

Тема: Дусматова Зульфия Шарифовна

Шифр совета 001.052.01

Учреждение Российской Академии медицинских наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН направляет автореферат диссертации Дусматовой З.Ш. на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Фирсова Вера Аркадьевна

8(499)785-90-05

Е-mail: [cnii@cniiiramn.ru](mailto:cnii@cniiiramn.ru)

Дусматова Зульфия Шарифовна

«Особенности течения и лечения диссеминированного туберкулёза лёгких у детей в республике Таджикистан»

14.01.16

Медицинские науки

Д 001.052.01

Учреждение Российской Академии медицинских наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН

107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

8(499)785-90-05

Е-mail: [cnii@cniiiramn.ru](mailto:cnii@cniiiramn.ru)

Предполагаемая дата защиты 13.12.2011 г.

На правах рукописи

**ДУСМАТОВА Зульфия Шарифовна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ  
ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ  
У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

14.01.16 – фтизиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2011**

Работа выполнена на кафедре фтизиопульмонологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино (ректор – доктор медицинских наук, профессор У.А. Курбанов).

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Сироджиддинова Умринисо Юсуповна**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук **Бобоходжаев Октам Икрамович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук **Юхименко Наталья Валентиновна**

Доктор медицинских наук, профессор **Аксёнова Валентина Александровна**

**Ведущая организация:**

Российский Национальный исследовательский медицинский институт им. Н. И. Пирогова

Защита диссертации состоится « 13 » декабря 2011г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 001.52.01 при Учреждении Российской Академии Медицинских наук Центральном НИИ туберкулёза.

Адрес института: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального НИИ туберкулёза РАМН.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011г.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Фирсова В.А.**

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Борьба с туберкулёзом стала глобальной проблемой, так как туберкулёз остаётся одним из распространенных и даже опасных заболеваний, с которым человечество шагнуло в XXI век. Острота современной эпидемиологической ситуации по туберкулёзу обусловлена следующими факторами: ухудшением социально-экономических условий жизни людей, снижением эффективности организационных форм борьбы с туберкулёзом, усилением миграционных процессов, появлением многочисленной группы дезадаптированных лиц среди населения, увеличением среди впервые выявленных больных лиц с первичной лекарственной устойчивостью (Хоменко А.Г., 1998; Шилова М.В., 2001; Онищенко Г.Г., 2003).

В сложившихся условиях, находясь в прямой зависимости от заболеваемости и смертности взрослого населения, закономерно увеличивается число заболевших детей (Ерохин В.В. и соавт., 2000; Аксёнова В.А., 2004; 2005; Сельцовский П.П. и соавт., 2005; Захарова О.П., 2007).

Своеобразным маркером неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулёзу принято считать частоту диссеминированного туберкулёза лёгких (ДТЛ) среди впервые выявленных больных, как взрослых, так и особенно детей (Васильев А.В., Гришко А.Н., 1997; Приймак А.А., 1997).

По ретроспективным отчётным данным среди форм впервые выявленного туберкулёза у детей, поступивших в Детскую туберкулёзную больницу (ДТБ) г. Душанбе с 1994 по 1998 гг. удельный вес диссеминированных процессов увеличился вдвое с 2,5% до 5,1%, а в последующие годы, с 1999 по 2005 гг., ещё в 2 раза до 11,3% и сохраняется в пределах 11-12% до настоящего времени.

Диссеминированный туберкулёз и в настоящее время остаётся одной из тяжёлых форм у детей, и именно эти случаи составляют основу детской смертности от туберкулёза (Митинская Л.А., 2003; 2004). Отягчающим обстоятельством для лечения диссеминированных форм туберкулёза у детей является его несвоевременное выявление, что приводит к летальному исходу, особенно у детей раннего возраста (Сироджиддинова У.Ю., 2001; Пеленёва И.М. и соавт., 2006).

В последние годы в литературе мало освещены особенности клинических проявлений, иммунный статус, течение и исходы данных форм туберкулёза у детей (Сиренко И.А. и соавт., 2002).

Одной из причин безуспешного лечения, по общепринятому мнению, является недостаточная эффективность защитных механизмов. В патогенезе остро прогрессирующих форм туберкулёза, каковой является милиарный и подострый диссеминированный туберкулёз лёгких, лежат структурно-метаболические повреждения клеток моноцитарно-макрофагальной системы, что ведёт к их быстрому разрушению. Перспективным препаратом, оказывающим стимулирующее действие на функциональную активность макрофагов через активацию фагоцитарной системы и

воздействующим, в свою очередь, на Т- и В- системы иммунитета, является Ликопид. Он, являясь структурным компонентом клеточных стенок всех известных бактерий, представляет собой природный регулятор иммунитета нового поколения, обладает противои инфекционным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием. Ликопид производится фирмой «Пепте» Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова АН РАН и разрешён к клиническому применению. Сведений о применении данного препарата при лечении диссеминированного туберкулёза у детей нет.

Исследования особенностей клинического течения, состояния иммунной системы и эффективности лечения у детей с диссеминированным туберкулёзом в Таджикистане не проводились. Необходимость изучения этих вопросов в настоящее время, а также высокая актуальность, послужила основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** – изучить особенности клинического течения, показателей иммунитета и результатов лечения в стационаре у детей милиарным и подострым диссеминированным туберкулёзом.

#### **Задачи исследования.**

1. Определить ведущие факторы риска развития диссеминированного туберкулёза у детей. Изучить особенности клинического течения, рентгено-лабораторной симптоматики и результатов лечения у детей диссеминированным туберкулёзом лёгких, обращая внимание на сопоставление острой и подострой формы.
2. Сопоставить показатели иммунитета больных ДТЛ (острой и подострой формами) с таковыми у здоровых детей.
3. Провести сравнительный анализ эффективности лечения детей больных данными формами туберкулёза индивидуальным и ДОТС режимом.
4. Оценить влияние иммуностимулятора Ликопид на иммунологические показатели детей диссеминированным туберкулёзом лёгких при лечении режимом ДОТС в интенсивной фазе.
5. Разработать алгоритм оптимизации выявления милиарного и подострой формы ДТЛ у детей на этапах: ПМСП, районного фтизиатра и туберкулёзного стационара.

#### **Научная новизна.**

1. Впервые в Таджикистане на достаточно обширном клиническом материале проведено комплексное изучение клиники и показателей иммунитета детей больных милиарным и подострой формой диссеминированного туберкулёза лёгких.

2. Впервые изучена эффективность лечения милиарной и подострой формы диссеминированного туберкулёза у детей в Республике Таджикистан двумя режимами. Выявлен высокий процент выписки с остаточной рентгенологической активностью процесса в лёгком при укороченных (до 6 мес.) курсах стационарного лечения детей больных ДТЛ.

3. Доказано снижение показателей иммунной системы у больных диссеминированным туберкулёзом лёгких в сравнении со здоровыми детьми, а также выраженное воздействие ПТП в комплексе с иммуностимулятором Ликолипид на показатели иммунитета детей больных ДТЛ в интенсивной фазе лечения режимом ДОТС.

4. С целью оптимизации выявления и лечения милиарной и подострой формы диссеминированного туберкулёза у детей и подростков разработан диагностический алгоритм на различных этапах обследования, начиная с врача ПМСП.

### **Практическая значимость.**

Определена эффективность лечения детей ДТЛ при удлинении сроков интенсивной фазы и стационарного лечения.

Доказано выраженное воздействие комплексного применения ПТП и иммуностимулятора Ликолипид на показатели иммунитета в интенсивной фазе лечения детей больных ДТЛ.

Разработан алгоритм по своевременному выявлению детей больных ДТЛ на всех этапах начиная с ПМСП.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Ведущими факторами риска в заболевании, тяжёлом прогрессирующем течении и высокой летальности детей, больных милиарным и подострым диссеминированным туберкулёзом являются: тесный семейный контакт, отсутствие химиопрофилактики у всех контактных, дефекты вакцинации БЦЖ (отсутствие и малые размеры рубчика до 3 мм).

2. Несвоевременность выявления из-за сложностей в дифференциальной диагностике приводит к тяжёлому и крайне тяжёлому состоянию, распространённому характеру очагов в лёгких с вовлечением в процесс в/грудных л/ узлов. Генерализация процесса проявляется внелёгочными локализациями: самым частым и тяжёлым из них при милиарном туберкулёзе является туберкулёзный менингит. Течение милиарного и подострого диссеминированного туберкулёза усугубляют выделение МБТ и наличие деструкции в лёгком. Милиарный ТБ, являясь, наиболее тяжёлой формой у детей приводит к высокой летальности, особенно детей раннего возраста и осложненного менингитом/менингоэнцефалитом.

3. Доказано снижение показателей иммунной системы у детей диссеминированным туберкулёзом в сравнении со здоровыми детьми.

