,3% (6/42) и 11,9% (5/42). Только 47,6% (20/42) пациентов были хорошо информированы и знали о своей болезни. Плохо то, что 65% из них (13/20) пугал диагноз туберкулеза и они испытывали чувство стыда перед окружающими, считая себя опасным, «заразным» для других людей (7/20). 11 из 42 больных подростков, несмотря на информированность, сомневались в диагнозе. «Анозогнозия» (отрицание болезни) наблюдалась у 26,2% (11/42) подростков, что было связано с бессимптомным течением болезни.

Важным фактором в успешном лечении любого заболевания являются доверительные отношения между пациентом и врачом. Было установлено, что 78,6% (33/42) доверяют своему лечащему врачу и выполняют рекомендации. Полученный суммарный показатель выполнения назначенных рекомендаций - 90,5% (38/42) свидетельствует о том, что пятеро «недоверчивых» больных также выполняли врачебные предписания. Оставшиеся недобросовестные пациенты (9,5%) сформировали группу риска низкой эффективности терапии (рис.18).

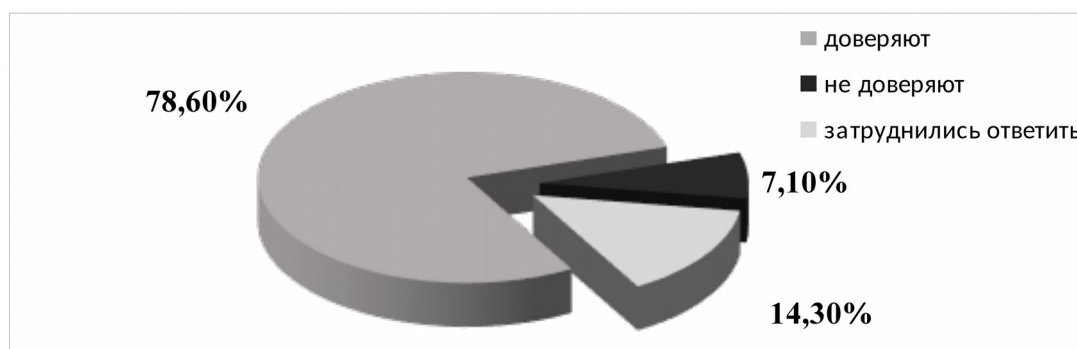


Рис.18. Доверие подростков, больных туберкулезом легких, лечащему врачу

Большинство респондентов (90,5%, 38/42) считают возможным и надеются на излечение от туберкулеза. Не рассчитывают вылечиться от него 7,1% (3/42) и лишь один человек затруднился ответить (2,4%). Имеют цель в

жизни 80,9% (34/42); планируют продолжать обучение после лечения 92,8% (39/42).

В результате исследования установлено, что психическая нестабильность на основании развития депрессии при госпитализации имела место более, чем у трети (38,3%) подростков, больных туберкулезом легких. При этом каждый второй пациент-подросток фтизиатрического стационара имеет никотиновую зависимость

Негативные показатели социального статуса, по результатам анкетирования, представлены в табл. 17.

Таблица 17

Негативные социальные показатели характеристики подростков, больных туберкулезом легких

Показатель	Частота встречаемости n=42	
	абс.	%
Неполная семья	18	42,9
Отсутствие благоустроенного жилья	18	42,9
Низкий уровень доходов	8	19
Вредные привычки	21	50
Нерегулярное питание	2	4,8

Все это говорит о необходимости усиления пропаганды здорового образа жизни семьи, начиная с раннего возраста ребенка, об увеличении роли педагогов образовательных учреждений. Отсутствие благоустроенного жилья почти в половине случаев и воспитание в неполной семье, низкий материальный уровень в 19% не способствуют формированию полноценного здоровья с высоким уровнем резистентности, а значит, провоцируют нарушение противомикробной защиты. Важнейшее значение здесь имеют адекватные социальные мероприятия в отношении материального благосостояния больных подростков. Единственным относительно

управляемым фактором для фтизиатра и педиатра является табакокурение пациента. Здесь необходимо использовать все современные методы устранения вредной привычки.

Клинический пример 2.

Больная В., 15 лет (1996 г.р.) поступила в стационар ГБУЗ ПК ПКД «Фтизиопульмонология» 29.08.2011г. с предварительным диагнозом «Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения». Изменения в легких выявлены при прохождении плановой флюорографии 11.05.2011г. Установлен семейный контакт с больным туберкулезом отцом с раннего детства. Отец умер в 2003 году от туберкулеза, когда ребенку было 7 лет. Данных о превентивной терапии нет. Мать умерла от алкоголизма в 1998г, больная проживает в опекунской семье с 2003 г. в благоустроенном частном доме вместе с двумя взрослыми и братом трех лет. Питается регулярно.

Анализ формы 112/у показал, что девочка родилась в срок 40 недель от 4 беременности, 3 родов с массой тела 2650г. с задержкой внутриутробного развития, что является фактором высокого риска СНПЗ. Вакцинация БЦЖ в роддоме. К 1 году сформировался рубчик 4 мм. Грудное вскармливание – до 1 года. Частые ОРВИ (более 4 раз), начиная с первого года жизни. С двухлетнего возраста - эпизоды рецидивирующего бронхита. В 2 года поставлен диагноз: хронический аденоидит. До трехлетнего возраста наблюдалась аллергическая реакция на цитрусовые в виде кожной сыпи. В 2 года 9 месяцев зарегистрирован диагноз: рецидивирующий обструктивный бронхит. В последние 2 года (14-15 лет) болела ОРВИ 6-7 раз в год, к врачу обращалась редко. В 2011 году - рецидивирующий бронхит без обструкции, 3 эпизода.

При поступлении в стационар предъявляла жалобы на редкий малопродуктивный кашель, утомляемость. С помощью опроса-анкетирования выявлена хроническая ВПГ-инфекция, лабиальная форма, с рецидивированием 2-3 раза в год с 5 лет. Последний рецидив 1 месяц назад.

При объективном осмотре отмечалась незначительная бледность кожных покровов. Подчелюстные лимфатические узлы, задне-шейные и боковые увеличены до 1,0 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Увеличения других групп не обнаружено. Определяется гипертрофия небных миндалин II степени, единичные гнойные образования с обеих сторон, спаянность с дужками и гранулезный фарингит без гиперемии и отека. Частота сердечных сокращений 74 в 1 мин., артериальное давление 110/70 мм. рт. ст. Аускультативно: тоны сердца ритмичные, шумы отсутствуют; дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Диурез 6 раз в день. Мочится обильно.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 14.05.2011г. в проекции верхней доли правого легкого затемнение неправильной формы неоднородной структуры за счет интенсивных включений (кальций) без четких контуров, связанное с плеврой. Междолевая плевра справа подчеркнута, смещена кверху. Корни не расширены (рис. 20).

При фибробронхоскопии изменений со стороны трахеобронхиального дерева не выявлено. По данным пневмотахометрии показатели функции внешнего дыхания в норме, ЖЕЛ – 94%.

При исследовании мокроты бактериоскопическим и бактериологическим методами микобактерии туберкулеза не обнаружены.

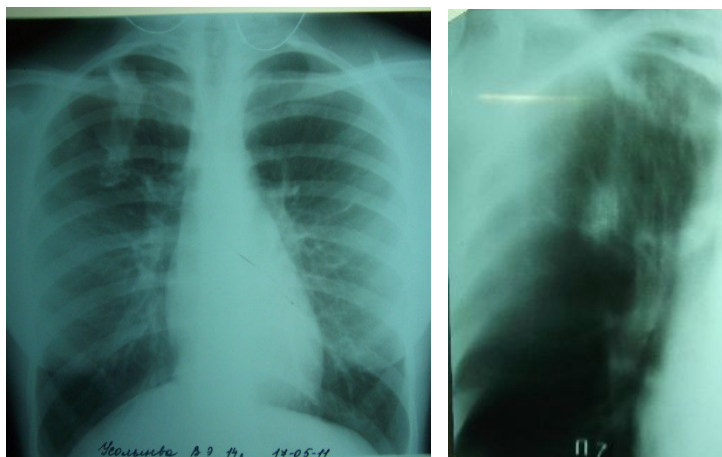


Рис. 19. Обзорная рентгенограмма и томограмма (6 см) больной В. при поступлении

Реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л – положительная – папула 11мм, проба с препаратом «Диаскинтест» - гиперергическая - папула 21мм. Динамика пробы Манту: 1997г. - папула 6мм, 1998г. – папула 8мм, 1999г. – папула 5мм, 2000г. – папула 2мм, 2001г. – ук. р-я., 2002г. – папула 7 мм, 2002 – папула 10мм, 2003г. – папула 14мм, 2004г. – папула 8 мм, 2006г. – гиперемия, 2007г. – папула 9мм, 2008г. – папула 8мм, 2009г. – папула 10мм.

Картина периферической крови при поступлении: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 144 г/л; лейкоцитоз – $9,0 \times 10^9/л$ нейтрофильного характера со сдвигом формулы влево: повышение количества палочкоядерных нейтрофилов – 5% (450кл/мкл), сегментоядерных нейтрофилов – 72% (6480/кл/мкл), лимфоцитопения – 19% (1710 кл/мкл), моноциты и эозинофилы в пределах возрастной нормы – по 2%. ЛИИ – 0,97.

Возрастные нормы клеточного состава крови детей 15 лет Пермского края: лейкоциты – 4900-7800 кл/мкл, базофилы – 0 кл/мкл, эозинофилы – 80-360 кл/мкл, палочкоядерные нейтрофилы – 80-310 кл/мкл, сегментоядерные нейтрофилы – 1920-2960 кл/мкл, моноциты – 80-240 кл/мкл, лимфоциты – 1880-3776 кл/мкл. Лимфоцитопения – маркер нарушения противoinфекционной защиты.

Биохимический анализ сыворотки крови: содержание общего белка - 75 г/л (норма 60-85г/л), АЛАТ – 0,44 мкмоль/(ч·л) (норма 0,1-0,68 мкмоль/(ч·л)),

АСАТ – 0,20 мкмоль/(ч·л) (норма 0,1-0,45 мкмоль/(ч·л)), тимоловая проба – 5,1 единиц (норма до 4 единиц).

При исследовании сыворотки крови методом ИФА выявлены высокоavidные IgG к герпесвирусным инфекциям в высоком титре: к ВПГ – 1:3200, ИА 83%; к ЦМВ – 1:1600, ИА – 80%; к VCA ВЭБ – 40у.ед. Это явилось свидетельством серологической активации оппортунистических герпесвирусных инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ на фоне длительного туберкулезного процесса в сочетании с хронической рецидивирующей ВПГИ и лимфоцитопенией. Иммуитет к ВЭБ носит анамнестический характер. Для решения вопроса о диагнозе ЦМВИ показано дополнительное обследование – ПЦР на ДНК количественно из крови, слюны и мочи.

На основании клинико-эпидемиологических, инструментальных и лабораторных данных установлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ-/- . IA группа диспансерного учета. Сопутствующий диагноз: хронический адено-тонзилло-фарингит, обострение; хроническая ВПГИ, ЦМВИ? СНПЗ, ВИН, субкомпенсированная.

Назначена специфическая химиотерапия 4 противотуберкулезными препаратами по I режиму химиотерапии: H, R, Z, E, дезинтоксикационная, местная (биопарокс 4 раза в день на миндалины и заднюю стенку глотки 5 дней, затем 2 раза в день 5 дней), затем имудон 1 таблетка 8 раз в день рассасывать 2 недели. Физиотерапия: ингаляции с лазолваном/беродуалом, электрофорез с гепарином на верхнюю долю правого легкого №15.

На фоне проводимого лечения к концу первого месяца нахождения в стационаре больная отмечала клиническое улучшение в виде исчезновения кашля, улучшения самочувствия. Лабораторные показатели: общий анализ крови – эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 129 г/л; лейкоциты – $7,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 2% (148кл/мкл), сегментоядерные нейтрофилы – 68% (5032кл/мкл), лимфоциты – 25% (1850кл/мкл), эозинофилы – 1% (74 кл/мкл), моноциты – 4% (296 кл/мкл). Таким образом,

наблюдается нормализация количества лейкоцитов при увеличенных сегментоядерных нейтрофилах, лимфоциты возросли до нижней границы возрастной нормы, появился моноцитоз. Повторное серологическое исследование (ИФА): к ВПГ – 1:3200, ИА 80%; к ЦМВ – 1:1600, ИА – 80%; к VCA ВЭБ - 40 ед. Высокие титры IgG в динамике без клинических проявлений свидетельствуют о хронической инфекции в стадии серологической активации. При отсутствии противовирусной и иммунотерапии через 3 месяца от начала химиотерапии зарегистрирован рецидив кожной формы простого герпеса на нижней губе.

Данный пример демонстрирует развитие туберкулеза легких у подростка из очага инфекции при нарушении противоинфекционной защиты организма с рождения без должных лечебно-реабилитационных мероприятий. Нарастающий, по мере взросления, инфекционный синдром на фоне частых ОРВИ представляет из себя сочетание туберкулеза с хронической вирусно-бактериальной инфекцией: рецидивирующей ВПГИ и адено-тонзилло-фарингитом. Проведенное обследование в динамике подтверждает наличие серологической активации оппортунистических герпесвирусных инфекций: хронической ВПГИ и ЦМВИ. Пример подтверждает необходимость своевременной диагностики и лечения СНПЗ, особенно оппортунистических герпесвирусных инфекций, рецидивирующих на фоне развития вторичной иммунной недостаточности.

Таким образом, особенностями современного туберкулеза легких у подростков является следующее: самая распространенная форма - инфильтративный туберкулез легких с односторонней локализацией, с поражением, в большинстве случаев, двух сегментов, единичные полости распада регистрируются в трети случаев, преимущественно малых размеров при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у 83,3% больных; чаще наблюдается положительная реакция на туберкулин (проба Манту); основным методом выявления туберкулеза у подростков, по-прежнему, служат профилактические осмотры, флюорография и

туберкулинодиагностика.

Психическая нестабильность и развитие депрессии при госпитализации характеризует более трети подростков; каждый второй имеет никотиновую зависимость; почти у половины пациентов фтизиатрического стационара негативный социальный фон. Отсутствие должной врачебной настороженности в отношении заболевания подростков туберкулезом проявляется не только в недостаточной диагностике нарушения противоинфекционной защиты, но и в отсутствии на догоспитальном этапе профилактического лечения по поводу контакта половины пациентов.

Помимо широкого распространения и многофакторности сочетаний клинических проявлений синдрома нарушения противоинфекционной защиты, лабораторными маркерами СНПЗ при туберкулезе легких у подростков являются: лимфоцитопения - 54,8%; серологическая активация ВПГИ и ЦМВИ – 95,2% и 90,3%, соответственно; гипофункция интерферогенеза до отсутствия выработки: ИНФ-альфа (71% и 29%, соответственно), ИНФ-гамма (48,4% и 51,6%, соответственно).

Полученные данные о серологической активации ВПГИ у 90,3% и ЦМВИ у 93,5% пациентов с частотой кожных проявлений простого герпеса у 61,3% (с частыми рецидивами в 51,6% случаев) расширили представления о характере нарушения противоинфекционной защиты у больных подростков и состоянии оппортунистических герпесвирусных инфекций при туберкулезе легких.

Все это подтверждает необходимость иммунотерапии в лечении нарушения противоинфекционной защиты при активации герпесвирусных инфекций в комплексной химиотерапии туберкулеза у подростков с формированием положительной настроенности на лечение и выздоровление при доверительном отношении пациента к врачу.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ

Поскольку интерферон альфа-2b потенцирует развитие иммунного ответа при туберкулезе по клеточному типу, обладает противовирусным эффектом в совокупности с антиоксидантной активностью и косвенным противомикробным действием, целесообразность его включения в лечение больных туберкулезом, особенно при рецидивирующей ВПГИ, представляется вполне обоснованной. Всем этим требованиям, а также удобством и экономичностью, соответствует препарат интерферон альфа-2b, не имеющий противопоказаний.

5.1. Клиническая эффективность комплексной терапии при туберкулезе легких в сравнительном рандомизированном исследовании

Сравниваемые группы (ОГ и ГС - объекты 3А и 3Б) сопоставимы по клиническим диагнозам; исходным показателям ОАК, уровня IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и интерферонового статуса, а также по возрасту, полу, характеру и условиям проведения базисной терапии туберкулеза. ОГ дополнительно получала интерферон альфа-2b 1,5 месяца по убывающей схеме.

Жалобы у пациентов в сравниваемых группах носили неспецифический характер, типичный для туберкулезной инфекции, и по частоте встречаемости достоверно между собой не отличались (табл. 17).

После 1,5 месяцев лечения пациентов ОГ и ГС жалобы интоксикационного характера (общая слабость, субфебрилитет, повышенная потливость и др.) исчезли. В ГС сохранялся единичный случай одышки, обусловленной сопутствующей бронхиальной астмой.

По данным объективного осмотра до начала терапии сравниваемые группы также были сопоставимы (табл. 18). Рецидивов ВПГИ на момент осмотра не наблюдалось.

Таблица 18

Жалобы подростков сравниваемых групп **до начала терапии**

Жалобы	ОГ (n=26)		ГС(n=36)		p
	абс.	%	абс.	%	
Слабость	8	30,8±9,0	14	38,9±8,1	p=0,7
Кашель	9	34,6± 9,4	13	36,2±8,0	p=0,89
Одышка	1	3,8± 5,9	2	5,5±3,8	p=0,70
Субфебрилитет	7	26,9±8,0	6	16,7±6,2	p=0,51
Повышенная потливость	9	34,6±9,5	6	16,7±6,2	p=0,62

Снижение массы тела	5	19,2±7,7	3	8,3±4,6	p=0,38
---------------------	---	----------	---	---------	--------

Таблица 19

Данные объективного осмотра подростков сравниваемых групп
до начала терапии

Данные осмотра	ОГ (n=26)		ГС(n=36)		p
	абс	%	абс	%	
Увеличенные периферические лимфоузлы	9	34,6± 9,4	12	33,3±7,9	p=0,869
Локальные хрипы	5	19,2± 7,7	10	27,8±7,5	p=0,631
Аритмия	12	46,2± 9,7	20	55,5±8,3	p =0,171

После 1,5 месяцев терапии клинические проявления интоксикационного синдрома у пациентов ОГ купировались, достоверно чаще отсутствовала аритмия, в то время как у 2 подростков ГС сохранялась бледность кожных покровов (5,6%), у одного - локальные хрипы в легких (2,8%), у 16 (44,4%) – аритмия, в обеих группах отмечалось значительное уменьшение числа больных с периферическими лимфаденитами (табл. 19).

Важным критерием улучшения общего состояния в основной группе явилась прибавка массы тела у 84,6% подростков, в то время как в группе сравнения у 38,9% она отсутствовала. Зарегистрирована достоверная прибавка в массе тела (кг), которая в ОГ составила 2,83±0,65, в ГС - 1,5±0,41 (p=0,04).

Таблица 20

Динамика данных объективного осмотра у подростков сравниваемых групп

ДО И после терапии

Данные осмотра	ОГ (n= 26)		ГС (n=36)	
	До лечения n (%)	После лечения n (%)	До лечения n (%)	После лечения n (%)
Увеличение периферических лимфоузлов	9 (34,6) ¹	2 (7,7) ¹	12(33,3) ²	3(8,3) ²

Жесткое дыхание	5 (19,2) ³	0 ³	10 (27,8) ⁴	0 ⁴
Аритмия	12(46,2)	4 (15,4) ⁵	20 (55,5)	16 (44,4) ⁵

Примечание: ^{1-1, 2-2-} p<0,05, ¹⁻²⁻ p>0,05, ^{3-3, 4-4-} p=0,001, ⁵⁻⁵⁻ p=0,033

Таким образом, в группе с применением иммунотерапии зарегистрировано достоверное уменьшение частоты аритмии, увеличение массы тела подростков, что является свидетельством улучшения состояния здоровья пациентов за счет уменьшения интоксикации. Это можно расценить как неспецифический положительный эффект препарата интерферон альфа-2b.

На основании рентгенотомографического исследования органов грудной клетки всем пациентам была диагностирована локальная форма туберкулеза органов дыхания. Характеристика рентгенологических изменений в легочной ткани у пациентов ОГ и ГС до начала терапии представлена в табл. 21.

К началу терапии в ОГ и ГС не выявлено достоверных изменений по клиническим формам туберкулеза, аускультативной картине в легких, участкам инфильтрации (у 84,6% и 80,6% подростков основной группы и группы сравнения соответственно), деструкции легочной ткани (у 34,6% и 38,9% соответственно), очагов отсева (19,2% и 11,1% соответственно). У одного (3,9±3,0%) подростка из ОГ инфильтративный туберкулез легких был осложнен экссудативным плевритом. По размерам полостей в легочной ткани до начала терапии пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы.

Таблица 21

Рентгено-томографические изменения у подростков
сравниваемых групп до начала лечения

Показатель	ОГ (n=26)		ГС(n=36)		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтрация	22	84,6±7,0	29	80,6±6,6	0,897
Очаговые изменения	4	15,4±7,0	7	19,4±6,6	0,98
Полости распада	9	34,6±9,0	14	38,9±8,1	0,94
Размеры полостей распада (см)	9	1,48±0,36	14	1,57±0,23	0,143
Очаги отсева	5	19,2±7,0	4	11,1±5,2	0,597

Всем подросткам проводилось обследование и контролируемая комплексная химиотерапия с учётом лекарственной чувствительности МБТ в соответствии с разработанными в приказе №109 от 21.03.2003г. стандартными режимами. При проведении данного исследования детям и подросткам с впервые установленным диагнозом туберкулёза и наличием бактериовыделения лечение проводилось по I режиму; больным с высоким риском лекарственной устойчивости по IIб режиму; детям и подросткам с ограниченными и нераспространёнными процессами без бактериовыделения назначался III режим; а при наличии лекарственной устойчивости микобактерий к изониазиду и рифампицину - IV режим химиотерапии.

Через 2 месяца химиотерапии в ГС у одного больного инфильтративный туберкулез осложнился плевритом ($2,8 \pm 2,0\%$). Закрытие полостей у больных ОГ и ГС зарегистрировано в 44,4% и 42,9% соответственно ($p > 0,05$), по размерам уменьшения полостей также не различались (табл. 21), частичное рассасывание инфильтрации и очагов через 2 месяца химиотерапии в ОГ отмечено у 80,1%, в ГС – 61,1% ($p = 0,129$). К моменту выписки из стационара полости сохранялись в 11,1% ОГ и 21,4% ГС ($p > 0,05$) (табл. 22). В обеих группах достоверных различий в динамике рентгено-томографической изменений не получено.

Таблица 22

Сроки закрытия полостей распада у подростков сравнимых групп

Срок закрытия полостей распада	ОГ (n=9)		ГС (n=14)		Всего (n=23)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 2 месяцев	4	44,4	6	42,9	10	43,5
3 – 4 месяца	5	55,5	8	57,1	13	56,5
5 – 6 месяцев	6	66,7	10	71,5	16	69,6
7 – 8 месяцев	8	88,9	11	78,6	19	82,6
Полости сохранялись	1	11,1	3	21,4	4	17,4

Таблица 23

Динамика размеров деструкции в легких, сроки закрытия полостей у подростков сравнимых групп

	ОГ	ГС	p
Размер каверны до терапии (см.)	$1,48 \pm 0,36$	$1,57 \pm 0,23$	0,143
Размер каверны после терапии через 2 месяца (см.)	$0,07 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,17$	0,246
Срок закрытия полостей (дни)	$151,5 \pm 33,6$	$160,5 \pm 27,0$	0,412

Бактериовыделение до начала лечения было зарегистрировано у 5 из 26 (19,2%) пациентов ОГ и у 8 из 36 (22,2%) больных группы сравнения. У пациентов основной группы МБТ в мокроте обнаружены бактериоскопическим методом в 40,0% случаев, бактериологическим – в 100%, из них в 60,0% случаев обнаруживались устойчивые штаммы возбудителя к ПТП (1 – моноустойчивость к Н (20%), 1 – множественная устойчивость к Н, R, K, Pas, (МЛУ – 20,0%) и 1 с полирезистентностью (20%). У пациентов группы сравнения преимущественным методом подтверждения бактериовыделения также был посев мокроты на питательные среды (у 6 подростков из 8 (75%), у 3 - методом люминесцентной микроскопии мокроты (37,5%). В четырех случаях (66,7%) обнаруживались устойчивые штаммы МБТ к ПТП (1 – моноустойчивость к S (16,7%), 1 – полирезистентная устойчивость к R и K (16,7%) и 2 -множественная - к H,R,S; к H,R,E,S,K,Ea) (МЛУ – 33,3%). Прекращение бактериовыделения к концу основного курса зарегистрировано у всех (100%) больных в ОГ в среднем через $2,8 \pm 0,92$, в ГС - $3,0 \pm 0,6$ месяца ($p > 0,05$). Несмотря на абацилирование у одной больной из ОГ сохранялась полость до 0,7 см, при отсутствии динамики процесса на фоне интенсивной консервативной терапии, в связи с чем проведена операция (резекция S1-2 правого легкого) и ее койко-день составил 260 дней. Несмотря на кажущиеся отличия по длительности стационарного этапа в ОГ $178,6 \pm 15,4$ дней и ГС – $186,4 \pm 22,8$ дня ($p > 0,05$), использование интерферон альфа-2b в комплексной терапии не способствовало сокращению сроков пребывания больных в стационаре. Прогрессирования специфического процесса у больных ОГ и ГС не зарегистрировано.

Характер отдаленных результатов лечения подростков (через 2 года после окончания основного курса) на основании «Анкеты изучения отдаленных результатов в сроки наблюдения до 3 лет» представлен в таблице 24.

При проведении иммунотерапии в ОГ достоверно преобладали незначительные остаточные посттуберкулезные изменения (ОТИ) - 13 (50,0%) против ГС – 8 (22,2%) ($p=0,044$), а частота выраженных и умеренно выраженных ОТИ в ГС не отличалась: 23% против 36,1% ($p=0,414$). У одного больного ОГ и двух из ГС установлены выраженные ОТИ перенесенного туберкулеза легких в виде множества кальцинатов легких и обширного пневмофиброза.

Таблица 24

Отдаленные результаты комплексного лечения туберкулеза легких у подростков сравниваемых групп

Показатель		ОГ (n=26)		ГС (n=36)	
		абс.	%	абс.	%
Клиническое излечение с исходом в	незначительные ОТИ	13	50,0	8	22,2*
	умеренно выраженные ОТИ	5	19,2	11	30,5
	выраженные ОТИ	1	3,8	2	5,6
Активный процесс	Улучшение	5	19,2	9	25,0
	Прогрессирование	-	-	2	5,6
	Без эффекта	1	3,8	3	8,3
	Рецидив	-	-	1	2,8
Нет данных		1	3,8	-	-
Всего		26	100	36	100

* $p < 0,05$

Отсутствие эффекта от лечения наблюдалось у 4 пациентов: у 1 (3,8%) из ОГ и 3 (8,3%) из ГС ($p>0,05$). Прогрессирование специфического процесса на фоне лечения было зарегистрировано у 2 (5,6%) больных - ГС. Продолжительность основного курса лечения до перевода в III-Б группу ДУ среди пациентов ОГ составила - $15,2 \pm 2,2$ месяцев и ГС – $17,3 \pm 1,1$ ($p>0,05$).

Таким образом, применение в комплексной терапии больных туберкулезом легких интерферона альфа-2b, оказывая косвенное патогенетическое воздействие, способствовало излечению с минимальными

остаточными посттуберкулезными изменениями, что позволяет добиться снижения риска рецидива.

5.2. Лабораторная эффективность комплексной терапии при туберкулезе легких в сравнительном рандомизированном исследовании

Показатели общего анализа периферической крови у пациентов основной и группы сравнения перед началом терапии, представлены в табл. 25.

Таблица 25

Клеточный состав периферической крови у подростков
сравниваемых групп перед началом терапии

Показатель	ОГ (n=26) M±m	ГС (n=36) M±m	p
Лейкоциты (абс) ×10 ⁶ г/л	6158±385,6	6863,9±500,4	0,437
Эозинофилы (%)	3,41±1,09	2,52±0,38	0,330
Эозинофилы (абс) ×10 ⁶ г/л	185,8±51,06	160,5±26,2	0,642
Базофилы (%)	0,08±0,08	0,08±0,04	1,000
Базофилы (абс) ×10 ⁶ г/л	5,91±5,91	5,69±3,27	0,974
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	2,83±0,68	1,94±0,53	0,379
Палочкоядерные нейтрофилы (абс) ×10 ⁶ г/л	170,08±43,22	176,5±85,4	0,966
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	57,91±3,12	59,8±2,14	0,649
Сегментоядерные нейтрофилы (абс) ×10 ⁶ г/л	3633,7±397,4	4211,9±394,2	0,428
Лимфоциты (%)	30,75±2,53	30,13±1,91	0,858
Лимфоциты (абс) ×10 ⁶ г/л	1842,6±137,5	1909,25±112,0	0,753
Моноциты (%)	5,58±0,55	5,52±0,53	0,951
Моноциты (абс) ×10 ⁶ г/л	359±46,8	362,1±35,8	0,964
СОЭ (мм/час)	15,25±4,72	11,0±1,91	0,324

Наиболее значимые характеристики периферической крови у подростков, больных туберкулезом легких, доля абсолютного показателя

лимфоцитопении и моноцитоза у пациентов ОГ и ГС перед началом терапии также свидетельствовали о сопоставимости групп исследования. Абсолютная лимфоцитопения к моменту начала терапии имела место у 57,7% больных ОГ и 52,8% ГС, свидетельствуя о недостаточности клеточного иммунитета. Абсолютный моноцитоз встречался у большинства обследованных – 84,6% и 63,9% ($p=0,13$), соответственно.

Через 1,5 месяца интерферонотерапии в ОГ доля больных с абсолютной лимфоцитопенией достоверно уменьшилась с 57,7% до 23,1% (на 34,6%, $p=0,024$), а в группе сравнения на фоне только базисной комплексной противотуберкулезной химиотерапии – с 52,8% до 41,7% (на 11,2%, $p=0,474$), что может быть расценено как достоверный показатель эффективности применения интерферона альфа-2b, а, следовательно, улучшения противоинфекционной защиты и коррекции ВИН. Лейкоцитоз нейтрофильного характера снизился у больных обеих групп в два раза (11,5% и 13,9%) вследствие адекватной противотуберкулезной терапии, как и абсолютный моноцитоз - до 57,7% и 41,7% (на 26,9% и 22,2%), соответственно.

К концу стационарного этапа терапии (через 6 месяцев) у пациентов основной группы достоверным оказалось увеличение относительного и среднего абсолютного числа лимфоцитов при достижении всех индивидуальных абсолютных показателей нормативного уровня, в то время как в группе сравнения исходно определявшаяся лимфоцитопения сохранялась у 22,2% человек (табл. 26).