4. Обнаружены сравнительно более высокие показатели эффективности лечения детей ДТЛ: уход симптомов интоксикации, абациллирование, заживление полостей распада -

индивидуальным режимом, чем применение стандартных режимов ДОТС. Сохраняющаяся остаточная рентгенологическая активность процесса в лёгких при выписке из стационара через 6 месяцев лечения при режиме ДОТС оказалась выше, чем при индивидуальном режиме, а при продлении сроков стационарного лечения до 10-12 мес. уменьшается число выписки с активностью в лёгких.

5. Использование иммуномодулятора Ликопид в комплексе с ПТП достоверно повышает показатели иммунитета у больных детей ДТЛ к 3 месяцам лечения по сравнению с больными, не получившими за этот период иммуномодулятор.

6. Разработанный алгоритм диагностики позволит оптимизировать выявление, начиная с уровня ПМСП, что способствует улучшению прогноза больных этой формой туберкулёза у детей.

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

По материалам исследования издано методическое пособие «Оптимизация мер по своевременной диагностике и лечению милиарного и подострого диссеминированного туберкулёза у детей» (Душанбе, 2009г).

Сформулированные положения результатов исследований помогут оптимизировать выявление милиарной и подострой формы у детей на уровне ПМСП, а также улучшить результаты лечения в специализированных стационарах Республики Таджикистан.

Включение вопросов, разработанных в диссертации, в учебные планы обучения студентов Таджикского государственного медицинского университета, клинических ординаторов по фтизиатрии, педиатров, семейных врачей.

### **Апробация работы.**

Материал исследований обсуждался на: заседании Ассоциации фтизиопульмологов Таджикистана; научно-практической конференции Республиканской клинической туберкулёзной больницы (РКТБ); Международной конференции Республик Центральной Азии «М/ШЛУ – ТБ – призыв к действиям»; научно-практической конференции Детской туберкулёзной больницы г. Душанбе и Городского центра борьбы туберкулёзом (ГЦБТ); 58-й Годичной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика К. Т. Таджикиева; заседании кафедры фтизиопульмонологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино; заседании Межкафедральной проблемной комиссии по акушерству, гинекологии и педиатрии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

### **Научные публикации.**

По теме диссертации опубликовано 10 работ в отечественных и зарубежных изданиях, из них 2 статьи в журналах лицензированных ВАК, 1 методическое пособие.

### **Структура диссертации.**

Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 254 источника отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 28 таблиц, 15 рисунков, 4 клинических наблюдения.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Наращение удельного веса, тяжёлое течение и высокий процент летальности детей диссеминированным туберкулёзом легких послужили основанием для изучения клинко-иммунологического состояния, сравнения эффективности лечения различными режимами.

Настоящее исследование основано на анализе историй болезни детей с ДТЛ, лечившихся в ДТБ: 132 в возрасте от 6 мес. до 14 лет за период с 1994 по 2008гг. и 12 больных в возрасте 5-14 лет, исследованных на влияние иммуномодулятора Ликопид за период 2009-2010 гг.

132 больных были распределены по следующим возрастным категориям: 6 мес. – 1 год 18 (13,6%), от 1-3 лет - 34 (25,8%), 4 - 7 лет – 30 (22,7%), 8 - 14 лет – 50 (37,9%) человек. Среди наблюдаемых девочек было 78 (59,0%), мальчиков 54 (41,0%). Детей из города было 64 (48,5%), сельских - 68 (51,5%).

Анализ возрастной структуры выявил, что дети раннего возраста преимущественно заболевают милиарной формой, чем подострой (94,2% и 5,8%,  $p < 0,001$ ). Дети 4-7 лет в 60,0% случаев поступили с милиарной формой, а в 40,0% с подострой. У детей школьных возрастов, как милиарная, так и подострая формы встречались с почти одинаковой частотой (56,0% и 44,0%).

Наблюдаемые 132 больных в зависимости от формы ДТЛ были разделены на две группы:

1-я группа - с острой формой (милиарной) – 95 (72,0%) больных, 2-я группа – с подострой формой диссеминированного туберкулёза – 37 (28,0%) больных.

При сборе анамнеза обращали особое внимание на наличие семейного контакта с больным туберкулёзом, наличие или отсутствие у последнего (первоисточника) бактериовыделения, очаг смерти, остроту начала и срок до поступления в ДТБ.

При осмотре оценивалась выраженность симптомов интоксикации, наличие и размер рубчика от вакцины БЦЖ, наличие микрополиадении - увеличение более 4-5 групп



периферических л/узлов; физикальные данные (перкуссия и аускультация грудной клетки); лабораторные исследования: общий анализ крови, бактериоскопия мокроты, промывных вод желудка/bronхов, рвотных масс с целью обнаружения микобактерий туберкулёза; наличие и выраженность специфической аллергии - туберкулиновая проба 2ТЕ ППД-Л.

Рентгено-томографические исследования грудной клетки при поступлении и в динамике.

В соответствии с задачами нашего исследования было изучено состояние клеточного и гуморального звена иммунной системы у 24 больных милиарным и подострым ДТЛ в возрасте 5 - 14 лет. Изучены следующие показатели иммунитета: Т – звена иммунитета, нагрузочный тест с теофиллином, фагоцитоз с латексом, уровня ЦИК, содержания сывороточных иммуноглобулинов трёх основных классов с применением метода радиальной иммунодиффузии по Mancini et al. (1965). Эти показатели были сопоставлены с таковыми же 24 здоровых детей, группы сопоставимы по возрасту и полу.

Проведен анализ летальных случаев - 44 из 132 детей: возраст, время от начала болезни до госпитализации в ДТБ, причины, приведшие к позднему поступлению, наличие контакта, тяжесть состояния на момент поступления, сроки пребывания в стационаре, факторы усугубившие состояние и приведшие к летальности.

В соответствии с задачами нашего исследования была изучена сравнительная эффективность лечения индивидуальным режимом с режимом ДОТС (с 2002г. и в настоящее время в Республике Таджикистан внедрена ДОТС стратегия - краткосрочные курсы химиотерапии (ККХТ). Всех вылеченных – 88 больных из 1-й и 2-й группы обозначили дополнительно буквами - И (лечение по индивидуальной схеме – 44больных) и буквой - Д (лечение по ДОТС- 44).

В И режиме больные получали 3-4 ПТП (HRS), а также назначался пиразинамид (Z) или этамбутол (E). На начальном этапе изониазид и рифампицин многие больные получали внутривенно (в/в) и по мере улучшения состояния больного в/в введение заменяли приёмом внутрь. Через 2 месяца лечения стрептомицин отменяли, в некоторых случаях больному дополнительно назначался канамицин. Применение 3-4-х ПТП продолжалось до 6 мес., с переходом на 3 ПТП до 9-10 мес. Далее применялись 2 ПТП, чаще (HR) в течении 1-2 и более месяцев. Общий срок лечения составлял 10-12 мес. и более.

Режимы ДОТС включают стандартные схемы лечения по категориям, ограничены определёнными сроками лечения, а оценка эффективности лечения проводится в основном по абациллированию больного методом бактериоскопии мазка мокроты (метод посева и определение чувствительности к ПТП не проводился с 1992г., и был возобновлен только в 2-х пилотах Республики в 2009г.). Всем нашим больным назначалась I категория ДОТС, которая предполагает – 2(3) месяца интенсивной фазы 4 препаратами (HRZE) таблетки внутрь, 4 месяца

поддерживающей фазы 2 препаратами (HR). Стрептомицин (S) вместо этамбутола (E) в интенсивной фазе назначается лишь детям до 6 лет.

Так, в режиме И-1 (с милиарным туберкулёзом) пролечились 31 человек, И-2 (с подострой формой ДТЛ) – 13 чел., в режиме Д-1 (с милиарным туберкулёзом) – 22 чел., Д-2 (с подострой формой ДТЛ) – 22 чел.

Эффективность лечения оценивалась нами в динамике по следующим критериям: устранение симптомов интоксикации (нормализация температуры, аппетита, сна), прекращение бактериовыделения по микроскопии мазка, заживление распада в лёгочной ткани.

При выписке из стационара в различные сроки (6, 8 и 10-12 мес.) нами были изучены случаи с остаточной рентгенологической активностью процесса в лёгочной ткани, т.к. это определяет риск развития рецидивов в последующем. К случаям с остаточной рентгенологической активностью процесса в лёгочной ткани по окончании стационарного курса лечения нами были включены следующие показатели: наличие нерассосавшихся и неуплотнившихся очагов в объёме более 1-2 сегмента, определяющиеся в корнях увеличенные л/узлы без признаков петрификации, а также участки пневмофиброза с включением очагов.