Таблица 26

Динамика показателей ОАК у подростков сравниваемых групп
через 1,5 и 6 месяцев терапии

Показатель	Через 1,5 месяца после лечения			Через 6 месяцев после лечения		
	ОГ (n=26) M±m	ГС (n=36) M±m	p	ОГ (n=26) M±m	ГС (n=36) M±m	p
Лейкоциты (абс)	6250±454,6	6285,7±263,5	0,946	6347,5±461,7	6468,6±215,1	0,792
Эозинофилы (%)	2,58±0,6	3,71±0,56	0,280	2,5±0,41	2,57±0,41	0,926
Эозинофилы (абс)	146,1±27,6	226,6±39,9	0,265	156,3±26,7	164,02±27,3	0,878
Базофилы (%)	0	0		0	0,08±0,04	
Базофилы (абс)	0	0		0	5,08±2,88	

Палочкоядерные (%)	1,83±0,45	1,0±0,22	0,078	1,25±0,25	1,2±0,25	0,914
Палочкоядерные (абс)	108,9±29,1	60,6±13,5	0,099	82,71±16,32	80,4±18,3	0,945
Сегментоядерные (%)	52,75±2,87	58,9±1,75	0,082	46,08±2,86	51,8±1,74	0,103
Сегментоядерные (абс)	3353±370,24	3750,7±220,2	0,368	3008,9±417,2	3388,9±170,2	0,321
Лимфоциты (%)	37±3,32	31,8±1,73	0,143	44,6±1,72	37,05±1,41*	0,006
Лимфоциты (абс)	2270,4±226,3	2011,4±126,7	0,316	2773,5±117,03	2380,6±104,0*	0,047
Моноциты (%)	5,83±0,81	5,17±0,46	0,479	6,5±1,06	5,97±0,58	0,654
Моноциты (абс)	365,5±55,4	323,3±26,5	0,454	374,6±56,7	371,6±35,5	0,966
СОЭ (мм/час)	10,5±2,83	9,08±1,64	0,667	6,75±0,97	5,77±0,69	0,462

* $p < 0,05$

Такая иммунокоррекция объясняется стимулирующим влиянием интерферона альфа-2b на увеличение интерферона гамма и способности усиливать рост и дифференцировку лимфоцитов и их субпопуляций, особенно Т- клеток. И действительно, в ОГ пациентов, через 1,5 месяц иммунотерапии произошло достоверное увеличение показателя ИФН- γ в 61,5% случаев (16/26) против 30,5% (11/36) в ГС ($p=0,031$). Одновременно у тех же 61,5% лиц ОГ увеличилось количество ИФН- α против 22,2% в ГС ($p=0,004$). При этом в ОГ снижение ИФН- α носило единичный характер (15,4%), а в ГС на фоне противотуберкулезной химиотерапии - массовый: у 21 пациента из 36 (58,3%) ($p=0,002$) (рис. 20).

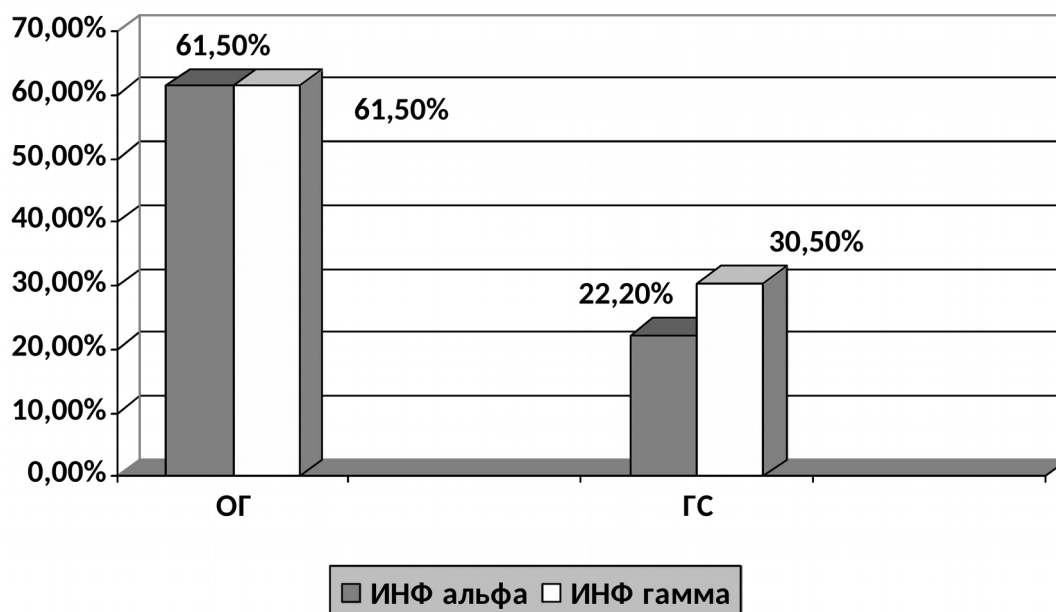


Рис. 20. Увеличение уровня интерферонов после терапии в группах сравнения

Антитела к ИНФ- α как в исходных сыворотках крови, так и при II серологическом скрининговом исследовании, не выявлялись.

Показатели I серологического скрининга в отношении напряженности иммунитета против ВПГ, ЦМВ в ОГ и ГС были сопоставимы (табл. 27), как и доля подростков с рецидивирующей ВПГИ до начала терапии: в ОГ - 57,7% (15/26), в ГС - 55,6% (20/36).

Таблица 27

Показатели серологической активации и рецидивирующей ВПГИ у подростков сравниваемых групп до начала иммунотерапии

Показатель	ОГ n=26	ГС n=36	p
Высокий уровень IgG	88,5±6,3% (23)	91,7±4,6% (33)	>0,05
Рецидивирующая форма	61,5±9,5% (16)	61,1±8,1% (22)	>0,05

Анализ результатов II серологического скрининга через 1,5 месяца после комплексной терапии показал, что существенное снижение IgG к ВПГ произошло в 30,8% случаев (8/26) в ОГ, без применения специфических противовирусных препаратов, против 8,3% в ГС (3/36) ($p=0,05$). Снижение титров специфических антител произошло и у лиц с клиническими проявлениями рецидивов до лечения. Индексы авидности IgG оставались на прежнем уровне. Такие высокие показатели в динамике в ГС без терапии подтверждают хронический характер инфекционного процесса (табл. 28).

Таблица 28

Динамика показателей серологической активации ВПГИ и ЦМВИ

у подростков сравниваемых групп через 1,5 месяца после терапии

Показатель	ОГ n= 26		ГС n=36	
	До лечения (%) n	После лечения (%) n	До лечения (%) n	После лечения (%) n
Высокий уровень IgG к ВПГ	88,5 (23)	57,7 (15)	91,7 (33)	83,4 (30)
Высокий уровень IgG к ЦМВ	96,1 (25)	34,6 (9)	94,4 (34)	63,8 (23)

Снижение высоких титров IgG к ЦМВ произошло у 61,5% (16/26) пациентов ОГ против 30,6% (11/36) ГС ($p=0,031$), также при высоком ИА. Снижения изначально низких значений IgG к VCA ВЭБ не получено, что можно объяснить анамнестическим иммунитетом в отличие от серологической активации ВПГИ и ЦМВИ, особенно с учетом рецидивов ВПГИ в недавнем анамнезе более, чем у половины подростков (56,5%).

Во время лечения в течение 1,5 месяца в обеих группах рецидивов ВПГИ не наблюдалось. Через 1 месяц в ОГ у 1 из 15 и в ГС у 3 из 20 с хроническим рецидивирующим процессом, а затем в ГС у 4 подростков в течение дальнейших 5 месяцев наблюдения имели место рецидивы ВПГИ в кожной форме (на губах). После иммунотерапии в ОГ в течение 5 месяцев рецидивы отсутствовали. Показатель рецидивирования: в ОГ - 1/15 составил ($6,7\pm 6,0\%$) против в ГС - 7/20 ($35,0\pm 10,9\%$), $p=0,021$.

Абсолютная вероятность терапевтического эффекта в основной группе определялась долей «нерецидивирования», т.е. 93,3% в ОГ против 65% в ГС, а коэффициент «терапевтической пользы» (0,93-0,65) для основной группы составил 0,28.

Для оценки меры ассоциации между терапевтическим воздействием на ВПГИ и клиническим течением заболевания (эффект есть/нет), рассчитывалась величина отношения шансов ($OR=(14/1)/(13/7)$), показывающая, во сколько раз вероятность положительного терапевтического эффекта в основной группе выше, чем в группе сравнения (табл. 29).

Коэффициент «терапевтической пользы» (0,93-0,65) для основной группы составил 0,28, а вероятность положительной динамики заболевания на фоне терапевтического воздействия оказалась в 7,5 раз выше в основной группе ($p=0,021$).

Сравнение частот бинарного признака результативности иммунотерапии ВПГИ у подростков сравнимых групп

Вмешательство	Результат			
	Улучшение (абс.)	Без улучшения (абс.)	Рецидив %	Терапевт. Эффект %
Базисная терапия + применение иммунотерапии (ОГ) (n рецидивирующих форм до лечения = 15/26)	14	1	6,7	93,3
Базисная терапия (ГС) (n рецидивирующих форм до лечения =20/36)	13	7	35,0	65,0

Таким образом, по клинико-лабораторным критериям была доказана эффективность иммунотерапии подростков в комплексном лечении туберкулеза легких.

Клинический пример 3.

Больной А. 14 лет (1997 года рождения). Поступил в стационар ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» 24.08.2011г с предварительным диагнозом: инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого в фазе распада. МБТ -/0. СК (МБТ+), МЛУ Н, R, S. IA/IVA группа диспансерного учета. Изменения в легких выявлены при обследовании по поводу контакта с отчимом, больным туберкулезом легких.

Анализ истории развития (форма 112/у) показал, что мальчик родился в срок от 4 беременности, 4 родов, протекавших без осложнений, с массой тела 3820г. Вакцинирован БЦЖ в роддоме на 5 сутки.

К году сформирован поствакцинальный знак - 7мм. На первом году жизни находился на грудном вскармливании, перенес 4 эпизода ОРВИ, рахит, гипохромную анемию 1 степени. За период с 1 года до 3 лет: ОРВИ 4 раза, острый бронхит средней тяжести, афтозный стоматит однократно в 1 год 4 месяца и подчелюстной лимфаденит неясной этиологии – клиническая картина начинающегося нарушения противoinфекционной защиты с дебютом ВПГИ.

В возрасте 5 лет, в 2002 году, обследован по поводу «виража» туберкулиновых реакций. Диагноз: РППТИ. Получил Н, Z №90. С 5 до 6 лет - ОРВИ 5 раз, повторный эпизод афтозного стоматита. Развернутый синдром нарушения противоинфекционной защиты. В последующем до 14-летнего возраста в истории развития ребенка регистрировались только единичные случаи ОРВИ.

В возрасте 12 лет, в октябре 2009 года, получил курс превентивного лечения по поводу нарастания чувствительности к туберкулину, наблюдался по VIВ группе диспансерного учета, контакт установлен не был, снят с учета в феврале 2010 года.

В возрасте 14 лет, в августе 2011 года, установлен периодический контакт по туберкулезу с отчимом, больным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, МБТ (+) МЛУ к Н, R, S, (болен с 2009 года, факт заболевания скрывал). При обследовании по поводу контакта выявлены изменения в легких. Начало заболевания бессимптомное. Жалобы при поступлении в стационар отсутствовали.

При объективном осмотре - умеренная бледность кожных покровов. Увеличены подчелюстные лимфатические узлы до 1,0 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Частота сердечных сокращений 72 в 1 мин., артериальное давление 115/70 мм. рт. ст. Аускультативно: тоны сердца ритмичные, шумы отсутствуют; дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформленный, диурез до 6 раз в сутки. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 17.09.2011г. в основании верхней доли слева (S1-2) определяется фокусная тень диаметром 2,0см с четкими контурами, с просветлением в центре в диаметре до 0,5см. Левое легкое без патологических теней. Корни структурны, диафрагма, сердце – без особенностей. Корни не расширены (рис. 21).

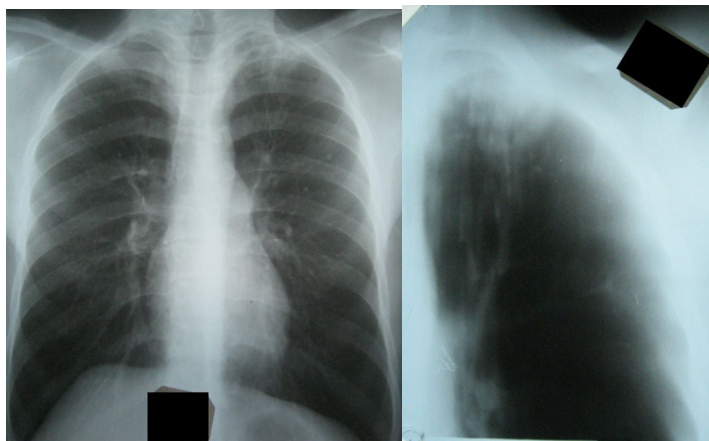


Рис. 21. Рентгенограмма и томограмма (4см) больного А. при поступлении

При фибробронхоскопии изменения со стороны трахеобронхиального дерева не выявлены. По данным пневмотахометрии показатели функции внешнего дыхания в норме, ЖЕЛ – 96%.

При исследовании мокроты бактериоскопическим методом микобактерии туберкулеза не обнаружены, бактериологическим методом от 26.08.2011г. обнаружен рост МБТ КОЕ 1+, устойчивость к H, R, S ПТП.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л - положительная – папула 15мм, проба с Диаскинтестом – гиперергическая - папула 15мм. Динамика пробы Манту: 1998г. – папула 5мм, X.1998г. – папула 7мм, 1999г. – папула 5мм, 2000г. – отр., 2002г. – папула 7мм, IX 2002 – папула 7мм, 2003г. – папула 10мм, 2004г. – папула 10мм, 2005г. – папула 6мм, 2006г. – папула 6мм, 2007г. – папула 7мм, 2008г - папула 6мм, 2009г. – папула 12 мм, IX 2009 – папула 10мм, 2010г – папула 9мм.

Картина периферической крови при поступлении: эритроциты - $4,63 \times 10^{12}/л$, гемоглобин - 147 г/л, лейкоциты - $5,7 \times 10^9/л$, эозинофилы - 1% (57кл/мкл), палочкоядерные нейтрофилы - 2% (114кл/мкл), сегментоядерные нейтрофилы - 62% (3534кл/мкл), лимфоциты - 27% (1539кл/мкл), моноциты - 8% (456кл/мкл), СОЭ - 8мм/ч. Возрастные нормы клеточного состава крови детей 14-ти лет Пермского края: лейкоциты – 4500-9600 кл/мкл, базофилы – 0 кл/мкл, эозинофилы – 80-330 кл/мкл, палочкоядерные нейтрофилы – 80-360 кл/мкл, сегментоядерные нейтрофилы – 1470-3250 кл/мкл, моноциты – 122-280 кл/мкл, лимфоциты – 1680-3120 кл/мкл. ЛИИ – 0,5. Таким образом, в

момент поступления имели место нейтрофилез, лимфоцитопения и моноцитоз.

Биохимический анализ сыворотки крови: содержание общего белка - 75 г/л (норма 60-85г/л), альбумины – 41%, АЛАТ – 0,41 мкмоль/(ч·л) (норма 0,1-0,68 мкмоль/(ч·л)), АСАТ – 0,45 мкмоль/(ч·л) (норма 0,1-0,45 мкмоль/(ч·л)).

При исследовании сыворотки крови методом ИФА выявлены высокоavidные IgG к герпесвирусным инфекциям в высоком титре: к ВПГ–1:3200, ИА 89%; к ЦМВ - 1:12800, ИА – 83%; к VCA ВЭБ – 30 у.ед. (анамнестические антитела); ИНФ α – 2,00пг/мл (норма 0-5), ИНФ γ – 2,5пг/мл (норма 0-10), Ат к ИНФ α – 0 нг/мл (норма 0-2,1). Результаты свидетельствуют о серологической активации оппортунистических герпесвирусных инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ, вследствие субкомпенсированной ВИН. Антитела к ВЭБ носят анамнестический характер.

На основании анамнеза заболевания, клинических, рентгенологических, инструментальных и лабораторных данных установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого. МБТ +/- МЛУ Н, R, S. СК (МБТ+) МЛУ Н, R, S. IA/IVA группа диспансерного учета. Сопутствующий диагноз: хроническая ВПГИ, фаза ремиссии; ВИН, стадия субкомпенсации.

Все это свидетельствует о синдроме нарушения противоинфекционной защиты, требующем иммунотерапии.

Первоначально была назначена специфическая химиотерапия по ПБ режиму (Н, R, E, Z, Pa, K три месяца, после переведен на фазу продолжения E, Pa, Z, Pas) с учетом данных о лекарственной устойчивости МБТ (Н, R, S) совпавшей с данными устойчивости МБТ у отчима; дезинтоксикационная и физиотерапия: ингаляции с беродуалом, электрофорез с Н/ПАСК на верхнюю долю левого легкого №15.

«Методом конвертов» 1 к 1 подросток вошел в основную группу

рандомизированного исследования и, т.к. антитела к интерферону альфа отсутствовали, и пациент дал согласие, получил интерферон альфа-2b ректально по убывающей схеме: 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз. Полный курс - 1,5 месяца на фоне базисной комплексной противотуберкулезной терапии.

К концу первых 1,5 месяцев комплексного лечения побочные реакции противотуберкулезных препаратов не регистрировались. Лабораторные показатели: общий анализ крови – эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 125 г/л; лейкоциты – $7,2 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 1% (72кл/мкл), сегментоядерные нейтрофилы – 69% (4968кл/мкл), лимфоциты – 27% (1944кл/мкл), эозинофилы – 0% (0 кл/мкл), моноциты – 3% (216 кл/мкл). СОЭ – 7 мм/час.

Таким образом, при нормальном количестве лейкоцитов зарегистрировано увеличение сегментоядерных нейтрофилов, нормализация лимфоцитов. Контрольное серологическое исследование (ИФА) через 1,5 месяца: IgG к ВПГ – 1:800, ИА 90%; к ЦМВ - 1:3200, ИА – 90% (снижение титров IgG в динамике с ростом ИА без клинических проявлений – хроническая инфекция, ремиссия - эффективность интерферонотерапии).

IgG к VCA ВЭБ – 30 ед. (анамнестические антитела); α -ИНФ – 17,00пг/мл (норма 0-5), γ -ИНФ – 12,5пг/мл (норма 0-10): повышение количества интерферонов – эффективность интерферонотерапии), Ат к α -ИНФ – 0 пг/мл. Контрольное рентгенологическое обследование проведено через 2 месяца (XI.2011г). Получена положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания и отграничения инфильтративного компонента, уменьшение полости распада до 0,2см (рис. 22).

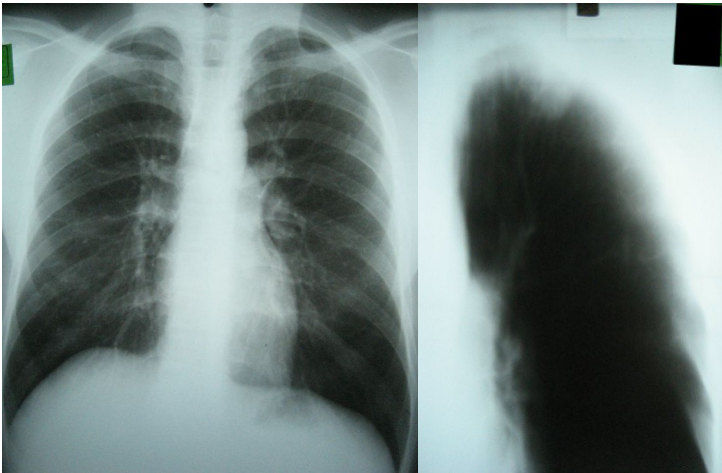


Рис. 22. Рентгенограмма и томограмма (4см) больного А. через 2 месяца

Отмечено прекращение бактериовыделения через 1 месяц от начала терапии. Рецидивы клинических симптомов простого герпеса на протяжении 6 месяцев от начала химиотерапии не отмечались. Больной из стационара через 4 месяца с рубцеванием полости переведен на санаторный этап лечения по фазе продолжения. 29.08.2012 у больного достигнуто клиническое излечение инфильтративного туберкулеза С 1-2 левого легкого с исходом в незначительные остаточные посттуберкулезные изменения в виде ограниченного пневмофиброза.

Данный пример показывает важность ранней диагностики и лечения нарушения противoinфекционной защиты, особенно, значимого маркера – оппортунистической ВПГИ, а также свидетельствует о клинико-лабораторной эффективности иммунотерапии препаратом интерферон альфа-2b в комплексном лечении подростка, больного туберкулезом легких.

5.3. Оценка безопасности виферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков

За период первых 1,5 месяцев стационарного лечения у пациентов ОГ было зарегистрировано в «Информационных листах» 7 побочных эффектов (26,9%, 7/26), а в ГС – 29 из 36 (80,6%) ($p=0,0001$) (табл. 29).

Побочные эффекты терапии, зарегистрированные у подростков
сравниваемых групп

Побочное действие	ОГ (n=26)	ГС (n=36)
Головная боль	1	3
Снижение аппетита	2	7
Повышение уровня трансаминаз	0	1
Аллергическая сыпь	0	4
Тошнота	2	3
Рвота	2	1
Боль в эпигастрии	0	4
Лейкопения	0	5
Эозинофилия	0	1

Побочные действия противотуберкулезных химиопрепаратов в ОГ имели легкую форму интоксикационного и гастритического характера: в одном случае регистрировалась умеренная головная боль и снижение аппетита на фоне приема ПТП, которая была связана с действием изониазида (в ГС – 3/26, 11,5%); в двух случаях отмечалась тошнота, снижение аппетита (1) и двукратная рвота (в ГС у 4 подростков была боль в эпигастрии с однократной рвотой). Иммунотерапия препаратом интерферон альфа-2b продолжалась все время.

В группе сравнения нейротоксическое действие препаратов вызвало головную боль и снижение аппетита в 27,8% (10/36), интенсивность которых не требовала отмены терапии. Лишь у одного пациента из них необходимо было отменить противотуберкулезную химиотерапию на 1,5 недели в связи с развитием токсического гепатита, связанного с действием рифампицина.

В ОГ даже у подростков с кожной формой аллергии обострений не наблюдалось, а в ГС у четырех пациентов на фоне приема пиразинамида отмечалось появление незначительно выраженной аллергической сыпи с умеренным зудом. После перевода на дробный прием и назначение антигистаминных препаратов сыпь исчезла.

Таким образом, доказана безопасность применения препарата интерферон альфа-2b на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков и даже достоверное влияние на уменьшение побочных эффектов традиционно назначаемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования обоснована широкой распространенностью синдрома нарушения противоинфекционной защиты

из-за возрастных особенностей подросткового периода и негативных тенденций в здоровье современных подростков: роста соматической и инфекционной заболеваемости; невротических, психических отклонений и функциональных расстройств, приводящих к уменьшению за время обучения числа здоровых школьников в 4-5 раз. Вследствие этого не уменьшается заболеваемость туберкулезом и ее показатель у подростков - в 2 раза выше, чем у детей. При этом увеличивается резервуар лекарственно устойчивой туберкулезной инфекции, что приводит к значительному учащению заболеваний, толерантных к терапии, и случаев смерти подростков от лекарственно-резистентного туберкулеза.

При такой коморбидности при СНПЗ у подростков приобретает особое значение активация оппортунистических инфекций, особенно, герпесвирусной группы, что увеличивает риск инфицирования МБТ, заболевания туберкулезом и появление таких тяжелых клинических форм, как диссеминированная, осложненный ТВГЛУ и преобладание распространенной инфильтративной формы поражения легких над очаговой.

Выраженная вторичная иммунная недостаточность еще более увеличивает риск реализации заболевания туберкулезом, особенно при дисфункции интерферогенеза, а при лечении дополнительное иммуносупрессивное действие оказывает специфическая противотуберкулезная химиотерапия с неизбежным побочным действием химиопрепаратов.

Комплексные исследования состояния противoinфекционной защиты у подростков при инфицировании МБТ и при туберкулезе, в т.ч. в сочетании с герпесвирусными инфекциями, не проводились. Работы по интерферонотерапии при туберкулезе подростков единичные и основаны только на клиническом анализе.

Таким образом, совершенствование диагностики нарушения противoinфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных

туберкулезом, и внедрение во фтизиатрическую практику эффективной и безопасной иммунотерапии, проводимой одновременно с этиотропной химиотерапией туберкулеза легких у подростков, - являются путем решения не только проблем туберкулезной инфекции, но и укрепления здоровья подростков в целом.

В целях решения первой задачи исследования - изучения состояния противoinфекционной защиты у подростков с низким, с высоким риском и больных туберкулезом, сопоставимых по возрасту и полу, проведено наблюдательное описательно-аналитическое ретроспективное сравнительное исследование. Среди 134 школьников (сплошной отбор), не состоящих на диспансерном учете фтизиатра по поводу инфицирования МБТ, проведено анонимное анкетирование по специально разработанному вопроснику для выяснения характера и частоты клинических маркеров нарушения противoinфекционной защиты. У 25 школьников (сплошной отбор), вакцинированных БЦЖ в роддоме, с VI группой диспансерного учета у фтизиатра, проведен ретроспективный углубленный анализ первичной медицинской документации с комплексной оценкой здоровья с рождения до 13 лет. У 62 подростков при госпитализации в ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» в 2011, 2012 гг. по поводу впервые выявленного туберкулеза легких проведен опрос-анкетирование.

Данные сравнительного анализа позволили охарактеризовать состояние противoinфекционной защиты у подростков из групп риска и больных туберкулезом легких как неудовлетворительное с наиболее негативными показателями при реализации туберкулезной инфекции. В группах низкого и высокого риска у 88,1% - 88,0% подростков были 6-8 клинических маркеров СНПЗ, при туберкулезе легких - 9 в 100% случаев. Сочетание двух иммунопатологических синдромов (СНПЗ и аллергического) имело место у 27,1%-64,0% в группах риска и у 41,9% заболевших.

I ранговое место среди клинических маркеров СНПЗ у подростков во всех трех группах заняли хронические заболевания ЛОР-органов. Хроническая рецидивирующая ВПГИ также является лидирующим маркером с показателем, не имеющим достоверных различий, по данным анонимного анкетирования и опроса-анкетирования. Данные (по обращаемости) в группе высокого риска в первичной медицинской документации с 7 лет не регистрировались, т.к. диагноз ВПГИ у старших школьников требует прицельного активного выявления.

Частые повторные ОРВИ достоверно чаще в 3,6 раза были отмечены больными туберкулезом легких, чем подростками из группы низкого риска. Показатель регистрации в первичной документации, по обращаемости, составил только 4% (против 12,9% и 46,1% в других группах). Учитывая известную низкую обращаемость в подростковом возрасте, такой показатель представляется недостоверным. Частота повторных пневмоний в группе высокого риска в 1,6 раз и при туберкулезе легких в 2 раза больше, чем при низком риске туберкулеза. В этих же группах выше показатели заболеваний органов ЖКТ – 37,1 и 32% против 21,6% ($p=0,035$). Показатели кариеса зубов, выявленные у половины респондентов и непролеченного (множественного кариеса), не отличаются. В первичном медицинском документе такие данные отсутствуют.

Противоположная ситуация складывается при анализе показателя частоты второго наиболее распространенного иммунопатологического синдрома - аллергического, который тщательно регистрируется в историях развития и достигает у подростков, инфицированных МБТ, уровня $64\pm 9,6\%$ против $27,1\pm 3,9\%$ ($p=0,0001$) в группе низкого риска и $41,9\pm 6,1\%$ при туберкулезе легких (0,04). По результатам анкетирования, аллергический синдром при туберкулезе легких встречается в 2 раза чаще, чем в группе низкого риска ($p=0,04$).

Исходя из ретроспективного анализа здоровья подростков, инфицированных МБТ, из диспансерной группы фтизиатра (высокого риска

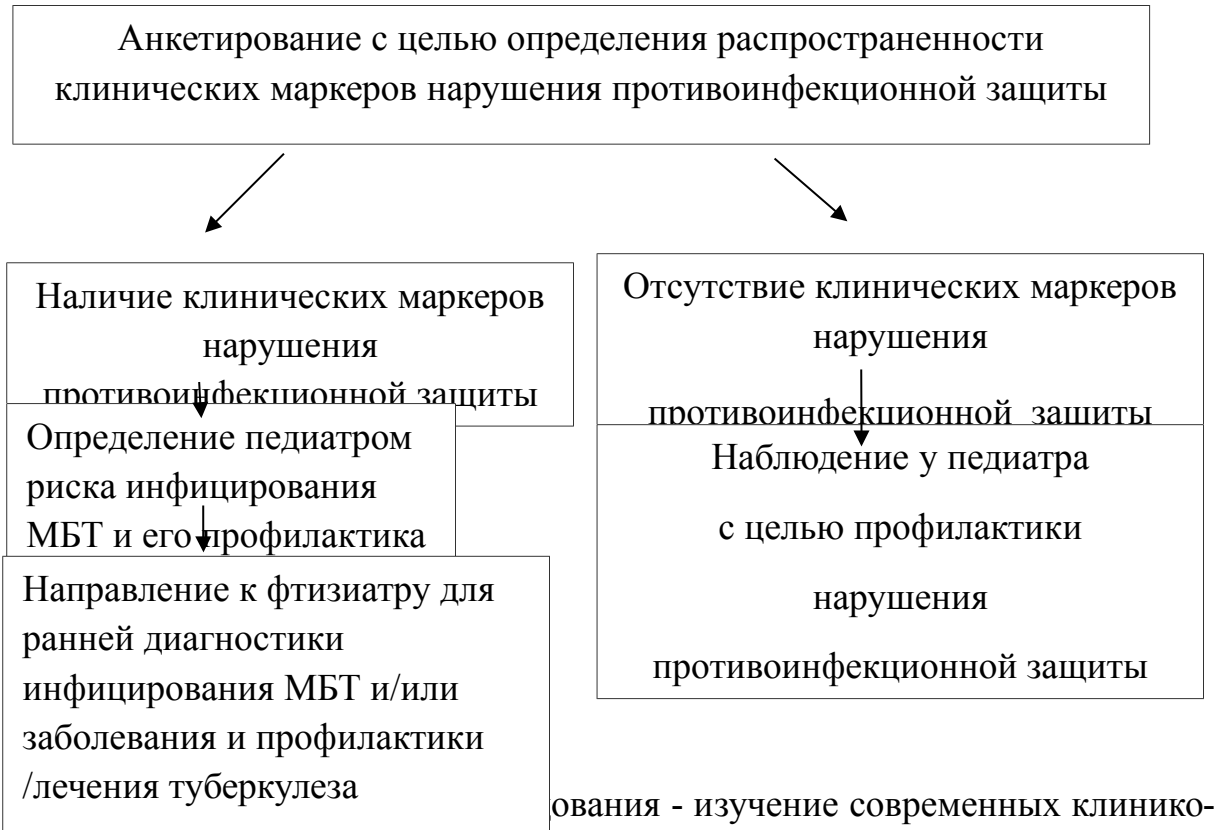
заболевания туберкулезом), можно утверждать: нарушение противоинфекционной защиты имело место с рождения и связано с широкой распространенностью факторов инфекционного риска перинатального периода без должных лечебно-профилактических мероприятий. Нарушение противоинфекционной защиты у 72% детей в 3-7-летнем возрасте и у 88% в 13 лет определяет устойчиво высокий показатель (44%) хронической патологии (III ГЗ) в том же возрасте.

Оценка здоровья с рождения в динамике в декретированные возрастные сроки, на основании регистрации в историях развития, позволила доказать, что наибольшая частота инфицирования МБТ совпадает с периодами ухудшения здоровья на фоне повышения уровня нарушения противоинфекционной защиты и угасания иммунитета после БЦЖ в возрасте $4,95 \pm 0,36$ (80%) и $10,9 \pm 1,03$ лет (20%).

Выявленные негативные параметры здоровья у подростков, ИМБТ, - широкая распространенность хронической патологии и аллергического синдрома на фоне нарушений противоинфекционной защиты, в целом, не противоречат данным, полученным социологическим методом анонимного анкетирования. Следует обратить внимание на полное совпадение показателя СНПЗ у подростков в группах низкого и высокого риска (88,1% и 88%, соответственно), при использовании разных методов исследования: анонимного анкетирования и углубленного анализа историй развития с групповой оценкой здоровья в динамике с рождения, несмотря на известные возможные неточности каждого из них. Однако, есть и преимущества, например, если показатель регистрации аллергических болезней в первичной медицинской документации значительно превышает данные анкетирования, то результаты анкетирования в отношении ВПГИ и состояния зубов у подростков до сих пор остаются почти единственным источником информации. Показатель регистрации в историях развития ведущего клинического маркера СНПЗ хронической патологии ЛОР-органов - 44% в 14

лет, совпадая с данными популяционных исследований в ПК 2004 года - 59,5 ± 2,3(%), оказался значительно ниже, чем по данным анкетирования – 88,1% (p=0,0001).