В соответствии с поставленными задачами влияния иммуномодулятора Ликопид на показатели иммунитета детей ДТЛ, лечившихся режимом ДОТС, были исследованы две группы: основная группа – 12 больных получивших 3 мес. 4ПТП (HRZE) и иммуномодулятор Ликопид (два 10-и дневных курса с перерывом в 2 недели) и группа контроля – 12 (из 132 больных), получивших Д режим - 3 мес. 4ПТП (HRZE) без Ликопада; в обеих группах показатели иммунитета были изучены до начала лечения и через 3 месяца. Группы были идентичны по возрасту, процессу в лёгких и осложнениям.

Статистическая обработка данных производилась по «Руководству по практическим занятиям по социальной гигиене и организации здравоохранения / Под ред. Ю. П. Лисицына, Н. Я. Копыта. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1984. – 400с.». Для оценки результатов исследования в каждой группе больных подсчитывали среднюю квадратическую ошибку. Среднее квадратическое отклонение рассчитывали одним из ускоренных методов – вычисление по амплитуде. Амплитуда рассчитывалась из таблицы С. И. Ермолаева зависимости коэффициента - К и числа наблюдений (стр. 225-226 руководства).

Для всех видов анализа достоверным считали значение  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Ведущую роль среди факторов, способствующих развитию болезни, играет контакт с туберкулёзным больным. Установлено, что 72 из 132 (54,5%) больных имели в семье контакт со взрослым туберкулёзным больным. В обеих группах контакт был выявлен почти с одинаковой частотой: в 1-й группе (милиарный ТБ) у 50 из 95 (52,6%), из них 8 (16,0%) случая из очага

смерти, во 2-й группе (подострой формой ДТЛ) у 22 из 37 (59,5%), из них 5 (22,7%) случая из очага смерти. Больные как 1-й так и 2-й группы чаще имели контакт с больным выделяющим микобактерии туберкулёза (МБТ+), чем с больным ранее переболевшим ТБ или имеющим внелёгочную форму (86,0% и 77,3% против 14,0% и 22,7%, соответственно;  $p < 0,001$ ), т.е. для большинства контактных детей имело место высокая степень эпидемической опасности. Выяснилось, что даже дети из семейного контакта с туберкулёзным больным не были своевременно обследованы и не получили курса химиопрофилактики.

Во всех случаях, как при милиарной, так и при подострой форме, больные выявлялись по обращаемости в учреждения ОЛС. Необходимо отметить, что из соматических клиник/инфекционных отделений было переведено больше больных милиарным туберкулёзом, чем подострой формой (62,1% и 13,5%,  $p < 0,001$ ), а с направлениями из ПМСП больше выявлялись больные с подострой формой, чем милиарным туберкулёзом (81,1% и 36,8%,  $p < 0,001$ ). Госпитализация детей как 1-й, так и 2-й группы в ДТБ была запоздалой, а сроки от начала заболевания до применения ПТП затягивались от одного и даже до 6 месяцев и более. Больные милиарной, по сравнению с подострой формой ДТЛ, относительно чаще поступали в более ранние сроки. Это обусловлено быстрым прогрессированием процесса и тяжестью клинических симптомов при милиарной форме. Так, с достоверностью ( $p < 0,05$ ) раньше поступили больные милиарной, чем подострой формой: до 1 мес. (32,6% против 13,5%), а до 2-х мес. (31,6% против 13,5%).

Несвоевременное выявление (более 1 месяца) способствовало прогрессированию процесса, и потому 93,7% больных с милиарным туберкулёзом поступили в тяжёлом/крайне тяжёлом состоянии, в то время как в состоянии средней тяжести чаще поступали больные с подострой формой, чем больные с милиарной формой (51,4% и 6,3%;  $p < 0,001$ );

Диссеминированный туберкулёз лёгких является остро прогрессирующим процессом, однако, милиарная форма в половине (51,5%) случаев имела постепенное начало, а подострый диссеминированный туберкулёз в 18,9% начинался остро.

Следующим важным фактором, который способствовал развитию такого остро прогрессирующего заболевания, являются дефекты иммунизации вакциной БЦЖ: так, было установлено, что вакцинация БЦЖ не была проведена у 73 (76,8%) из 95 больных с милиарным и у 15 (40,5%) из 37 больных подострой формой ДТЛ, ( $p < 0,001$ ). Получивших вакцинацию, но не имеющих поствакцинального кожного знака, детей в 1-й группе оказалось – 4 (4,2%), а ещё 9 (9,5%) детей имели поствакцинальный кожный знак малых размеров до 3мм. Детей с кожными знаками 4 мм и выше во 2-й группе было больше, чем в 1-й группе (29,7% против 9,5%,  $p < 0,05$ ). В целом, нужно отметить, что 91,4% больных милиарной и 70,3% больных с подострой формой ДТЛ имели высокий медико-биологический фактор риска.

Среди клинических симптомов у всех больных отмечались нарастающие признаки туберкулёзной интоксикации: повышенная температура тела до фебрильных цифр, снижение аппетита до анорексии, понижение массы тела до кахексии, резкая слабость. К моменту поступления у больных милиарным туберкулезом и особенно у детей раннего и младшего возраста - интоксикационный синдром был больше выражен, чем у детей старших возрастов с подострой формой диссеминированного туберкулёза.

Отмечена реакция периферических л/узлов у 91,6% детей 1-й и у 86,5% детей 2-й группы, но увеличение 6 и более групп л/узлов у больных милиарным и подострым ДТЛ было отмечено чаще, чем увеличение 4-5 групп (71,6% и 62,2% против 20,0% и 24,3%,  $p < 0,001$ ).

У 77 из 132 (58,3%) случаев наблюдалась реакция паренхиматозных органов в виде гепатоспленомегалии: из них у  $\frac{2}{3}$  (66,1%) больных увеличение печени, у  $\frac{1}{3}$  (33,9%) увеличение печени и селезенки; гепатоспленомегалия у детей милиарной формой наблюдалась чаще, чем у больных подострой формой (65,2% и 40,5%,  $p < 0,05$ ).

Грудные симптомы, как кашель и выделение мокроты, чаще проявлялись у больных с подострой формой, чем у больных милиарным туберкулёзом (51,4% и 11,6%,  $p < 0,001$ ), в то время как одышка наблюдалась чаще у больных милиарной формой, чем с подострой (72,6% против 43,9%;  $p < 0,001$ ). Столь высокие различия данного показателя обусловлены не только значительным удельным весом распространённости поражений лёгочной ткани, но и более выраженными интоксикации и гипертермии у детей милиарным туберкулёзом.

Кровотечения и кровохаркания не было отмечено ни у одного больного милиарной формой, только у 2 (5,4%) детей 13-14 лет с подострой формой - кровохарканье при поступлении. Боль в грудной клетке не была ведущим симптомом и только – 7 (7,4%) больных 1-й группы и 4 (10,8%) 2-й группы жаловались на боли. По всей вероятности, боль в грудной клетке была обусловлена субплевральным расположением очагов и у некоторых больных - плевритом, осложнившим основной процесс.

Перкуторно: в 3 раза чаще наблюдалось наличие тимпанита при перкуссии больных милиарным туберкулёзом, чем при подострой форме (80,0% против 24,3%;  $p < 0,001$ ). Аускультативно: жёсткое дыхание обнаружено в 2 раза чаще у больных милиарным процессом, чем при подострой форме (63,2% против 32,4%;  $p < 0,001$ ), а ослабленное везикулярное дыхание преобладало у больных подострой формой, чем при милиарной (67,6% и 36,8%;  $p < 0,001$ ). Влажные хрипы чаще наблюдались у больных 2-группы, по сравнению с 1-й (56,7% против 34,7%;  $p < 0,05$ ).

Как при милиарном туберкулёзе, так и при подострой форме ДТЛ патологический процесс в лёгких носил двусторонний распространённый характер: у 94,7% больных милиарной формой отмечалось расположение очагов по всем лёгочным полям, в то время как у больных подострой

формой - только в половине случаев (48,6%,  $p < 0,001$ ), а расположение очагов в верхних и средних лёгочных полях у детей 2-й группы было отмечено в 43,2%, в то время как у детей 1-й группы только в 5,3% случаев, ( $p < 0,001$ ). Локализация очагов в верхних отделах отмечалась только в 3-х (8,1%) случаях у больных 2-й группы. Рентгенотомографически у всех больных наблюдалось поражение внутригрудных лимфоузлов; однако, необходимо отметить, что двустороннее поражение в/грудных л/узлов в обеих группах встречалось чаще, чем одностороннее (76,8% и 81,1% против 23,2% и 18,9%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

Характерным признаком ДТЛ является частое присоединение внелёгочных локализаций, что свидетельствует о генерализации туберкулёзной инфекции гематогенным, лимфогенным и смешанными путями. В наших наблюдениях у 45 из 132 -  $\frac{1}{3}$  части детей - имелись различные внелёгочные локализации туберкулёза: у 36 (37,9%) больных с милиарной формой и у 9 (24,3%) больных с подострой формой.