Алгоритм ранней диагностики риска инфицирования МБТ и заболевания туберкулезом



исследования - изучение современных клиничко-лабораторных особенностей туберкулеза легких, проведено с помощью анализа первичной медицинской документации и клиничко-лабораторного обследования 62 госпитализированных подростков. Установлено, что самой распространенной формой является инфильтративный туберкулез легких (85,5%) с односторонней локализацией с вовлечением в патологический процесс двух сегментов верхней доли (51,6%). Единичные полости распада регистрируются в трети случаев преимущественно малых размеров при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у 83,3% больных. Наличие деструкции легочной ткани выявлено в 30,6% случаев.

Основным методом выявления туберкулеза у подростков, по-прежнему, являются профилактические осмотры (69,4%) с флюорографией (62,9%), туберкулинодиагностикой только 6,4%. При обследовании по контакту с

больным туберкулезом, чаще семейному, выявлено 19,4% подростков. Учитывая постепенное (56,5%) и бессимптомное (37,1%) начало туберкулезного процесса у подавляющего большинства подростков с отсутствием жалоб у трети пациентов, а у остальных с жалобами, имитирующими респираторную инфекцию (35,5%), первичная педиатрическая диагностика затруднительна (11,3%) и требует оценки всех факторов риска. Недостаточная врачебная настороженность в диагностике нарушения противоинфекционной защиты у подростков как риске туберкулеза проявилась и в отсутствии профилактического лечения по поводу контакта у половины пациентов.

Психосоциальный портрет больного подростка, составленный на основании дополнительного анкетирования по опроснику CES-D и анкете для определения социального статуса, представляет из себя: психическая нестабильность и развитие депрессии при госпитализации более чем у трети подростков; никотиновая зависимость в каждом втором случае; негативный социальный фон - почти у половины пациентов фтизиатрического стационара.

Комплексное лабораторное обследование проведено в соответствии с МЭС по туберкулезу, а также два скрининговых серологических исследования (ИФА) до и через 1,5 месяца после начала терапии: IgG и ИА% IgG к ВПГ 1,2; IgG и ИА% IgG к ЦМВ; IgG к VCA ВЭБ; ИФН- α , ИФН- γ , антител к ИФН- α . Установлены лабораторные особенности при туберкулезе легких у подростков: лимфоцитопения - 54,8% (при хронической патологии ЛОР-органов и ВПГИ - в 89,5% случаев); серологическая активация ВПГИ (90,3%) и ЦМВИ – (93,5%); гипофункция интерферогенеза вплоть до отсутствия выработки: ИНФ-альфа (71% и 29%, соответственно) и ИНФ-гамма (48,4% и 51,6%, соответственно), являющиеся маркерами вторичной иммунной недостаточности при инфекционном синдроме.

Полученные данные ИФА расширили представления о характере

нарушения противоинфекционной защиты у больных подростками и состоянии оппортунистических герпесвирусных инфекций при туберкулезе легких: серопозитивность IgG к ВПГ - $91,9 \pm 3,7\%$, к ЦМВ $95,2 \pm 2,7\%$, к ВЭБ - 100%; высокие титры IgG (более 1:600) к ВПГ - $90,3 \pm 4,1\%$ (56/62), к ЦМВ - $93,5 \pm 3,2\%$ с высокими значениями ИА (более 60%) - свидетельство серологической активации при отсутствии в момент обследования клинических проявлений. IgG ВЭБ были низкими в 100% исследований - свидетельство анamnестического иммунитета. Доля высоких титров IgG анти-ВПГ и анти-ЦМВ у больных туберкулезом оказалась достоверно выше, чем у здоровых подростков того же возраста ($p < 0,05$), по результатам многоцентрового популяционного исследования в ПК в 2004 году: при серопозитивности к ВПГ 80,7% - с высокими титрами 34,3%; при серопозитивности к ЦМВ 58,1% - с высокими титрами 6,5% [72]. А.В.

Результаты исследования подтверждают данные А.В. Дерюшевой, 2008, что между высотой титров антител и распространённостью рецидивирующего течения существует прямая сильная корреляционная связь ($r=0,93$, $p=0,05$, у 38 подростков с клиническими проявлениями хронической ВПГИ (61,3%), из которых у 32 (51,6%) рецидивы были более 3 раз в год, IgG были в титрах более 1:1600.

Несмотря на доказанное А.А. Шурыгиным, 2011, отсутствие достоверной зависимости уровня антителогенеза против ВПГ от формы и распространённости туберкулезного процесса, у большинства подростков с деструкцией легочной ткани (10/16) титры IgG к ВПГ были более 1:12800.

Серонегативными к ВПГ (не инфицированными или не иммунокомпетентными) оставались только 8,1% (5/62) обследованных без клинических проявлений ВПГИ.

Доля подростков, больных туберкулезом легких, не инфицированных ЦМВ, оказалась равной только 4,8%, что значительно меньше показателя, полученного при проведении популяционных исследований в ПК в 2004 году: 41,9% ($p < 0,05$). Учитывая невозможность клинической диагностики ЦМВИ,

протекающей под различными «масками», показатель ее рецидивирования требует дальнейшего специального исследования. Типичных проявлений ВЭБ-инфекции не наблюдалось.

В целях решения третьей задачи для оценки эффективности препарата интерферон альфа-2b при лечении нарушения противоинфекционной защиты с активацией герпесвирусных инфекций в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза проведено рандомизированное сравнительное исследование результатов 2 групп госпитализированных подростков: 26 человек, получавших интерферон альфа-2b одновременно с комплексной стандартной (приказ № 109) противотуберкулезной химиотерапией и 36 человек, получивших лечение туберкулеза и обследования, аналогичные основной группе. Группы сопоставимы по клиническим диагнозам, исходным показателям ОАК, уровня IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и интерфероновому статусу, а также по возрасту, полу, характеру и условиям проведения базисной химиотерапии. Интерферон альфа-2b назначался на 1,5 месяца по убывающей схеме: ректально 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз.

Обоснованием выбора препарата интерферон альфа-2b служили: универсальная противовирусная активность, включая ВПГИ, ЦМВИ, ОРВИ; доказанное иммуномодулирующее действие (особенно, заместительное и выработка эндогенного интерферона); косвенное антибактериальное и антиоксидантное действие; отсутствие антигенности, гепатотоксичности и других противопоказаний, а также отсутствие необходимости многократного введения; хорошая сочетаемость с химиотерапевтическими средствами и антибиотиками; удобная форма выпуска в виде высокодозных суппозиториях (1000000 и 3000000 МЕ) и экономическая доступность для массового применения препарата отечественного производства.

Основным показателем эффективности лечения туберкулеза является достижение клинического излечения, однако совершенно очевидно, что этот показатель не может быть использован для оценки эффективности стационарного этапа. Оценка эффективности стационарного лечения туберкулеза проводилась по клинико-лабораторным и рентгено-томографическим критериям. Характер отдаленных результатов лечения подростков выяснялся через 2 года после окончания основного курса с помощью разработанной «Анкеты сбора сведений о течении заболевания в отдаленной периоде» в сроки наблюдения до 3 лет.

Гипотетически не предполагалось значимого влияния интерферонотерапии на течение туберкулеза легких в отношении закрытия полостей, уменьшения времени бактериовыделения, уменьшения времени госпитализации, сроков клинического излечения. Действительно, статистически значимых различий в показателях эффективности стационарного лечения туберкулеза в сравниваемых группах не получено.

После 1,5 месяцев лечения пациентов основной группы и группы сравнения жалобы интоксикационного характера (общая слабость, субфебрилитет, повышенная потливость и др.) исчезли. В ГС сохранялся единичный случай одышки, обусловленной сопутствующей бронхиальной астмой.

Вместе с тем, в группе с применением иммунотерапии зарегистрировано достоверное уменьшение частоты аритмии, увеличение массы тела подростков, что является свидетельством улучшения состояния здоровья пациентов за счет уменьшения интоксикации. Это можно расценить как патогенетический неспецифический положительный эффект препарата интерферон альфа-2b. Незначительные остаточные посттуберкулезные изменения (ОТИ) определялись у достоверно большего числа больных также в группе с применением иммунотерапии – 13 (50,0%) против ГС – у 8 (22,2%)($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения преобладали умеренно выраженные и выраженные остаточные изменения. Таким образом, интерферон альфа-2b в комплексной химиотерапии больных туберкулезом

легких, оказывая косвенное патогенетическое воздействие, способствовал излечению с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями, что позволяет добиться снижения риска рецидива.

Основанием заключения об эффективности и безопасности препарата интерферон альфа-2b в комплексной терапии туберкулеза была индивидуальная и обобщенная сравнительная оценка положительной динамики клинико-лабораторных показателей при отсутствии негативных проявлений (по разработанным критериям): нормализация или тенденция к нормализации абсолютных значений лейкоформулы крови, особенно лимфоцитов; повышение уровня интерферонов альфа и гамма; нормализация или тенденция к нормализации клинических проявлений ВПГИ (отсутствие или снижение кратности рецидивов в течение 6 месяцев после терапии); снижение активности инфекционного процесса, вызванного ВПГИ и ЦМВИ (снижение титров IgG).

Если лейкоцитоз нейтрофильного характера снизился у больных обеих групп одинаково в два раза (11,5% и 13,9%) и абсолютный моноцитоз - до 57,7% и 41,7% (на 26,9% и 22,2%) как следствие адекватной противотуберкулезной химиотерапии, то доля больных с абсолютной лимфоцитопенией достоверно уменьшилась через 1,5 месяца интерферонотерапии с 57,7% до 23,1% (на 34,6%, $p=0,024$) по сравнению с группой сравнения – с 52,8% до 41,7% (на 11,2%, $p=0,474$), что является достоверным показателем улучшения противoinфекционной защиты и коррекции ВИН. К концу стационарного этапа терапии (через 6 месяцев). у пациентов основной группы достоверным оказалось увеличение процентного и среднего абсолютного числа лимфоцитов при достижении всех индивидуальных абсолютных показателей нормативного уровня, в то время как в группе сравнения исходная лимфоцитопения сохранялась у 22,2% человек. Полученная иммунокоррекция может быть объяснена стимулирующим влиянием интерферона альфа-2b на увеличение интерферона гамма, способствующего усилению роста и дифференцировки

лимфоцитов и их субпопуляций. И действительно, в ОГ пациентов, через 1,5 месяца иммунотерапии произошло достоверное увеличение показателя ИФН- γ в 61,5% случаев (16/26) против 30,5% (11/36) в ГС ($p=0,031$). Одновременно у тех же 61,5% лиц ОГ увеличилось количество ИНФ- α против 22,2% в ГС ($p=0,004$). При этом в ОГ снижение ИНФ- α носило единичный характер (15,4%), а в ГС на фоне противотуберкулезной химиотерапии - массовый: у 21 пациента из 36 (58,3%) ($p=0,002$).

Анализ результатов II серологического скрининга через 1,5 месяца после комплексной терапии показал, что существенное снижение IgG к ВПГ произошло в 30,8% случаев (8/26) в ОГ против 8,3% в ГС (3/36) ($p=0,05$). Снижение титров специфических антител произошло и у лиц с клиническими проявлениями рецидивов до лечения. Высокие показатели в динамике в группе сравнения без иммунотерапии подтверждают хронический характер инфекционного процесса.

Снижение высоких титров IgG к ЦМВ произошло у 61,5% пациентов ОГ против 30,6% ГС ($p=0,031$) также при высоких ИА. Достоверного снижения изначально низких значений IgG к VCA ВЭБ не получено, что можно объяснить анамнестическим иммунитетом в отличие от серологической активации ВПГИ и ЦМВИ, особенно с учетом рецидивов ВПГИ в недавнем анамнезе более, чем у половины подростков (56,5%).

Во время лечения в течение 1,5 месяцев в обеих группах рецидивов ВПГИ не наблюдалось. Через 1,5 месяца в ОГ у 1 из 15 и в ГС у 3 из 20 с хроническим рецидивирующим процессом, а затем в ГС у 4 подростков в течение дальнейших 5 месяцев наблюдения имели место рецидивы ВПГИ в кожной форме (на губах). Таким образом, показатель рецидивирования: в ОГ- 1/15 ($6,7\pm 6,7\%$) против в ГС - 7/20 ($35,0\pm 10,9\%$), ($p=0,021$). После иммунотерапии в ОГ в течение 5 месяцев рецидивы отсутствовали.

Для оценки меры ассоциации между терапевтическим воздействием на ВПГИ и клиническим течением заболевания (эффект есть/нет), рассчитывалась величина отношения шансов ($OR=(14/1)/(13/7)$), показывающая, во сколько раз вероятность положительного терапевтического эффекта в основной группе выше, чем в группе сравнения.

Коэффициент «терапевтической пользы» (0,93-0,65) для основной группы составил 0,28, а вероятность положительной динамики заболевания на фоне терапевтического воздействия оказалась в 7,5 раза выше в основной группе ($p=0,021$).

Таким образом, доказана эффективность препарата интерферон альфа-2b при лечении нарушения противоинфекционной защиты с активацией герпесвирусных инфекций в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза.

За период первых 1,5 месяцев стационарного лечения у пациентов ОГ было зарегистрировано в «Информационных листах» 7 побочных эффектов (26,9%, 7/26), а в ГС – 29 из 36 (80,6%) ($p=0,0001$). Все ПД были связаны с

противотуберкулезными химиопрепаратами. В ОГ даже у подростков с кожной формой аллергии обострений не наблюдалось, а в ГС у четырех пациентов на фоне приема пиразинамида отмечалось появление незначительно выраженной аллергической сыпи с умеренным зудом. Иммунотерапия продолжалась все запланированное время.

Таким образом, была доказана безопасность интерферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков, достоверное влияние на уменьшение побочных эффектов традиционно назначаемых препаратов и излечение с незначительными остаточными посттуберкулезными изменениями.

Результатом выполненной работы явилось внедрение научно-обоснованной схемы интерферонотерапии с доказанным эффектом для лечения подростков, больных туберкулезом легких в сочетании с оппортунистическими герпесвирусными инфекциями, в практическую деятельность ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология».

ВЫВОДЫ.

1. Нарушение противоинфекционной защиты у подростков из групп риска и при заболевании туберкулезом характеризуется значительной частотой и сочетаемостью клинических маркеров с наиболее негативными показателями при развитии туберкулеза. В группе низкого и высокого риска показатель нарушения противоинфекционной защиты - 88,1% и 88,0% в виде 6 и 8 клинических маркеров; при туберкулезе легких – в виде 9 в 100% случаев. Первое ранговое место занимают хроническая патология ЛОР - органов и рецидивирующая ВПГИ. Сочетание двух иммунопатологических синдромов (СНПЗ и аллергического) имеет место у 41,9% заболевших против 27,1% в группе низкого риска ($p=0,04$).
2. Нарушение противоинфекционной защиты формируется с рождения из-за широкой распространенности факторов инфекционного риска перинатального периода, в 72% случаях в 3-7-летнем возрасте и в 88% случаях в 13 лет определяет устойчиво высокий показатель хронической патологии (III ГЗ - 44%). Наибольшая частота инфицирования МБТ совпадает с периодами ухудшения здоровья, повышения уровня СНПЗ и угасания иммунитета после БЦЖ-вакцинации в возрасте $4,95 \pm 0,36$ (лет) (80%) и

10,9±1,03 (лет) (20%). В 56% случаев реализация туберкулеза связана с наличием контакта.

3. Особенностью туберкулеза легких у подростков, развивающегося при абсолютном нарушении противоинфекционной защиты на фоне психической нестабильности, никотиновой зависимости и негативного социального статуса, является преимущественно инфильтративный характер поражения с односторонней локализацией, деструкция легочной ткани - у 30,6% подростков при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у 83,3% больных и коморбидности: полиорганные соматические заболевания и активация оппортунистических герпесвирусных инфекций ВПГИ и ЦМВИ.

4. Полученные данные о серологической активации ВПГИ у 90,3% и ЦМВИ у 93,5%, пациентов с частотой кожных проявлений простого герпеса у 61,3% (с частыми рецидивами в 51,6% случаев) на фоне дефицита интерферогенеза и абсолютной лимфоцитопении обосновывают необходимость иммунотерапии в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков.

5. Рандомизированное сравнительное исследование эффективности интерферона α -2 β в лечении нарушения противоинфекционной защиты у подростков с туберкулезом легких, позволяет считать применение препарата эффективным и безопасным на основании достоверных клинико-лабораторных критериев: снижения серологической активации ВПГИ (30,8%, $p=0,051$) и ЦМВИ (61,5%, $p=0,031$); повышения вероятности снижения рецидивирования ВПГИ в 7,5 раза ($p<0,05$); повышения абсолютного количества лимфоцитов, интерферона-альфа (61,5%, $p=0,004$) и интерферона-гамма; увеличения массы тела на 3,83±0,65 кг (84,6%, $p=0,04$) и уменьшения частоты аритмии (44,4%, $p=0,033$); отсутствия непереносимости и уменьшения в 3 раза нежелательных эффектов химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях совершенствования диагностики нарушения противоинфекционной защиты у подростков в школьном коллективе для организации здоровьесберегающих мероприятий, в т.ч. профилактики туберкулеза, рекомендуется проведение анонимного анкетирования, позволяющего получить информацию о частоте встречаемости клинических маркеров: хронической патологии ЛОР-органов, рецидивирующей ВПГИ, частых ОРВИ, повторных пневмоний, заболеваний ЖКТ, МПС; множественного кариеса зубов, а также об общем уровне показателя СНПЗ и аллергического синдрома. Также рекомендуется опрос-анкетирование для выявления оппортунистических инфекций, особенно хорошо клинически очерченной ВПГИ, других вирусно-бактериальных заболеваний и иммунопатологических синдромов.
2. Учитывая установленный факт активации при туберкулезе легких оппортунистических инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ, а также снижение показателей интерферона альфа и гамма, рекомендуется при госпитализации подростков проведение скринингового серологического обследования (ИФА).
3. Рекомендуется следующая схема иммунотерапии туберкулеза легких у подростков в условиях стационара и/или санатория в течение 1,5 месяцев: интерферон- α -2 β 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1

млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз.

4. Психическая нестабильность и развитие депрессии при госпитализации, характеризующие более трети подростков (38,3%), больных туберкулезом легких, при никотиновой зависимости у каждого второго на фоне негативного социального фона требуют участия в лечебном процессе клинического психолога для формирования положительной настроенности на лечение и выздоровление при доверительном отношении пациента к врачу и отказу от вредных привычек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксёнова В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, Т.А. Севостьянова // Туберкулез и болезни легких. IX съезд фтизиатров России. - 2011. - №4. - С.22.
2. Аксёнова В.А. Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Мушкин А.Ю., Данилова И.Д. Туберкулез у детей и подростков. Туберкулез в Российской Федерации, 2010г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. - М.: ООО «Издательство «Триада». - 2011; - С. 94-110.
3. Аксёнова В.А. Туберкулез у лиц подросткового возраста / Аксёнова В.А., Мохирева Л.В., Келасова Н.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - Т.87. - №11. - С 24-29.
4. Аксёнова В.А. Новые подходы к проведению реабилитационных мероприятий у детей из групп риска по развитию туберкулеза / В.А. Аксёнова, Ю.Л. Мизерницкий, О.Ю. Сенчихина // Педиатрическая фармакология. - 2007. – Т. 4. - № 5. - С. 60-63.
5. Аксёнова В.А. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В.А. Аксёнова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова // Туберкулез и болезни лёгких. – 2014. –Т. 91. -№ 3. - С. 40-46.
6. Альбицкий В.Ю. Социальная педиатрия: история и проблемы развития, роль ученых научного центра здоровья детей РАМН (актовая речь профессора В.Ю. Альбицкого) / В.Ю. Альбицкий // Российский педиатрический журнал. - 2013. - №1. - С.4-10.
7. Алимбарова Л.М. Персистирующие герпесвирусные инфекции у детей с заболеваниями респираторного тракта / Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, Н.Д. Львов, И.Ф. Баринский // Всероссийский ежегодный конгресс - Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и

- профилактика. Сборник материалов конгресса. - Санкт-Петербург. - 2010. - С. 46-47.
8. Амосова Е. А. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Амосова Евгения Андреевна. – Самара, 2007. – 50с.
 9. Анохина Е.В. Применение иммунокорректирующего препарата «Виферон» в комплексной терапии детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / Е.В. Анохина, М.П. Костинов, В.А. Аксенова и др. // Актуальные проблемы педиатрии. – 2008. - №2. – С. 28.
 10. Аршинова С.С. Иммуномодуляторы в терапии больных активным туберкулезом легких / С.С. Аршинова, Б.В. Пинегин // Лечащий врач. - 2002. - №10. - С. 36-37.
 11. Бабанов С.А. Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций урогенитального тракта / Бабанов С.А., Агаркова И.А. // Медицинский совет. – 2012. -№7. – С.
- INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
- MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
- "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
- INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
- MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
- "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
- INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
- MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
- "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
- INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
- MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
- "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET 31-36.

INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET С. 45-48.

18. Бахметьева Б.А. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области: справочно-методические материалы для врачей / Б.А. Бахметьева, С.В. Ширшева, Н.Н. Кеворкова. – Пермь, 2002. – 43 с.
19. Бережная Н.М. Микроокружение и иммунореабилитация при различной патологии / Н.М. Бережная, Р.И. Сепиашвили // Международный журнал по иммунореабилитации. - 2009. – Т. 11. - № 1. - С. 5-9.
20. Богомолова Е. А. Медицинские и социальные факторы риска формирования вегетативной дисфункции у детей подросткового возраста: дис...канд. мед. наук: 14.00.09 / Богомолова Елена Александровна. – М., 2008. – 206с.
21. Бородулина Е. А. Особенности диагностики инфицирования туберкулезом при atopических заболеваниях и у часто болеющих детей: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.00.26 / Бородулина Елена Александровна. – М., 2007. – 43с.
22. Пат. 2491077 Российская Федерация, МПК А61К35/14, А61Р31/06. Способ лечения больных туберкулезом легких [Текст] / Шовкун Л.А. Володько Н.А., Константинова А. В. и др.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО "РостГМУ" Минздрава России. - №2012125793/15; заявл. 20.06.12; опубл. 27.08.13. - 8с.
23. Галилей М.В. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с персистирующими инфекциями / М.В. Галилей, Б.Е. Бородулин, Т.Е. Ахмерова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №4. - С.97.
24. Гервазиева В.Б. Взаимодействие вирусов семейства Herpesviridae с иммунной системой человека / В.Б. Гервазиева, П.В. Самойликов // Аллергология и иммунология. - 2010. - Т.11.- №1. - С. 31-41.

"http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET С. 25-28.

- 31.** Ершова Н. Г. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков: автореф. дис. ...канд мед. наук: 14.00.26 / Ершова Наталья Германовна. – Москва, 2009. -122с.
- 32.** Ершов Ф.И. Антибактериальные препараты в практике педиатра: справочник практического врача / Ф.И.Ершов, М.Г.Романцов, И.Ю.Мельникова. – 3 изд., перераб. и доп. –М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2013. – 340с.
- 33.** Железникова Г.Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, Н.Е. Монахова/ - Санкт-Петербург: Фолиант, 2007. - 254 с.
- 34.** Жукова Е.М. Интерферон α -2b в комплексной терапии больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом / Е.М. Жукова, В.А. Краснов, Т.И.Петренко // Туберкулез и болезни легких. - 2009. - №12. - С. 58-61.
- 35.** Иванов А.К. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии: учебное пособие для врачей / Иванов А.К., Сологуб Т.В., Суханов Д.С. и др. - Санкт-Петербург, 2009. - 54с.
- 36.** Информационный бюллетень об основных итогах оказания противотуберкулезной помощи населению Пермского края за 2011 год. - 18с.
- 37.** Информационный бюллетень об итогах оказания противотуберкулезной помощи населению Пермского края за 2012 год. - 19с.
- 38.** Информационный бюллетень об основных итогах оказания противотуберкулезной помощи населению Пермского края за 2013 год. - 18с.

- 39.Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А.Исаков, Е.И.Архипова, Д.В. Исаков. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. - 300 с.
- 40.Казацкая Ж.А. Современные проблемы нормализации иммунитета, значение в терапии и профилактике / Ж.А. Казацкая, А.А. Бабаев, М.В. Прохорова и др. // Вестник ННГУ. Серия Инновации в образовании. - 2003 - №1(4). - С.240-243.
- 41.Каражас Н.В. Современные аспекты герпесвирусной инфекции / Н.В. Каражас, Н.А. Малышев, Т.Н. Рыбалкина. - Москва, 2012. – 127с.
- 42.Караулов А.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность / А.В. Караулов, О.В. Калюжный. - М., 2007. - 144 с.
- 43.Караулов А.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // Терапевтический архив. -2013. –Т.85. - №11. - С. 100-108.
- 44.Кучма В.Р. Сохранение здоровья школьников путем оптимизации их обучения / В.Р. Кучма, М.А. Степанова, С.А. Уланова и др. // Российский педиатрический журнал. - 2011. - №3. - С.42-45.
- 45.Корюкина И.П. Внутриутробные инфекции в практике педиатра / И.П.Корюкина, И.И.Львова, Н.В.Минаева и др. – Пермь. - 2004г. – 193с.
- 46.Кноринг Б.Е., Динамика иммунологических показателей у больных туберкулезом легких при лечении глутоксимом / Б.Е. Кноринг, А.О. Аветисян, А.В. Елькин и др. // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №7. - С. 42–46.
- 47.Коломиец В.М. Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе легких с использованием иммуномодуляторов / В.М. Коломиец , Н.В. Рачина , С.Б. Вольф и др. // Туберкулез и болезни легких. INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET

INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET - 2013. - Т. 90. -
 № 8. INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET
 INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" *
 MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE
 "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET С. 045-049.

- 48.** Комогорова Е. Э. Уровень CD3+–лимфоцитов, содержащих интерферон– γ у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония / Е. Э. Комогорова, Е. В. Костенко, В. А. Стаханов и др. // Иммунология. - 2004. - №4. - С. 210.
- 49.** Козлов В.К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами / В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т.1. - №2. - С. 34-35.

50. Колбин А.С. Основные понятия в оценке медицинских технологий. методическое пособие / Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов С.Ю. – Москва: Издательство ОКИ, 2013. -42с.
51. Коломиец В.М. Объемы и критерии эффективности стационарного этапа лечения туберкулеза / В.М. Коломиец, И.В. Столярук, Т.Н. Голубева // Проблемы туб. и болезней легких. - 2006 . - №12. - С.32-34.
52. Кравченко Л.В. Нарушение иммунной системы при герпесвирусной инфекции / Л.В. Кравченко, А.А. Афонин, М.В. Демидова // Детские инфекции. - 2012. - Т. 11. - №1. - С. 33-37.
53. Кузнецов Е. А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика туберкулеза у детей старшего возраста и подростков в современных условиях: автореф. дис. ...канд мед. наук: 14.00.26 / Кузнецов Евгений Александрович. – Москва, 2008. – 149с.
54. Куликов А.Ю. Диаскинтест для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затраты – эффективность / Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю., Проценко М.В. и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2009. - Т.86. - №09. - С 41-46.
55. Лавров В.Ф. «Естественный иммунитет и герпетическая инфекция» / В.Ф. Лавров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганговская и др. // Вопросы вирусологии. - 2006.- №51. - С. 4-9.
56. Левашев Ю.Н. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Ю.Н. Левашев, Ю.М.Репина. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. - 516с.
57. Леонова И. А. Оценка состояния здоровья, условий и образа жизни школьников в семьях с различным уровнем материального достатка: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Леонова Ирина Александровна. – Санкт-Петербург, 2008. – 166с.
58. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – иммунологические и другие аспекты / В.И. Литвинов // Физиология и

- патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. -2011. -№1. -С17-31
- 59.** Львова И.И. Диагностика вторичной иммунной недостаточности в детских организованных коллективах: методические рекомендации / И.И. Львова, И.П. Корюкина, Н.В. Минаева и др. – Пермь, 2009. - 32с.
- 60.** Львова И.И. Возрастные особенности распространенности и клинических проявлений инфекции, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегалии у детей / И.И. Львова // Нижегородский медицинский журнал. - 2005. - №3. - С.141-145.
- 61.** Львова И.И. Способ оценки активности хронической рецидивирующей герпетической инфекции. И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, Т.Н. Головина. Патент на изобретение № 2239840, 10 ноября 2004 г.
- 62.** Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике / Лусс Л.В. // «Consilium medicum, приложение «Педиатрия»,». – 2010. - № 3. - С. 72-76.
- 63.** Лукашова Е. Н. Психовегетативные особенности подростков, больных туберкулезом органов дыхания: дис....канд. мед. наук: 19.00.04 / Лукашова Елена Николаевна. – Москва, 2005. – 160с.
- 64.** Лядова И.В. Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: Экспериментальные и клинические исследования / И.В. Лядова, В.Я. Гергерт // Туберкулез и болезни легких. - 2009. - №11. - С. 9-15.
- 65.** Полеско И.В. Применение рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ (Виферон) в дерматовенерологии / Полеско И.В., Малиновская В.В., Халдин А.А. и др. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2011;- № (2):7. - С. 4-6.
- 66.** Макарова Л. П. Актуальные проблемы формирования здоровья школьников / Л. П. Макарова, А. В. Соловьёв, Л. И. Сыромятникова // Молодой ученый. - 2013. - №12. -С. 494-496.

67. Манзенюк О.Ю. Цитомегаловирусная инфекция у детей с различной инфекционно-воспалительной патологией / О.Ю. Манзенюк, О.В. Москалец // Инфекционная иммунология. - 2009. - Т.5. - №3-4. - С. 305-306.
68. Маркова Т. П. Иммунотропные препараты в педиатрии / Т. П. Маркова // Доктор.Ру. - 2008. - № 1 - С. 48-52.
69. Махова М.А. Результаты многолетних исследований распространенности вирусов группы герпеса среди детского населения Нижнего Новгорода / М.А. Махова, В.Н. Мазепа, Н.Ф. Бруснигина и др. // Медицинский альманах. - 2011. - №2 (17). - С. 48-49.
70. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Москва: Новая Волна, 2011. - 1216 с.
71. Мезенцева М.В. Перспективы иммунотерапии в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких / М.В. Мезенцева, В.А. Стаханов, М.В. Захарова и др. // Биопрепараты. – 2011. - №2 (42). – С. 20-26.
72. Минаева Н.В. Часто болеющие дети: учебное пособие / Н.В. Минаева, К.В. Плахина. – Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, 2011.- 60 с.
73. Михайлова Ю.В. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) / Ю.В. Михайлова, И.М. Сон, Е.И. Скачкова, С.А. Стерликов // Проблемы туберкулеза. – 2009. -№1. –С. 5-10.
74. Моисеева О.В. Инновационная модель системы управления рисками заболевания туберкулезом у детей и подростков: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.02.03 / Моисеева Ольга Валерьевна. – Екатеринбург, 2013. -48с.
75. Мордовская Л.И. Аффинолейкин – иммунотерапевтический адьювант при лечении туберкулеза легких у подростков / Мордовская Л.И., Кавтарашвили С.М., Аксёнова В.А. и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - Т.87. - №6. - С 40-44.