Следует отметить, что только у больных милиарным ТБ диагностированы такие тяжёлые по прогнозу и исходам внелёгочные локализации как туберкулёзный менингит и туберкулёз позвоночника, они составили 66,6% (24 из 36 больных, имевших дополнительно внелёгочные локализации): у 58,3% менингит (21 случай, из них 4 менингоэнцефалитом) и 8,3% (3 больных) туберкулёз позвоночника, кроме того, экссудативный плеврит - у 22,2% (8 больных), и по 5,6% туб. мезоаденит (2 чел.) и туб. периферических лимфатических узлов (2 чел.). Генерализация милиарного ТБ с поражением двух органов отмечалось у 3-х больных (менингит+ ТБ позвоночника у 2-х больных, менингит+экссудативный плеврит у одного больного), а в одном случае милиарной формы отмечалось 3 локализации осложнений - менингит+ ТБ позвоночника+ТБ периферических л/узлов.

У 9 больных подострой формой ДТЛ, при внелёгочных локализациях осложнений, с одинаковой частотой по 3 больных (33,3%) диагностировались: туб. мезоаденит, туб. периферических л/узлов и экссудативный плеврит. Статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) туберкулёзный мезоаденит и туб. периферических л/узлов, чаще наблюдался у больных подострой ДТЛ (по 33,3%), чем у больных милиарным ТБ (5,6%).

Диссеминированный туберкулёз лёгких, являясь наиболее тяжёлой формой, сопровождается бактериовыделением и наличием распада в легочной ткани. По нашим данным бактериовыделение установлено у 38 (28,8%) из 132 детей: причём при подострой форме почти в половине случаев - 48,6% (18 из 37), а при милиарном туберкулёзе у 1/5 - 21,1% (20 из 95 случаев), достоверная разница ( $p < 0,001$ ). Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) бактериовыделителями являлись дети школьного возраста 8-14 лет по сравнению с детьми раннего возраста 6 мес. - 3 лет ( $40,0 \pm 6,9\%$  против  $19,2 \pm 5,4\%$ ), с группой детей дошкольного возраста 4-7 лет достоверности не выявлено. Внутри возрастной группы 8-14 лет чаще были бактериовыделителями больные 2 группы, чем больные 1-й группы ( $30,0 \pm 6,4\%$  против  $10,0 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Деструкция в лёгочной ткани (чаще единичная, мелких и средних размеров) была обнаружена у 47 (35%) из 132 случаев и также, как бактериовыделение, преобладала при подострой форме, чем при милиарной (70,3% против 22,1%),  $p < 0,001$ .

Туберкулинодиагностика по результатам пробы Манту 2ТЕ выявила отрицательный результат у 62,1% (59 из 95) больных милиарным туберкулёзом по сравнению с больными подострой формой - 10,8%, ( $p < 0,001$ ), а у больных с летальным исходом отрицательная анергия достигала - 84,1%.

Положительные реакции на туберкулин установлены чаще во 2-й группе (89,2%), чем в 1-й (37,9%): в виде слабоположительной (5-9 мм) были отмечены у одинакового количества больных как в 1-й так и в 2-й группе (8,4% и 8,1%), реакция средней интенсивности (10-14 мм) была отмечена в 8,4% случаев у больных 1-й группы, тогда как у больных 2-й группы такая реакция встречалась чаще (54,1%) случая, ( $p < 0,001$ ). В то время как выраженная реакция (15-16 мм) была отмечена в 5,3% случая у больных 1-й группы, а у больных 2-й группы в 18,9%, ( $p < 0,005$ ); доля гиперергических реакций (17 мм и выше, независимо от размера папулы наличие везикулонекротических изменений и лимфангоита) отмечена чаще в 1-й группе чем во 2-й (15,8% и 8,1%,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, установленный нами уровень чувствительности к туберкулину по пробе Манту 2ТЕ, как по результатам отрицательной анергии, так и средней интенсивности, выраженной и гиперергической реакции объясняется более выраженной иммунологической недостаточностью у больных 1-й группы, чем у 2-й группы.

У больных обеих групп наблюдались значительные сдвиги в общем анализе крови: лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, лимфопения, моноцитоз, увеличение СОЭ – более 20 мм/час. У больных 1-группы по сравнению со 2-й группой чаще наблюдалась лимфоцитопения (64,2% и 40,5%,  $p < 0,05$ ). Понижение данного показателя у больных обусловлено наличием более выраженного иммунодефицита и низкого специфического клеточного ответа у больных милиарным туберкулёзом лёгких, чем у больных подострой формой ДТЛ. Также обращает на себя внимание различие в показателе моноцитоза в 1-й группе против 2-й группы (25,3% и 13,5%,  $p > 0,05$ ). Показатель моноцитоза подтверждает более выраженную остроту процесса и является прогностически неблагоприятным признаком у больных.

В соответствии с задачами нами сопоставлены показатели иммунитета у 24 больных ДТЛ (острой - 15 случаев и подострой - 9 случаев) 5-14 лет, с таковыми у 24 здоровых детей аналогичного возраста. Сравнительная оценка позволила установить снижение  $CD3^+$  и  $CD4^+$  лимфоцитов, относительное количество которых у больных составило (38,5% и 24,9%) против (59,5% и 44,6%) у здоровых, ( $p < 0,001$ ).

В гуморальном звене иммунитета также определены изменения характерные для этой группы больных. В частности, отмечалось повышение относительного числа В- лимфоцитов больных в сравнении со здоровыми (22,1% против 17,3%,  $p < 0,001$ ). Имело место повышение относительного количества иммуноглобулинов класса G, M и A в сыворотке крови больных, в сравнении со здоровыми (1006%; 802,1%; 142,9% против 886,3%; 128,1%; 95,8%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

Абсолютно у всех больных детей обнаружено повышение (ЦИК), в сравнение со здоровыми детьми (7,89 ед. против 1,2 ед.,  $p < 0,001$ ), т.е. можно предполагать, что при ДТЛ под действием туберкулёзной интоксикации происходит образование ЦИК, которые, накапливаясь в различных тканях, обладают выраженным повреждающим действием. (Таблица 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели в группах

Показатель	Здоровые дети (n=24) 1	Больные ДТЛ (n=24) 2	$P_{1-2}$
CD3 <sup>+</sup> лимфоциты %	59,5 ± 0,75	38,1 ± 0,96	< 0,001
CD4 <sup>+</sup> лимфоциты %	44,6 ± 0,37	24,3 ± 0,7	< 0,001
CD8 <sup>+</sup> лимфоциты %	15 ± 0,68	13,9 ± 0,8	> 0,05
CD20 <sup>+</sup> лимфоциты %	17,3 ± 0,48	22,1 ± 0,58	< 0,001
JgG мг%	886,3 ± 17,1	1006 ± 9,4	< 0,001
JgM мг%	128,1 ± 3,7	802,1 ± 16,5	< 0,001
JgA мг%	95,8 ± 2,9	142,9 ± 9,6	< 0,001
ЦИКед.	1,2 ± 0,06	7,89 ± 0,08	< 0,001
СЭФ%	65,2 ± 0,53	50,9 ± 0,44	< 0,001
СФИ	5,3 ± 0,1	3,6 ± 0,11	< 0,001

Примечание. -  $P < 0,001$  – достоверность различий показателей по отношению к группе здоровых детей.

Наряду с изменениями в клеточном и гуморальном звене наблюдались изменения в фагоцитарной активности: средний фагоцитарный индекс и суммарный фагоцитарный эффект были понижены у больных ДТЛ (3,6 и 50,9%) против (5,3 и 65,2%) у здоровых ( $p < 0,001$ ).

Так, доказано, что диссеминированный туберкулёз у детей сопровождается: дефицитом клеточного иммунитета - выраженный в уменьшении Т-хелперов, повышение В-клеток, уровня

IgG, IgM и IgA, циркулирующих иммунных комплексов, а также понижения фагоцитарной активности.

Несмотря на все усилия врачей и проводимую терапию, в связи с поздней диагностикой заболевания и прогрессированием процесса, умерли 1/3 поступивших - 44 из 132 больных (33,3%): 42 из 95 (44,2%) с милиарной формой и 2 из 37 (5,4%) подострой.

Анализ возрастной структуры детей с летальным исходом выявил равное количество детей до 1 года и до 3-х лет по - 15 (по 34,1%), от 4-7 лет – 5 (11,4%), от 8-14 лет – 9 (20,5%).

Детальный анализ причин и факторов, способствовавших высокой летальности, выявил следующее: из 44 больных с летальным исходом вакцинацию при рождении не получили 37 (84,1%); у 1 (2,3%), анамнестически получившего при рождении вакцинацию - рубчика БЦЖ не было, 6 (13,6%) б-х имели малые размеры рубчиков до 3 мм после вакцинации БЦЖ. Таким образом, все 44 (100%) детей были с дефектами вакцинации БЦЖ.

Контакт в семье установлен в 30 (68,2%) из 44 летальных случаев, в том числе из очагов смерти 7 (15,9%) случаев. Из 30 детей имеющих контакт в семье - 28 (93,3%) детей были из очагов с выделением МБТ+, а 2 (6,6%) из них были из очагов без выделения МБТ. В 14(31,8%) случаях с летальным исходом контакт не был установлен.

Проанализированы сроки от начала заболевания до госпитализации и обнаружено, что: до 1 месяца заболевание длилось у 10 (22,7%) больных, до 2-х месяцев у 13 (29,5%) больных, до 3-х месяцев у 5 (11,5%) больных, от 3-6 месяцев у 10 (22,7%) больных, от 6 месяцев и более у 6 (13,6%) больных. Так, поздно выявлены – 77,3% больных ДТЛ.

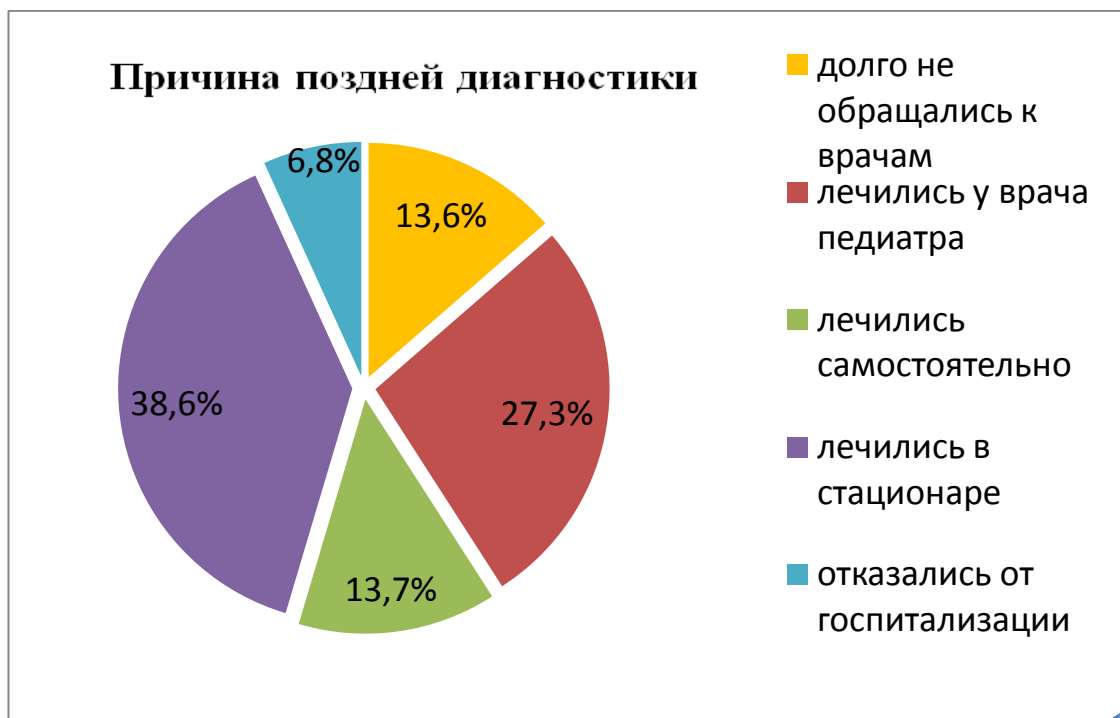
Проведен анализ причин позднего поступления приведших к летальности 44 случаев ( Рис. 1).

Одинаково часто (по 13,6% и 13,7%) случаев родители долго не обращались к врачам/лечили детей самостоятельно, в 6,8% случаев родители отказались от госпитализации своих детей - низкий уровень санитарной грамотности (в 34,1%); неоднократно лечились у врача педиатра 27,3% - отсутствие фтизиатрической настороженности а также своевременного целенаправленного обследования на туберкулёз у врачей ПМСП, и только 38,6% при ухудшении состояния были госпитализированы в соматические/инфекционные стационары, откуда после неэффективного лечения АБП широкого спектра и консультации фтизиатра переведены в ДТБ.

Наиболее высокую летальность мы обнаружили среди детей раннего возраста до 1года: из 18 поступивших в ДТБ - 15 умерло (83,3%) против летальности в других возрастных группах 1-3, 4-7 и 8-14 (44,1%, 16,7% и 18,0%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

При таком генерализованном процессе, как осложнение милиарного ТБ менингитом/менингоэнцефалитом летальность достигает - 85,7% (18 из 21случая с менингитом).





Данные пробы Манту 2ТЕ при поступлении в стационар у больных с летальным исходом выявила следующее: у 84,1% (37 из 44) летальных случаев обнаружена отрицательная анергия, в равных количествах по 2,3% выявлена слабая, выраженная и гиперергическая реакция и у 9,1% реакция средне интенсивности, что свидетельствует о резко выраженных нарушениях иммунитета, что привело к генерализации и летальности.

У всех 100% умерших были резко выражены симптомы интоксикации: слабость, повышение  $t^{\circ}C$ , одышка, снижение массы тела. Понижение аппетита имело место у всех при поступлении, анорексия у 47,7%, гепатолиенальный синдром, в виде увеличения печени у 31,8%, а ещё у 27,3% было обнаружено увеличение печени и селезёнки. Процесс сопровождался бактериовыделением в 22,7% случаев и распад в лёгких чаще единичный мелких/средних размеров имел место в 31,8% случаях летального исхода.

Анализ продолжительности пребывания в больнице выявил, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) летальные исходы были зарегистрированы до 10 суток - 52,6% против 25,0% в срок до 20 суток и 22,7% до 30 суток, что свидетельствует об остро прогрессирующем течении и поступлении в инкурабельном/крайне запущенном состоянии при поступлении.

Летальность 44 детей была обусловлена: туберкулёзный менингит/менингоэнцефалит у 18 (43%), (из них 4 имели по 2-3 других внелёгочных локализаций), в равных долях по 3-е больных

умерли от перитонита и спонтанного пневмоторакса, а 20 случаев с летальным исходом при нарастающих дыхательной и сердечной недостаточности.

Эффективно пролечились в стационаре 88 больных. Проведена оценка эффективности лечения по уходу симптомов интоксикации, ликвидации бактериовыделения, заживлению полостей распада и оценки рентгенологических показателей обратного развития лёгочного процесса в группах сравнения - И и Д режимами.

Режимы лечения (И и Д) не повлияли на темпы ликвидации симптомов интоксикации у больных миллиарным ТБ к 2-м, 4-м, и более месяцам лечения (48,4% и 45,4%; 38,7% и 36,4%; 12,9% и 18,2%;  $p > 0,05$ ).

У детей больных подострой формой ДТЛ устранение симптомов интоксикации выявило другую закономерность: к 2-м месяцам лечения в И режиме симптомы интоксикации были устранены чаще (69,2%), чем в Д режиме (45,4%), ( $p > 0,05$ ). К 4-м мес. лечения в И режиме у всех больных были ликвидированы симптомы интоксикации, тогда как в Д режиме только у 72,7% (у 6 больных симптомы интоксикации сохранялись дольше 4-х мес.). Анализируя данные, мы пришли к выводу, что темпы ликвидации симптомов интоксикации оказались выше при И режиме, чем при Д режиме у больных с подострой формой ДТЛ.

Прекращение бактериовыделения - главный критерий при оценке эффективности лечения бациллярных больных. Из 88 пролечившихся больных - 28 (31,8%) бактериовыделители: И - режим получили 11 больных, режим ДОТС - 17 больных. Анализ выявил, что к 2 месяцам лечения по И - режиму абациллировано - 54,5%, тогда как по Д - режиму - 64,7% больных. К 3-4 месяцам лечения в И режиме произошла конверсия мазка мокроты у всех больных (дополнительно абациллировались ещё 5 б-х (45,5%), а по Д режиму абациллировались 3-е б-х (17,6%), таким образом, полная конверсия мазка мокроты по Д режиму завершилась только к 5-6 мес. Темпы абациллирования мокроты оказались выше в группе И, ( $p > 0,05$ ).

Рентгенологическая динамика по темпам заживления полостей распада является одним из критериев оценки эффективности лечения больных с деструкциями. Всего 33 больных с деструкциями лечились: в режиме И - 15 больных, в режиме Д - 18. Анализ показал, что у больных лечившихся по режиму И заживление деструкции через 2 месяца наступило у 3 (20,0%), к 3-4 месяцам - у 8 (53,3%), к 5-6 месяцам у остальных 4 (26,7%) больных. Тогда как в Д режиме заживление деструкции к 2-м мес. не произошло ни у одного больного и началось только к 3-4 мес. у 9 из 18 больных - 50,0%, к 5-6 мес. ещё у 9 (50,0%) больных. Таким образом, обеими режимами удалось достичь заживления распада в лёгочной ткани только к 5-6 месяцам лечения, но начало заживления полостей распада в режиме И оказалось более ранним (с 2-х мес.).