76. Мордык А.В. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Т.Г. Подкопаева // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. -2014. – Т.9. INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://elibrary.ru/pic/1pix.gif" * MERGEFORMATINET №1. – С. 92-95.
77. Мотанова Л.Н., Особенности клинического течения у детей и подростков из социально-неадаптированных семей / Л.Н. Мотанова, Н.Ю. Русских // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т.88. - №1. - С 16-21.
78. Мохначевская А.И. Клинико-функциональная характеристика сочетанной патологии туберкулеза органов дыхания и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей и подростков: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Мохначевская Анастасия Игоревна. – Москва, 2005. - 23 с.
79. Мурина Е.А. Взаимоотношения между циркуляцией свободных антител различной степени avidности и репликацией вирусов при острых и хронических формах оппортунистических инфекций / Е.А. Мурина, З.А. Осипова, А.Л. Мукомолова // Всероссийский ежегодный конгресс - Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. Сборник материалов конгресса. - Санкт-Петербург. - 2010. - С. 136.

- 80.**Нестерова И.В. Интерфероно - и иммунотерапия в лечении иммунокомпрометированных пациентов с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями / И.В. Нестерова // Аллергология и иммунология. - 2012. - №2. - С.170-172.
- 81.**Нигматов З.Г. Сущностно-содержательная характеристика понятия "Адаптация" / З.Г. Нигматов // Вестник Татарского государственного гуманитарно-педагогического университета. - 2007. - № 9-10. - С. 62-69.
- 82.**Овсянкина Е. С. Факторы, определяющие развитие туберкулеза у детей / Е. С.Овсянкина, М. Г.Кобулашвили, М. Ф.Губкина и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2008. - №4. - С 40-44.
- 83.**Попкова Г.Г. Организация противотуберкулезной помощи среди детей и подростков на территории Свердловской области / Г.Г. Попкова // - Екатеринбург, 2013. – 63с.
- 84.**Орлова Е.В. Применение нуклеотидного биокорректора из дрожжей рода *Saccharomyces cerevisiae* в комбинированной терапии туберкулеза / Е.В. Орлова, В.С. Орлова, В.Я. Гергерт // Пульмонология. -2007. -№1. - С.107-110.
- 85.**Осидак Л. В. Виферон в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей / Осидак Л. В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г. и др. // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11. - № 1. - С. 44–50.
- 86.**Панова О. В. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста с герпесвирусной инфекцией: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.16 / Панова Ольга Викторовна. - Москва, 2013. -24с.
- 87.**Панова О.В. Клинические формы туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста с носительством вирусов герпеса в мононуклеарных клетках крови / О.В. Панова, В.А. Стаханов, М.А. Стенина и др. // Вестник РГМУ. - 2012. - №4. - С. 38-42.
- 88.** Панова О.В. Влияние хронической герпесвирусной инфекции на показатели клеточного иммунитета у детей раннего и дошкольного

- возраста, больных туберкулезом/ О.В. Панова, В.А. Стаханов // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 130-летию доклада Р. Коха о возбудителе туберкулеза «Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия)». - 2012. - Т.1. - С. 89-90.
- 89.** Панова О.В. Оценка влияния хронической вирусной инфекции на состояние иммунной системы детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом / О.В. Панова, В.А. Стаханов // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №5 – С. 96-97.
- 90.** Панова О.В. Скрининг детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом на носительство вирусов герпеса / О.В. Панова, В.А. Стаханов, М.А. Стенина и др. // Вестник РГМУ. - 2008. - №5 - С.42-46.
- 91.** Перельман М.И. Фтизиатрия / М.И. Перельман, И.В.Богадельникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448с.
- 92.** Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2009 году (Статистические материалы) / В.А. Подгаева, И.А. Черняев: под ред. проф. Д.Н. Голубева. – Екатеринбург, 2010. – 221с.
- 93.** Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2012 году (Статистические материалы) / В.А. Подгаева, И.А. Черняев: под ред. проф. д.м.н. С.Н. Скорнякова. Екатеринбург, 2013. 412 с.
- 94.** Поддубная Л.В. Методы выявления туберкулеза у детей и подростков / Л.В. Поддубная, И.Ю. Егошина // Туберкулез и болезни легких. IX съезд фтизиатров России. - 2011. - №5. - С.114-115.
- 95.** Поддубная Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т.88. - №1. – С. 11-15.
- 96.** Полуэктова Ф.Г. Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики и специфической

- профилактики: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.00.26 / Полуэктова Фиряя Габдулахатовна. - М., 2011. - 48с.
- 97.** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». - Москва, 2003. – 350с.
- 98.** Романцов М.Г. Терапия различных клинических проявлений герпетической болезни: лекция для врачей / М.Г.Романцов, Т.В.Сологуб, С.Б.Рыбалкин. - Санкт-Петербург, 2010г. – 32с.
- 99.** Романцов М.Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: руководство для врачей / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
- 100.**Русакова Л. И. Особенности клинического течения и эффективность комплексного лечения распространенных процессов туберкулеза органов дыхания у подростков: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.00.26 / Русакова Лариса Ивановна. - Москва, 2006. – 221с.
- 101.**Санникова Н.Е. Комплексная оценка здоровья детей и подростков: методическое руководство / Н.Е.Санникова, Т.В.Бородулина, Л.В.Левчук и др. – Екатеринбург: УГМА, 2010. – 128с.
- 102.**Симованьян Э.Н. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетической инфекции у детей / Э.Н. Симованьян, Л.Ф. Бовтало, В.Б. Денисенко и др. // Детские инфекции. - 2009. – Т. 8. - №3. - С. 62-68.
- 103.**Скорняков С.Н., Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Шулев П.Л. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и основные направления совершенствования деятельности противотуберкулезной службы на Урале / С.Н. Скорняков, В.А. Подгаева, Д.Н. Голубев, и др. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - №2. - С. 5-13.
- 104.**Слогоцкая Л.В. Здоровье детей и подростков – взгляд через столетие / Слогоцкая Л.В., Овсянкина Е.С., Кочетков Я.А., Стахеева Л.Б. // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - Т.88. - №3. – С. 21-28.

- 105.** Смирнов А.В. Лечение хронических герпесвирусных гепатитов / А. В. Смирнов, С.Б. Чуелов, И.Б. Брюсова и др. // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11. -№ 2. – С. 31-34.
- 106.** Совет при президенте Российской Федерации по науке, технологиям и образованию. Особенности состояния здоровья современных школьников. Материалы к докладу «Школа – 2020. Какой мы ее видим?». - Москва. - 2008. – 36с.
- 107.** Соловьева Н.Ю. Провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины у больных с синдромом вторичного иммунодефицита при рецидивирующей герпетической инфекции / Н.Ю. Соловьева, Ю.А. Сенникова, Л.В. Гришина и др. // Медицинская иммунология. - 2003. -Т.5. -№5-6. - С. 583-590.
- 108.** Ставицкая Н.В. Показатели иммунологической реактивности детей и их значение в определении лечебной тактики при инфицировании микобактериями туберкулеза: автореф. дис. ...канд. мед. наук: / Ставицкая Наталья. - Краснодар, 2003. - 23 с.
- 109.** Старшинова А.А. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемической ситуации / Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгальук И.Ф. и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - Т.87. - №6. - С 34-39.
- 110.** Стаханов В.А., Медуницына Н.Д., Костенко Е.В. Результаты применения иммуномодулятора полиоксидония у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / В.А. Стаханов, Н.Д./ Медуницына, Е.В. Костенко // 13-ый Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Санкт-Петербург. - 2003. - С. 291.
- 111.** Стаханов В.А. Патогенетическая терапия больных туберкулезом органов дыхания / В.А. Стаханов // Российский медицинский журнал. – 2010. -№5.- С. 40-44.

112. Суворова С.Н. Оптимизация здоровьесберегающих технологий в образовательном процессе сельских школ: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Суворова Светлана Николаевна. - Пермь, 2008. -13с
113. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика / В.К. Таточенко, Н.А Озерецковский., А.М. Федоров/ – Москва, 2011. - 195 с.
114. Туберкулез в России в 2011 году: монография / М.В.Шилова. – М: Феникс, 2013. – 224 с.
115. Тузанкина И.А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике / И.А. Тузанкина, О.А. Синявская, В.Н. Шершнеv. – Екатеринбург, 1998. – 135 с.
116. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики и иммунопатологии / И.А.Тузанкина // Медицинская иммунология. – 2010. –Т.12. - №6.– С.480-496.
117. Тюлькова Т.Е. Иммунологические критерии ранней диагностики туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №2. – С. 54-55.
118. Фомин В.В. Герпетическая инфекция у детей / В.В. Фомин, С.А. Царькова, А.У. Сабитов и др. – Екатеринбург. - 2008. – 183 с.
119. Фирсова В.А. Отдаленные результаты лечения туберкулеза у подростков с наличием лекарственной устойчивости МБТ / В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова // Туберкулез и болезни легких. IX съезд фтизиатров России. - 2011. - №5. - С.203-204.
120. Халецкая О.В. Значение герпетических инфекций в формировании рецидивирующего варианта течения синдрома бронхиальной обструкции на фоне острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста / О.В. Халецкая, Е.Е. Яцышина, А.Ю. Шуткова и др. // Медицинский альманах. - 2010. - №2. - С. 146-149.
121. Харламова Ф.С. Клинико-патогенетическое обоснование иммуннокорректирующей и противовирусной терапии при персистирующей герпетической инфекции у детей с рецидивирующим

- крупом и обструктивном бронхите / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, Т.П. Легкова и др. // Детские инфекции. - 2005. – Т. 4. - №4. - С. 10-14.
122. Хрянин А.А. Эпидемиологические аспекты герпесвирусной инфекции в Сибири / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Медицина и образование в Сибири. - 2009. - № 3. - С. 4.
123. Чувиров Д.Г. Иммуномодуляторы в педиатрии / Д.Г. Чувиров, М.Н. Ярцев // // «Consilium medicum, приложение «Педиатрия»,». – 2009. -№ 1. – С 62-65.
124. Ширяева Г. П. Пути и эффективность реализации оздоровления детей и подростков в условиях городских образовательных учреждений: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Ширяева Галина Павловна. – Уфа, 2009. – 268с.
125. Шурыгин А.А. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков: автореф. дис. ...док. мед. наук: 14.00.26 / Шурыгин Александр Анатольевич. – Москва, 2009. - 48с.
126. Щепин О.П. Здоровье населения – основа развития здравоохранения / О.П. Щепин, Р.В.Коротких, В.О.Щепин. – М.: национальный НИИ общественного здоровья РАМН, - 2009. – 376с.
127. Чабанова О.Н., Стрельцова Е.Н. Клиническая структура туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков в зависимости от методов выявления. - 2009г. - С. 98.
128. Черноусов А.Д. Лимфотропная герпетическая инфекция как фактор, определяющий развитие недостаточности иммунной системы / А.Д. Черноусов, Г.Н. Чувиров, О.В. Голубкова // Инфекционная иммунология. - 2009. - Т.5. - №3-4. - С. 326.
129. Яфарова С. Ш. Оценка реабилитационного потенциала детей-инвалидов подросткового возраста на амбулаторно-поликлиническом уровне: дис....канд. мед. наук: 14.00.09 / Яфарова Сабина Шамильевна. – Москва, 2009. – 161с.

130. Abadie V., Badell E., Douillard P. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after *Mycobacterium bovis* BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes // *Blood*. -2005. - Iss. 106. -P. 1843-1850.
131. Avdeeva T, Otvagin I, Myakisheva T Tuberculosis in adolescents and young patients in high prevalence region // *European journal of microbiology & immunology*. – 2012. - Iss.2(4). - P. 297-301.
132. Alavi S. M., Ershadian S. Association between cigarette smoking and pulmonary tuberculosis // *Pak J. Med. Sci*. -2009. -Vol. 25. - Iss.6. -P. 912-915.
133. Appelberg R. Interferon-gamma (IFN-gamma) and macrophage inflammatory proteins (MIP)-1 and -2 are involved in the regulation of the T cell-dependent chronic peritoneal neutrophilia of mice infected with mycobacteria // *Clin. Experiment. Immunol*. -1992. - Iss.89. -P. 269-273.
134. Basirudeen Syed Ahamed Kabeer, Paulkumaran Paramasivam, Alamelu Raja. Interferon gamma and interferon gamma inducible protein-10 in detecting tuberculosis infection // *Journal "Infection"*. – 2012. - Iss.64 (6). - P. 573-579.
135. Barry S., Breen R., Lipman M. Impaired antigen-specific CD4(+) T lymphocyte responses in cavitary tuberculosis // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. -2009. - Iss.89. -P. 48-53.
136. Beltan E., Horgen L., Rastogi N. Secretion of cytokines by human macrophages upon infection by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria // *Microb. Pathog*. -2000. -Vol. 28. -P. 313-318.
137. Benchekroun A., Lachar A., Soumane A. La tuberculose urogenitale. A propos de 80 cas. // *Urol*. -Paris. -1998. -Vol. 32, - Iss.2. -P. 89-94.
138. Biselli R., Mariotti S., Sargentini. Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2010. – Vol. 16. – P. 1282-1284.

139. Cacoppo J. T., Tassinary L. G., Berntson G. G. Handbook of psychophysiology // Cambridge university press. -2007. – p. 914.
140. Cattamanchi A., Ssewenyana I., Davis J. Role interferon-gamma release assays in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients with advanced HIV infection // BMC Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 75.
141. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. -2000. -Vol. 49. -P. 1-51.
142. Chackerian A.A., Petera T.V., Behar S.M. Gamma interferon-producing CD4+ T lymphocytes in the lung correlate with resistance with Mycobacterium tuberculosis // Infect. Immun. - 2001. - Vol.69. - Iss.4. - P. 2666-2674.
143. Dechanet-Merville J., Halary F. «How human cytomegalovirus (HCMV) does infect dendritik cells?» // Mod. Asp. Immunobiologi. - 2005. - Iss. 6(3). - P. 3-9.
144. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis // J. Respir. Crit. Care Med. -2008. -Vol. 177. -P. 1164-1170.
145. Dilberovska M., Dacevski D. Tuberculosis in children - risk factors // Europ. resp. J. -2005. -Vol. 26. - Suppl. 40. -P. 2705.
146. Divito S., Cherpes T.L., Handricks R.L. «A triple entente: virus, neurons, and CD8+ T cells maintain HSV-1 latensy» // Immunol. Res. - 2006. - Iss. 36(1). - P. 119-126.
147. Dr Jamie Rylance MRCP, Madhukar Pai MD, Christian Lienhardt PhD. Priorities for tuberculosis research: a systematic review // The Lancet Infections Diseases. - 2010. - Vol. 10. - Iss. 12. - P. 886-892.
148. Dr Knut Lönnroth PhD, Kenneth G Castro MD, Jeremiah Muhwa Chakaya MD. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and

- social development // *The Lancet*. -2010. - Vol. 375. - Iss. 9728. - P. 1814-1829.
- 149.** Geldenhuys H, Sorsdahl K, Kafaar F. Risky behaviour and psychosocial correlates in adolescents – is there a link with tuberculosis? // *Afr Journal Psychiatry (Johannesbg)*. – 2011. - Iss.14(5). - P. 383-387.
- 150.** Hancock V.K. Treatment of Blood Stream Infections with Hemo-Irradiation. Case Reports // *American Journal of Surgery*. -1942. -Vol. 58(3). - P. 36-44.
- 151.** Jean-Louis Herrmann, Marie Belloy, Raphael Porcher Temporal Dynamics of Interferon Gamma Responses in Children Evaluated for Tuberculosis [the Electron resource] // *PLoS One*. – 2009. - Iss.4(1). - P. 413-415.: www.plosone.org.
- 152.** Karl Peltzer, Pamela Naidoo, Gladys Matseke. Prevalence of psychological distress and associated factors in tuberculosis patients in public primary care clinics in South Africa // *BMC Psychiatry*. – 2012. - Iss.12. - P. 89-98.
- 153.** Karolien Stoffels, Caroline Allix-Be'guec, Guido Groenen From Multidrug- to Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Upward Trends as Seen from a 15-Year Nationwide Study // *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*. – 2013. - Iss.29(1). - P. 111-116.
- 154.** Loïc de Pontual, Laurent Balu, Philippe Ovetckine. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases // *Pediatr. Infection. Journal*. - 2006 . - Iss. 25(10). - P.930-932.
- 155.** Mattos A. M., Almeida Cde S., Franken K. L.. Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy / *Int. Immunol*. -2010. -Vol. 22, - Iss. 9. -P. 775-782.
- 156.** Michael N Bates, Asheena Khalakdina, Madhukar Pai. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis // *Arch Intern Med*. - 2007 . - Iss. 167(4). - P. 335-342.