Немаловажным фактором для полного обратного развития туберкулёзных изменений у больных остропрогрессирующими, генерализованными формами является также длительность лечения, особенно стационарного его этапа.

Больные с остroteкущими формами как ДТЛ по тяжести состояния и распространённости процесса нуждаются в 9-10 и более мес. стационарного лечения (Н. В. Юхименко, 1998); однако, по нашим данным до 6 месяцев по Д режиму в стационаре пролечились (68,2%±10,2%) больных милиарной формой и (59,1±10,7%) подострым ДТЛ. Получена достоверная разница количества выписанных до 6 мес. лечения детей милиарным туберкулёзом между режимами И и Д (38,7 ± 8,7% против 68,2±10,2%,  $p < 0,05$ ), до 12 мес. и более соответственно 35,5±8,6% против 4,6±4,6%, ( $p < 0,001$ ).

При оценке рентгенологических изменений на момент выписки из стационара в различные сроки (6, 8, и 10-12 мес.) были изучены случаи с остаточной рентгенологической активностью процесса в лёгочной ткани, т.к. они определяют риск развития рецидивов в последующем. (Табл. 2).

Таблица 2

Количество больных выписанных с остаточными активными рентгенологическими изменениями в лёгких

Группа	Всего выписано с остаточной активностью процесса	Из них:		
		Через 6 мес.	Через 8 мес.	Через 10-12 и более мес.
<b>И(n=44)</b> Абс. число	8	3	2	3
M± m%	18,2±5,8**	6,8±3,7**	4,5±3,1	6,8±3,6
<b>Д(n=44)</b> Абс. число	17	13	2	2
M± m%	38,6±7,3	29,5±6,8	4,5±3,1	4,5±3,1
<b>Всего (n=88)</b>	25	16	4	5
M± m%	28,4±4,8	18,2±4,1**	4,5±2,2	5,7±2,4

Примечание: \*\* -  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей по сравнению с Д- группой.

Детей с остаточной рентгенологической активностью процесса в лёгочной ткани по режиму Д выписалось чаще – 17 из 44 (38,6±7,3%), чем по режиму И 8 – из 44 (18,2±5,8%),  $p < 0,05$ . К 6 месяцам лечения чаще (18,2±4,1), чем у пролечившихся 10-12 месяцев (5,7±2,4) имелись активные остаточные рентгенологические изменения ( $p < 0,05$ ). К 6 месяцам в Д группе отмечается большее количество детей выписанных с остаточной рентгенологической активностью процесса, чем лечившихся И режимом (29,5±6,8% и 6,8±3,7%,  $p < 0,05$ ).

Выписка больных с активными остаточными рентгенологическими изменениями в последующем является фактором риска развития рецидивов у этих больных, так как диспансерные группы наблюдения не функционируют и дальнейшая судьба этих детей остаётся неизвестной.

Учитывая выявленные иммунологические нарушения у детей, нами было решено выяснить иммунокорректирующую эффективность Ликопида в комплексном лечении ДТЛ. Оценка эффективности воздействия Ликопида была доказана повторным анализом иммунологических показателей через 3 месяца интенсивной фазы лечения у основной группы – 12 больных получивших 3 мес. 4ПТП (HRZE) и иммуномодулятор Ликопид (по 1 мг два 10-и дневных курса с перерывом в 2 недели) и группа контроля – 12 (из 132 больных), получивших Д режим - 3 мес. 4ПТП (HRZE) без Ликопида; Группы были идентичны по возрасту, процессу в лёгких и осложнениям. Данные приведены в таблице 3.

У больных как основной, так и контрольной группы отмечена позитивная динамика через 3 мес. в виде повышения общего пула Т-лимфоцитов: увеличение относительного количества лимфоцитов периферической крови, увеличение Т-хелперов и Т-супрессоров. Однако, через 3 месяца лечения у больных основной группы, получивших Ликопид, выявлена достоверная разница в иммунологических показателях по сравнению с контрольной группой. В основной группе по показателю CD3<sup>+</sup> выявлена достоверная разница P<sub>1-2</sub> (38,0% и 46,5%; p<0,001), тогда как в контрольной группе при сравнении P<sub>3-4</sub> достоверности не было (38,2% и 41,5%; p>0,05). Нарастание показателя CD3<sup>+</sup> через 3 мес. лечения в основной группе под дополнительным влиянием Ликопида оказалось выше, чем в контрольной группе без применения Ликопида P<sub>2-4</sub> (46,5% против 41,5%; p< 0,001).

В основной группе по показателю CD4<sup>+</sup> выявлена достоверная разница P<sub>1-2</sub> (24,3% и 30,8%; p<0,001), в то время как в контрольной группе P<sub>3-4</sub> достоверности не было (24,3% и 25,6%, соответственно; p>0,05). При сравнении показателя CD4<sup>+</sup> в основной и контрольной группе после 3-х мес. лечения P<sub>2-4</sub> выявлена достоверная разница (30,8% против 25,6%, p<0,001).

В основной группе по показателю CD8<sup>+</sup> получена достоверная разница P<sub>1-2</sub> (13,8% против 15,7%; p<0,05), но в контрольной группе P<sub>3-4</sub> (14,0% против 15,9%; p>0,05). Статистически недостоверна разница P<sub>2-4</sub> (15,7% и 15,9%).

В - лимфоциты имели тенденцию к увеличению у больных контрольной группы, показатель CD20<sup>+</sup> у которых был достоверно выше (24,8 ± 0,81%) по сравнению с исходными (22,2 ± 0,9%), p<0,05, а разница P<sub>2-4</sub> по этому показателю (23,2% и 24,8%, p>0,05). Иммуноглобулины класса А, М, и G больных ДТЛ до начала терапии были повышены по сравнению со здоровыми детьми, и в динамике через 3 мес. было обнаружено их дальнейшее достоверное повышение у больных основной и контрольной группы, за исключением показателя

Таблица 3

## Динамика иммунологических показателей в группах наблюдения

Иммунологические показатели	Основная группа		Контрольная группа		Достоверность различий		
	При поступлении M± m%	Через 3 мес. лечения M± m%	При поступлении M± m%	Через 3 мес. лечения M± m%	P <sub>1-2</sub>	P <sub>3-4</sub>	P <sub>2-4</sub>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>			
CD3+ (%)	38,0 ± 1,4	46,5 ± 0,87	38,2 ± 1,7	41,5 ± 1,35	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	<b>&lt;0,001</b>
CD4+ (%)	24,3 ± 0,9	30,8 ± 1,1	24,3 ± 1,1	25,6 ± 1,3	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	<b>&lt;0,001</b>
CD8+ (%)	13,8 ± 0,45	15,7 ± 0,53	14,0 ± 1,2	15,9 ± 0,42	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	>0,05
CD20+ (%)	22,4 ± 1,1	23,2 ± 1,2	22,2 ± 0,9	24,8 ± 0,81	>0,05	<b>&lt;0,05</b>	>0,05
JgA мг %	156,2 ± 16,5	216,3 ± 16,2	129,6 ± 5,5	200,6 ± 13,5	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,05
JgM мг %	773,8 ± 28,5	846,3 ± 15,2	830,4 ± 18,8	900,6 ± 23,6	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
JgG мг %	1010,4 ± 16,0	961,3 ± 12,9	1001,7 ± 14,4	1050 ± 13,5	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,001</b>
СФИ	3,58 ± 0,09	3,8 ± 0,11	3,6 ± 0,18	3,8 ± 0,13	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	>0,05
СЕФ %	52,9 ± 0,5	57,5 ± 0,54	52,8 ± 0,7	55,0 ± 1,35	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	>0,05
ЦИК усл. ед.	7,9 ± 0,15	5,82 ± 0,3	7,9 ± 0,2	6,9 ± 0,22	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,05

IgG, который имел тенденцию к понижению у больных принимавших Ликопид. Сравнение показателей IgG и IgM в динамике выявило, что у больных контрольной группы эти показатели были достоверно выше, чем у больных основной группы, и разница  $P_{2-4}$  была также достоверна.

В обеих группах больных через 3 мес. лечения наблюдалось понижение показателя ЦИК, в основной группе (7,9ед. против 5,82ед;  $p<0,001$ ), в контрольной группе (7,9ед. против 6,9ед.,  $p<0,001$ ). Разница показателей  $P_{2-4}$  была недостоверна.

СЭФ - суммарный эффект фагоцитоза и СФИ – средний фагоцитарный индекс через 3 мес. в основной группе повышался с достоверностью ( $p<0,001$ ) от (52,9% до 57,5% и 3,58% до 3,8%). В контрольной группе не было выявлено достоверности этих показателей. Разница показателей  $P_{2-4}$  была недостоверна.

Таким образом, включение иммуномодулятора Ликопид в патогенетическую комплексную противотуберкулёзную терапию в интенсивной фазе, оказало стимулирующее влияние на иммунную систему больных ДТЛ.

#### **Учитывая:**

1) сохраняющийся до настоящего времени высокий (в пределах 11-12%) удельный вес ДТЛ среди поступающих в ДТБ; 2) незнание врачами ОЛС проблемы первичного туберкулёза, а именно милиарного и подострого ДТЛ у детей; 3) трудности дифференциальной диагностики; 4) тяжёлое/крайне тяжёлое состояние больных при поступлении из-за запоздалой диагностики; 5) большой процент генерализаций в виде осложнений (самый грозный из них менингит/менингоэнцефалит, 6) частота летальных исходов 44 из 132 ДТЛ (33,3%), у больных милиарным ТБ 44,2%, детей до года 83,3%, а при генерализации менингитом 85,7%, возникла необходимость уточнить комплекс мероприятий для оптимизации диагностики ДТЛ у детей на всех этапах, начиная с врача ПМСП.

**I этап. Врач ПМСП** должен правильно оценить жалобы, клинические проявления, лабораторные данные.

1. Жалобы:

а) обратить внимание на длительность интоксикации и нарастание её симптомов вплоть до тяжёлого состояния: субфебрилитет, переходящий в лихорадку, потливость, резкая общая слабость, снижение аппетита, похудание, потеря массы тела;

б) кашель чаще сухой, может быть с мокротой, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье.

2. В анамнезе обратить внимание:

а) на наличие и длительность контакта с больным туберкулёзом, особенно с бактериовыделителем в семье;

б) перенесенные заболевания инфекционной и вирусной этиологии за последнее время.

### 3. Данные объективного исследования:

а) наличие на левом плече рубчика после вакцинации БЦЖ и его размер;

б) обязательно пропальпировать периферические лимфоузлы, следует обратить внимание на количество, размер, консистенцию, отсутствие болезненности при пальпации (так как для туберкулёза в детском возрасте характерна микрополиадения – увеличение 5 и более групп периферических л/узлов от размера чечевицы до размера фасоли, тестоватой консистенции, не спаянные с кожей и окружающей тканью, подвижные и безболезненные при пальпации);

в) обратить внимание на несоответствие тяжести состояния и незначительно выраженные аускультативные данные (для ДТЛ характерно перкуторно чаще тимпанит, чем притупление, аускультативно чаще жёсткое, чем ослабленное дыхание, небольшое количество сухих хрипов, редко - влажные).

### 4. Клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование должно включать:

а) общий анализ крови (обратить внимание на умеренное СОЭ, умеренный лейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, лимфоцитопению, моноцитоз);

б) общий анализ мочи (могут наблюдаться незначительные изменения токсического характера в виде умеренного количества белка и единичных лейкоцитов);

в) исследование 3-х проб мазка на МБТ методом микроскопии: у детей старшего возраста – мокроту/промывные воды бронхов, у детей младшего возраста исследовать промывные воды желудка/рвотные массы;

г) рентгеновский снимок грудной клетки – ДТЛ, особенно милиарный туберкулёз в начале заболевания, диагностируется качественным рентгеновским снимком (нормальной жёсткости); даже только понижение прозрачности, усиление сосудистого рисунка при наличии грудных жалоб и симптомов интоксикации требует провести курс неспецифической терапии в течение 10-14 дней (не рекомендовано назначать препараты, которые обладают специфическим действием - рифампицин, стрептомицин, канамицин, амикоцин, фторхинолоновый ряд). В случае клинической неэффективности данного лечения повторить рентгеновский снимок.

5. При длительно (2-3 недели) сохраняющихся лихорадки и синдрома интоксикации, неэффективности неспецифического лечения необходима консультация фтизиатра.

6. При подворных обходах врачом и фельдшером ПМСП необходимо привлекать к обследованию: детей с дефектами вакцинации, температурающих, кашляющих с мокротой к 3-х кратному анализу мокроты на МБТ, в очагах туб. инфекции обследование всех членов семьи (взрослые – флюорограмма +3-х кратный анализ мокроты, дети – тщательный осмотр с учётом особенностей первичного туберкулёза и ДТЛ).

**Алгоритм наблюдения в ПМСП за больными с  
подозрением на туберкулез**

*При подворных обходах врачом и фельдшером ПМСП необходимо обследовать детей с дефектами вакцинации, особенно раннего возраста до 3 лет, в очагах туб. инфекции обследовать всех членов семьи (взрослые – флюорограмма +3-хкратно анализ мокроты, дети – тщательный осмотр с учётом особенностей первичного туберкулёза и ДТЛ.*

***В жалобах:** наличие и нарастание симптомов интоксикации (температура, общая слабость, понижение аппетита, похудание) грудные симптомы (кашель от сухого до влажного с мокротой, одышка, боли в груди)*

***В анамнезе:** наличие контакта с ТБ больным, перенесенные заболевания инфекционной и вирусной этиологии за последнее время*

***В объективном исследовании:** особенно у детей до 7 лет рубчик БЦЖ и его размер, микрополиадению, несоответствие тяжести состояния и незначительно выраженных аускультативных и перкуторных данных*

***Провести R – графическое обследование органов грудной клетки:** при наличии воспалительных изменений или же понижения прозрачности через 10-14 дней неспецифической терапии повторить рентген снимок (нормальной жёсткости)*

***Проба Манту 2 ТЕ может быть от отрицательной до гиперергической***

***Провести 3-хкратно микроскопию мокроты (детям старшего возраста)***

***В общем анализе крови:***

*Умеренное СОЭ и лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево, лимфоцитопения, моноцитоз.*

**ЧЕРЕЗ 2-3 НЕДЕЛИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ПРИ СОХРАНЯЮЩИХСЯ ЛИХОРАДКЕ И СИНДРОМЕ ИНТОКСИКАЦИИ) НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ ФТИЗИАТРА**



## **II этап. Районный фтизиатр**

Районному фтизиатру из анамнеза важно уточнить первоисточник: где и когда заболел, форма процесса, бактериовыделение, регулярность и эффективность химиотерапии (для установления возможного заражения первичным лекарственно - устойчивым штаммом).

Фтизиатром проводится углублённое общеклиническое обследование:

1. При необходимости проводится сбор мокроты, промывных вод желудка на МБТ;
2. Туберкулинодиагностика - внутрикожная проба Манту 2ТЕ (при диссеминированном туберкулёзе ответные реакции могут быть от отрицательной анергии до гиперергической);
3. Рентген-томографическое исследование органов грудной клетки - если на первой рентгенограмме нет изменений и прошло 2 недели, а симптомы интоксикации и лёгочной патологии держатся, необходимо рентгенограмму повторить.

При доказанном диагнозе диссеминированного туберкулёза необходима неотлагательная госпитализация больных детей в туберкулёзный стационар и обязательное обследование всех членов семьи на туберкулёз для выявления первоисточника (рентгенограмма лёгких, при наличие кашля 3-х кратное исследование мокроты на МБТ).

## **III этап. Туберкулёзный стационар.**

При необходимости проводится:

1. Дополнительное рентгенологическое, томографическое обследование;
2. Общий и БХА крови, общий анализ мочи;
3. Обязательное культуральное исследование (бактериологический посев) мокроты на МБТ, тест на чувствительность к ПТП;
4. Анализ мокроты на грибки и неспецифическую микробную флору;
5. Функциональное исследование органов дыхания и сердца;
6. При наличии внелёгочных поражений назначение консультации специалистов по внелёгочному туберкулёзу;
7. Консультации других специалистов по показаниям.

Клинический диагноз и план лечения утверждает ЦВКК по представлению лечащего врача.

Лечение этих больных представляет значительные трудности, которые можно будет преодолеть при условии своевременной диагностики и диф. диагностики, а также использования всевозможных методов и способов лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Ведущими факторами риска в заболевании милиарным и подострым ДТЛ у детей являются: тесный семейный контакт с больным ТБ – 54,3%, отсутствие химиопрофилактики у всех контактных, дефекты в проведении иммунизации БЦЖ (отсутствие и малые размеры кожных знаков БЦЖ) при милиарном у 91,4% и у 70,3% больных подострым ДТЛ, а также несвоевременное выявление (более 1 месяца) - 70,0% больных.

2. Диссеминированный туберкулёз лёгких является остро прогрессирующим процессом, однако, милиарная форма в половине (51,5%) случаев имела постепенное начало, а подострый диссеминированный туберкулёз в 18,9% начинался остро. При поступлении тяжёлое/крайне тяжёлое состояние отмечалось в 93,7% случаев у больных с милиарной формой и в 48,6% с подострой формой, микрополиадения проявляется одинаково часто при милиарной и подострой форме ДТЛ (91,6% и 86,5% соответственно), гепатоспленомегалией в 65,2% при милиарной и в 40,5% при подострой ДТЛ.