157. Mitrzyk BM. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis and role of the pharmacist // *Pharmacotherapy*. - 2008. -Vol. 28. - Iss.10. -P.1243-254.
158. Nemeth J., Winkler H.M., Boeck L. Specific cytokine patterns of pulmonary tuberculosis in Central Africa // *Clinical Immunology*. - 2011. - Iss. 138 (1). -P. 50-59.
159. Olinto S.C.F., Adiro M.G., Casrto-Barbosa. Arginine induces GH gene expression by activating NOS/NO signaling in rat isolated hemipituitaries // *Braz J Med Biol Res*. – 2012. - Iss. 45 (11). -P. 1066-1073.
160. Peresi E, Silva SM, Calvi SA. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis // *J. Bras Pneumol*. 2008. -Vol. 34. - Iss. 1. -P. 942-949.
161. Pekcan S, Tana Aslan A, Kiper N. Multicentric analysis of childhood tuberculosis in Turkey // *The Turkish Journal of Pediatrics*. - 2013. - Vol. 55. - P. 121-129.
162. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*, 5th ed. Saunders, 2008. – p. 1570.
163. Radovic M. M., Ristic L., Slavica G. et al. Tuberculosis in adolescence -identification and treatment of high risk groups/individuals // *Eur. Respir. J*. -2005. -Vol. 26. -Suppl. 40. -P. 4120.
164. Rivers EC, Mancera RL. New anti-tuberculosis drugs with novel mechanisms of action // *Curr Med Chem*. -2008. - Vol. 15. - Iss. 19. - P. 1956-1967.
165. Prof Mario Raviglione MD, Ben Marais FRACP, Katherine Floyd PhD. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments // *The Lancet*. -2012. - Vol. 379. - Iss. 9829. - P. 1902-1913.

166. Sagic L., Brancocovic Z., Antic A. Diagnostic value of tuberculin testing in adolescent pulmonary tuberculosis // *J. Tub. Lang. Dis.* -2001. - Vol.5. - Iss. 1. - P. 70.
167. Sant'anna CC, Schmidt CM, March M de F. Tuberculosis among adolescents in two Brazilian State capitals // *Cad Saude Publica.* – 2013. - Iss.29(1). - P. 111-116.
168. Sacks LV, Behrman RE. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective // *Tuberculosis (Edinb).* -2008. - Vol. 88. - Suppl 1. - P. 93-100.
169. Srichand Batra, Afsheen Ayaz, Ali Murtaza. Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients [the Electron resource] // *PLoS One.* – 2012. - Iss.7(7). - P. 408-412.: www.plosone.org.
170. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis // *Curr Opin Pediatr.* - 2007. - Vol.19. - Iss. 3. -P. 306-313.
171. Swaminathan S1, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges // *Clin Infect Dis.* – 2010. - Iss.50. - Suppl 3. - P. 184-94.
172. Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics // *Pediat. Clm. North. Am.* - 1995. - Vol.42. - Suppl.3. -P. 553-581.
173. Thaise Pereira Matos, Afrânio Lineu Kritski, Antônio Ruffino Netto. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents in Rio de Janeiro. Aspectos epidemiológicos da tuberculose em crianças e adolescentes no Rio de Janeiro // *Jornal de Pediatria.* – 2012. - Iss.88(4). - P. 335-340.
174. Waako J, Verver S, Wajja A Burden of tuberculosis disease among adolescents in a rural cohort in Eastern Uganda // *BMC Infect Dis.* - 2013. - Vol. 20. - Iss.13(1). - P. 349-352.
175. Waldman H.B. Children with special health care needs: results of a national survey // *J. Dent. Child. (Chic).* 2006. -Vol. 73. - Iss. 1. -P. 57-62.
176. Wei-Sheng Chun, Yu-Ling Lan, Ming-Chin Yang. Psychometric testing of the short version of the world health organization quality of life

- (WHOQOL-BREF) questionnaire among pulmonary tuberculosis patients in Taiwan // BMC Public Health. – 2012. - Iss.12. - P. 630-640.
- 177.** WHO Report: Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneva: World Health Organization, - 2007. – p. 277.
- 178.** Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010 // Pediatrics.- 2012 . - Iss.130(6). - P. 1425-1432.
- 179.** Zhang Y. Advances in the treatment of tuberculosis // Clin. Pharmacol. Ther. - 2007. - Vol.82, - Iss.5. - P.595-600.

Анкета для определения распространенности
клинических маркеров нарушения противoinфекционной защиты

1. Ф.И.О. _____
2. Ваш пол: а) мужской; б) женский.
3. Ваш возраст (указать): _____
- 2а. Часто ли Вы болеете ОРИ (острыми респираторными заболеваниями)
 - А) 1-3 раза в год
 - Б) 4-6 раз в год
 - В) более 6 раз в год
4. Как часто Вы страдаете заболеваниями ЛОР-органов (уши, горло, нос):
 - А) 1-3 раза в год
 - Б) 4-6 раз в год
 - В) более 6 раз в год
4. Какие симптомы при этом являются преобладающими (нужное подчеркнуть):
 - А) заложенность носа, насморк
 - Б) боль в горле
 - В) влажный кашель
 - Г) сухой кашель
 - Д) боль в ушах
- 4а. Болели ли Вы ангиной: А) да Б) нет
- 4б. Как часто (указать) _____
5. Болели ли Вы пневмонией: А) да Б) нет
6. Если да, то сколько раз (указать) _____
7. Имеете ли Вы заболевания кожи: А) да Б) нет
8. Если да, то какое (нужное подчеркнуть):
 - А) пиодермия Б) фурункулез В) стрептодермия
 - Г) другое (указать) _____
9. Частота обострений в год (указать) _____
10. Наблюдались ли Вы у врача по поводу заболеваний органов мочевыводящей системы (ниже перечисленных): А) да Б) нет
11. Если да, то с каким заболеванием:
 - А) цистит (болезнь мочевого пузыря)
 - Б) острый пиелонефрит (заболевание почек)
 - В) хронический пиелонефрит (периодически повторяющееся заболевание почек)
 - Г) острый гломерулонефрит
 - Д) хронический гломерулонефрит
12. Частота обострений в год (указать) _____
13. Бывает ли у Вас «простуда» (медицинский термин «герпетические высыпания»): А) да Б) нет

14. Если да, то где она локализуется:
А) на губах Б) в носу В) на слизистой рта
Г) на слизистых половых органов Д) на туловище
Е) на коже ушной раковины
15. Сколько раз в год появляется:
А) 1-2 раза Б) 3-4 раза В) 4 и более раз
16. Преимущественное время года появления «простуды»:
А) зима Б) весна В) лето Г) осень
17. Была ли у Вас аллергия, аллергические заболевания: а) да б) нет
18. На что (вписать), какое
заболевание _____
19. Как она проявлялась (нужное подчеркнуть):
А) респираторная форма (чихание, заложенность носа, слезотечение, кашель, удушье)
Б) кожная форма (высыпания на коже, зуд, сухость кожи)
В) смешанная форма (и то, и другое)
Г) другое (указать) _____
20. Поражение органов пищеварения: а) да б) нет
21. А) гастрит Б) язвенная болезнь желудка и ДПК
В) хронический гепатит В, С
Г) другое (указать) _____
22. Частота обострений в год (указать) _____
23. Имеете ли Вы кариозные (в том числе запломбированные) зубы:
а) да б) нет
24. В каком количестве (указать) _____
25. Состоите ли Вы на учете у специалиста по заболеванию, которое не
указано в данной анкете? Если да, то просим указать причину.
-
26. Болен ли туберкулезом кто-то из вашего окружения: а) да б) нет
27. Если да, состоите ли Вы в родственных отношениях с больным:
а) да б) нет
28. Состояли ли Вы когда-нибудь на диспансерном учете фтизиатра:
а) да б) нет

Шкала-опросник CES-D
для определения психологического портрета подростка

- 1. Я нервничаю по поводу того, что раньше меня не беспокоило**
 - 0 - Очень редко или никогда
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 3 - Практически все время
- 2. Я не получаю удовольствия от еды, у меня плохой аппетит**
 - 0 - Очень редко
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 4 - Практически все время
- 3. Несмотря на помощь друзей и членов моей семьи, мне не удается избавиться от чувства тоски**
 - 0 - Очень редко или никогда
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 3 - Практически все время
- 4. Мне кажется, что я не хуже других**
 - 0 - Практически все время
 - 1 - Значительную часть времени
 - 2 - Иногда
 - 3 - Очень редко
- 5. Мне трудно сконцентрироваться на том, чем приходится заниматься**
 - 0 - Очень редко или никогда
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 3 - Практически все время
- 6. Я чувствую подавленность**
 - 0 - Очень редко или никогда
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 3 - Практически все время
- 7. Все, что я делаю, требует от меня дополнительных усилий**
 - 0 - Очень редко или никогда
 - 1 - Иногда
 - 2 - Значительную часть времени
 - 3 - Практически все время
- 8. Я надеюсь на хорошее будущее**
 - 0 - Практически все время
 - 1 - Значительную часть времени

- 2 - Иногда
3 - Очень редко или никогда
- 9.** Мне кажется, что моя жизнь сложилась неудачно
0 - Очень редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 10.** Я испытываю беспокойство, страхи
0 - Очень редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 11.** У меня плохой ночной сон
0 - Редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 12.** Я чувствую себя счастливым человеком
0 - Практически все время
1 - Значительную часть времени
2 - Иногда
3 - Очень редко или никогда
- 13.** Мне кажется, что я стал меньше говорить
0 - Очень редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 14.** Меня беспокоит чувство одиночества
0 - Очень редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 15.** Окружающие настроены недружелюбно ко мне
0 - Очень редко или никогда
1 - Иногда
2 - Значительную часть времени
3 - Практически все время
- 16.** Жизнь доставляет мне удовольствие
0 - Практически все время
1 - Значительную часть времени
2 - Иногда
3 - Очень редко или никогда
- 17.** Я легко могу заплакать

0 - Очень редко или никогда

1 - Иногда

2 - Значительную часть времени

3 - Практически все время

18. Я испытываю грусть, хандру

0 - Практически все время

1 - Значительную часть времени

2 - Иногда

3 - Очень редко или никогда

19. Мне кажется, что люди меня не любят

0 - Очень редко или никогда

1 - Иногда

2 - Значительную часть времени

3 - Практически все время

20. У меня нет сил и желания начинать
что-либо делать

0 - Очень редко или никогда

1 - Иногда

2 - Значительную часть времени

3 - Практически все время

Полученное суммарное количество баллов: _____

0-17 баллов – норма; 18-26 баллов – легкая депрессия; 27-30 баллов – депрессия средней тяжести; 31 балл и выше – тяжелая депрессия.

Приложение 3

АНКЕТА

для определения социального портрета подростка

1. Ваш пол: а) мужской; б) женский.

2. Ваш возраст (указать): _____

3. Последнее место работы, учебы, профессия (указать) _____
4. Работаете (учитесь) ли в настоящее время: а) да; б) нет.
5. Ваше образование: а) начальное; б) неполное среднее; в) среднее; г) среднее специальное.
6. Ваше место проживания: а) общежитие; б) коммунальная квартира; в) благоустроенная квартира; г) частный дом; д) иное _____
7. Семья состоит: а) отец; б) мать; в) братья, сестры (указать количество) _____
8. Среднемесячный доход на 1 чел. в семье: а) высокий; б) низкий; в) достаточный
9. Как Вы оцениваете свое здоровье: а) удовлетворительное; б) хорошее; в) отличное; г) плохое; д) очень плохое.
10. Откуда Вы получаете информацию о здоровье? а) книги; б) телевидение; в) родители; г) учителя; д) врачи.
11. Как Вы оцениваете ваше питание в качественном отношении? а) хорошее; б) удовлетворительное; в) плохое.
11. Питаетесь : а) регулярно; б) не регулярно.
12. Считаете ли Вы себя больным (ой) туберкулезом: а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
13. Считаете ли Вы себя заразным (ой) для окружающих: а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
14. Ваше настроение за период пребывания в стационаре (санатории): а) отличное; б) хорошее; в) подавленное; г) безразличное; д) затрудняюсь ответить.
15. Как Вы воспринимаете свою болезнь: а) как обычную б) меня пугает мой диагноз в) затрудняюсь ответить
16. Испытываете ли Вы чувство стыда перед окружающими: а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить
17. На сколько Вы контактны с окружающими: а) общаюсь со всеми б) общаюсь только с палатными больными и медперсоналом; в) я не хочу ни с кем общаться, даже с родными; г) затрудняюсь ответить.
18. Верите ли Вы, что вылечитесь от туберкулеза?
а) да, б) нет, в) затрудняюсь ответить.
19. Верите ли Вы своему врачу? а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
20. Выполняете рекомендации своего врача?
а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
21. Удовлетворены ли Вы пребыванием в диспансере (санатории)
а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
22. Удовлетворяет Вас работа противотуберкулезного стационара?
а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить
23. Имеете ли Вы вредные привычки?
а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить

24. Курите, употребляете алкоголь, наркотики (нужное подчеркнуть)
25. Обсуждали ли Вы проблему вредных привычек в семье? а) да; б) нет, в) затрудняюсь ответить
26. Чувствуете ли Вы опасность? а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить
27. Есть цель в жизни? а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить
28. Хотите ли Вы учиться сейчас? а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
29. Будете ли Вы после болезни продолжать учебу? а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить.
30. Сколько квадратных метров площади приходится на одного человека?
30. Болеет ли кто то у Вас из семьи туберкулезом? Да, нет. (если да то кто _____)

Приложение 4

Анкета сбора сведений о течении заболевания в отдаленном периоде

ФИО _____

1. Дата рождения _____ лет _____
2. Социальные условия при выявлении и сейчас:
 - семья: полная, неполная, сирота
 - родители: служащие, рабочие, безработные, мигранты
1. Адрес: _____
2. Дата взятия на ДУ _____ ЦВКК № _____ от _____
3. Лечение амбулаторно: да, нет
4. Диагноз ЦВКК _____

5. ЛУ: да, нет (к каким препаратам) _____
6. Находился в ОКД «ФП» с _____ по _____
7. Диагноз при выписке из ОКД «ФП» _____
8. Когда абациллирован: _____
закрыта полость _____
9. Отношение к лечению _____
10. Сколько времени лечился в стационаре _____ санатории _____ амб. _____
11. Итоги лечения: абацилирование, закрытие полости распада, прогрессирующее, без эффекта.
12. По основному курсу _____
13. Перевод в другую группу _____
14. Проф. курсы и их количество _____
15. Характер остаточных изменений (их стабильность) _____
16. Обострения и рецидивы _____
17. Результаты последнего обследования (дата):
-жалобы _____
- объективные данные _____
- физикальные данные _____
- рентгенологическая картина _____
- _____ ПОСЕВЫ
- ОАК _____
- ОАМ _____
21. Диагноз в данный момент _____
22. Состояние иммунитета по косвенным признакам _____
23. Эффективность лечения _____
24. Перенесённые заболевания за период лечения _____
25. Операция _____
26. Патолого-анатомическое исследование _____

Санаторное лечение

- Находился в (каком) _____ санатории с _____ по _____ 20 г
- Диагноз при поступлении в санаторий _____
- При выписке: изменился (какой) _____
- Получал лечение (подчеркнуть) H R Rb S K A E Ea Z Pas Cs
(кол-во доз) _____
- Переносимость: удовлетворительная, реакции аллергические, токсические (нужное подчеркнуть).
- Отношение к лечению: примерное, негативное, с перерывами.
- Вредные привычки: курит, употребляет алкоголь (подчеркнуть)
- Перевод в другую группу _____
- Перенесенные заболевания в санатории _____