3. Негативная анергия наблюдается на пробу Манту 2 ТЕ в 62,1% при милиарной, а при подострой форме в 10,8%. Особенностью изменений в общем анализе крови является лимфоцитопения (показатель специфического процесса): у больных милиарной формой в 64,2% случаев, при подострой в 40,5%. Бактериовыделение методом микроскопии мазка обнаружено у 22,1% больных милиарной формой и 48,6% больных подострой формой.

4. При обеих формах рентгеномографически кроме множества очагов в лёгких обязательным проявлением является увеличение в/грудных л/узлов у всех больных, а распад лёгочной ткани обнаружен в 22,1% случаев милиарной формой и в 70,3% подострой.

5. Тяжёлое течение милиарного и подострого ДТЛ усугубляется генерализацией процесса и внелёгочными локализациями у  $\frac{1}{3}$  части больных: при милиарной форме в 36 (37,9%) случаев, при подострой в 9 (24,3%) случаев. Наиболее частым и самым грозным внелёгочным осложнением при милиарном ТБ является менингит - у 21 из 36 (58,3%). Из-за поздней диагностики заболевания и прогрессирования процесса умерло  $\frac{1}{3}$  - 44 из 132 больных (33,3%), милиарный ТБ в 44,2% закончился летальным исходом, а среди детей до года процент летальности возрос до 83,3%, при генерализации (менингит/менингоэнцефалит) до 85,7%.

6. Иммунологическими тестами при милиарной и подострой форме ДТЛ доказано уменьшение Т-хелперов до 24,3%, повышение В-клеток до 22,1%, повышение уровня IgG (1006%), IgM (802,1%), IgA (142,9%) и циркулирующих иммунных комплексов до 7,89 ед., а также понижение фагоцитарной активности.

7. Лечение детей ДТЛ индивидуальным режимом в сравнении режимом ДОТС выявило более высокие показатели эффективности: остаточную рентгенологическую активность из выписанных И режимом имели 18,2% против 38,6% Д режимом; при выписке через 6 месяцев соответственно в 6,8% в И против 29,5% Д режима; продление интенсивной фазы от 3-х до 6 мес., а сроков

стационарного лечения до 10-12мес. снизило процент выписанных с остаточной рентгенологической активностью в лёгких с 18,2% до 5,7%. Перечисленное выше диктует необходимость пересмотреть сроки интенсивной фазы и стационарного лечения детей остро прогрессирующими формами туберкулёза в Республике Таджикистан.

8. Доказана эффективность воздействия на иммунологические показатели комплексного применения ПТП и иммуностимулятора Ликопид у детей ДТЛ в интенсивную фазу.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С целью своевременного выявления ДТЛ и профилактики ТБ у детей врачу и фельдшеру ПМСП при подворных обходах (уделяя особое внимание очагам ТБ инфекции), выявлять детей раннего возраста до 7 лет с дефектами вакцинации БЦЖ - отсутствие или малый размер до 3мм рубчика; дети из контакта с больным ТБ (независимо от выделения МБТ) нуждаются в медицинском обследовании: наличие субфебрильной/высокой температуры, симптомов интоксикации, их длительность и нарастание, безболезненное увеличение 5-6 групп периферических л/узлов, при наличии мокроты необходим 3-х кратный анализ на МБТ.
2. Детей с отсутствием рубчика БЦЖ при отрицательной пробе Манту 2ТЕ необходимо в амбулаторных условиях провакцинировать БЦЖ, в очагах ТБ инфекции обследовать всех взрослых (флюорографически + 3-х кратный анализ мокроты на МБТ), всем детям обязательно проводить химиопрофилактику.
3. В детских инфекционных/соматических пульмонологического профиля отделениях, обратить внимание на несоответствие тяжести состояния и скудные физикальные данные, гепатоспленомегалию, рентгенологически милиарная форма ДТЛ подтверждается не ранее 10-14 дней от начала заболевания; все больные через 2-3 недели безуспешного лечения при отсутствии рентгенологической динамики должны быть консультированы фтизиатром.
4. Для снижения количества выписанных больных ДТЛ с остаточной рентгенологической активностью в лёгких необходимо продление интенсивной фазы до 6мес. и сроков стационарного лечения до 10-12мес, а дополнительное включение в интенсивной фазе – иммуностимулятора Ликопид положительно влияет на иммунную систему.
6. В программе курсов повышения квалификации педиатров, семейных врачей, инфекционистов/фтизиатров расширить вопросы раннего выявления, дифференциальной диагностики, клиники и лечения милиарной и подострой ДТЛ в детском возрасте.

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

1. **Дусматова З. Ш.** Диссеминированный туберкулёз лёгких у детей / З. Ш. Дусматова, У. Ю. Сироджиддинова // Материалы юбилейной сессии. К 80 - летию Центрального НИИ туберкулёза РАМН и 75 летию со дня рождения академика РАМН А. Г. Хоменко. – М., 2001. С. 242-243.

2. Sirojiddinova U. Yu. Causes of children haematogenous tuberculosis in Tajikistan / U. Yu. Sirojiddinova, **Z. Sh. Dusmatova**, Tc. Sirojiddinov // Abstract Book “The first International congress on pulmonary disease, intensive care and tuberculosis”. Tehran – Iran, 2003. – P. 107. 155.
3. **Дусматова З. Ш.** Диссеминированный туберкулёз у детей в современных эпидемиологических условиях Республики Таджикистан / З. Ш. Дусматова, У. Ю. Сироджиддинова, М. Б. Мирзоева, Ф. И. Юмагулова // Материалы международной конференции «По контролю за туберкулёзом в Центральной Азии». Душанбе. 2006. С. 108.
4. Сироджиддинова У. Ю. Особенности клинического течения диссеминированного туберкулёза у детей и подростков / У. Ю. Сироджиддинова, О. И. Бобоходжаев, **З. Ш. Дусматова** // Сборник научных тезисов 56-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Душанбе, 2008. - С. 212-213.
5. Бобоходжаев О. И. Особенности клинико-иммунологического статуса и эффективности лечения лёгочных диссеминаций у детей и подростков в Республике Таджикистан / О.И. Бобоходжаев, У. Ю. Сироджиддинова, **З. Ш. Дусматова** // Сборник трудов конгресса пульмонологов ЦАР. Ташкент, 2008. № 351. - С. 103.
6. **Дусматова З.Ш.** Оптимизация мер по своевременной диагностике диссеминированного туберкулёза лёгких у детей / З. Ш. Дусматова, У. Ю. Сироджиддинова // Годичная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Оценка качества жизни пациентов и пути её улучшения», Душанбе, 2009. – С. 137-138.
7. Дусматова З. Ш. Оптимизация мер по своевременному выявлению милиарного и подострого диссеминированного туберкулёза у детей и подростков: методическое пособие / **З. Ш. Дусматова**, О. И. Бобоходжаев, Ф. И. Юмагулова. – Душанбе, 2009 – 23 стр.
8. **Дусматова З. Ш.** Причины смертности детей, больных милиарным туберкулёзом, осложнённым менингитом / Дусматова З. Ш., У. Ю. Сироджиддинова, С. Дж. Исмаилов, Б. Шарипов // Журн. Паёми Сино (Вестник Авиценны). 2010. – № 1. - С. 83-86.
9. **Дусматова З. Ш.** Милиарный туберкулёз у детей и подростков / З. Ш. Дусматова, О. И. Бобоходжаев, С. Дж. Исмаилов // Материалы международной конференции. «М / ШЛУ – ТБ – призыв к действиям». – Душанбе, 2010. – С. 91.
10. **Дусматова З.Ш.** Особенности течения и оптимизация выявления диссеминированного туберкулёза у детей и подростков / З. Ш. Дусматова // Журн. Здравоохранение Таджикистана. – Душанбе, 2011. - №2. – С. 68-71.

## Список сокращений

БЦЖ – (BSG) – бацилла Кальметта Герена - вакцина против туберкулёза

ДОТС (DOTS) – краткосрочный курс химиотерапии под контролем

ДТБ – детская туберкулёзная больница г. Душанбе

ДТЛ – диссеминированный туберкулёз лёгких

МБТ – микобактерия туберкулёза

ОЛС - общая лечебная сеть

ПМСП первичная медико-санитарная помощь

РРД-Л – сухой очищенный дериват Линниковой

ПТП – противотуберкулёзные препараты

CD3<sup>+</sup> – периферические Т-лимфоциты

CD4<sup>+</sup> – Т- хелперы (клетки способные распознавать антиген-пептид)

CD8<sup>+</sup> – Т- супрессоры (цитотоксические клетки)

CD20<sup>+</sup> – В - лимфоциты

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СФИ– средний фагоцитарный индекс

СЭФ – суммарный эффект фагоцитоза

ТБ – туберкулёз

ЦИК– циркулирующие иммунные комплексы

JA - иммуноглобулин класса А

JG –иммуноглобулин класса G

JM - иммуноглобулин класса M

Е - этамбутол

Н – изониазид

Р – рифампицин

S – стрептомицин

Z – пипразинамид