

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»

На правах рукописи

Петракова
Ирина Юрьевна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ВЕДЕНИЮ
ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
С УЧЕТОМ ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, доцент
Губкина Марина Федоровна,
доктор медицинских наук, профессор
Тюрин Игорь Евгеньевич,

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	18
1.2 ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И КОНТРОЛЬ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	27
1.3 ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	67
3.1 МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ПОДРОСТКОВ.....	67
3.2 ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЬШИХ ОСТАТОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	73
3.3 ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ.....	78
3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	86
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ НА КОНСЕРВАТИВНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	95
4.1 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ.....	96
4.2 ВЫЯВЛЕНИЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ И МЕТОДОВ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ.....	115
ГЛАВА 5. ВЫБОР СРОКОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ НА ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	126
5.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	129
5.2 ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.....	164
ГЛАВА 6. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ЧАСТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....	176
6.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПОВТОРНЫМ КТ-ИССЛЕДОВАНИЯМ.....	176

6.2.	АНАЛИЗ РАЗНОНАПРАВЛЕННОЙ ДИНАМИКИ КТ-КАРТИНЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	192
ГЛАВА 7.	ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ.....	203
7.1.	ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ, НАБЛЮДАВШИХСЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ.....	204
7.2.	РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ЗАВЕРШИВШИМИ ОСНОВНОЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА.....	209
7.3.	ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	217
ГЛАВА 8.	ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	225
8.1.	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СО СТАНДАРТНОЙ ДОЗОЙ.....	227
8.2.	КОГОРТНАЯ ОДНОМОМЕНТНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИ НКДТ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ.....	236
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	242
	ВЫВОДЫ.....	256
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	260
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	263
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	265

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глобальный отчет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2024г. продемонстрировал, что туберкулез (ТБ) в мире в настоящее время остается серьезной проблемой. Так, в 2023г. диагностировано 8,2 млн новых случаев данного заболевания, что является самым высоким показателем с 2015г. После прекращения пандемии COVID-19 ТБ является основной причиной смертности от инфекционных заболеваний. На долю детей и подростков приходится 12%, т. е. почти 1 млн случаев ТБ [345].

В РФ в последние годы происходит снижение среднего уровня заболеваемости. Однако в различных регионах этот показатель существенно варьирует как среди взрослых, так и среди детей и достигает в отдельных регионах 127,6 на 100 тысяч детей от 0 до 14 лет и 213,5 на 100 тысяч детей 15–17 лет. Продолжается рост доли случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ), что приводит к снижению эффективности лечения, в ряде случаев – к формированию больших остаточных изменений (БОИ) [131]. Поэтому проблему туберкулеза у детей нельзя считать решенной и требуется разработка подходов к ведению больных с учетом современных диагностических возможностей, проблемы роста лекарственной устойчивости МБТ и расширяющихся возможностей фтизиохирургии.

Лучевые методы являются основой диагностики ТБ органов дыхания и динамического контроля в процессе его лечения, особенно в детском возрасте, когда бактериовыделение отмечается редко. В настоящее время во многих странах, в т. ч. и в РФ происходит улучшение качества диагностики за счет увеличения компьютерно-томографических исследований (КТ), однако это приводит к росту коллективной дозы облучения [19, 153, 229]. В настоящее время КТ при оценке туберкулезного процесса у детей, имеет преимущества перед другими диагностическими методами, поскольку является доступным методом и позволяет точно оценивать как легочную ткань, так и внутригрудные

лимфатические узлы. Вместе с тем большая радиочувствительность тканей организма детей по сравнению со взрослыми и большее время ожидаемой жизни увеличивают риск реализации стохастических эффектов облучения и возникновения онкологических заболеваний [223, 296, 307]. В связи с этим необходимо применение мер по оптимизации лучевой нагрузки, которые включают обоснованность применения лучевых методов, оптимизацию протокола исследования, совершенствование медицинской техники, обучение медицинского персонала и правильную организацию работы.

Учитывая длительность лечения и последующего наблюдения пациентов с туберкулезом, разрабатываемые подходы к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания на разных этапах течения туберкулезного процесса должны учитывать и аспект рационального применения лучевых методов, особенно КТ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большинство научных работ по фтизиопедиатрии посвящены применению современных диагностических методов [3, 40, 46, 72, 94, 100, 124, 147, 155, 174, 192, 193, 198] и новых лекарственных препаратов [2, 4, 42, 60, 87, 90, 107, 143, 232, 235, 335]. Отражены в единичных публикациях такие вопросы, как причины неэффективности лечения, формирования больших остаточных изменений, необходимости использования различного диагностического материала в определении лекарственной устойчивости МБТ, сроки направления пациентов на хирургическое лечение и контроль течения послеоперационного периода, причины развития рецидивов ТБ у детей и подростков.

За 20 лет применения рентгеновской компьютерной томографии (КТ) во фтизиатрии накопленный опыт по изучению КТ-семиотики первичного туберкулеза, диагностической значимости КТ, дифференциальной диагностики и показаний к применению контрастного усиления изложен в научных исследованиях [28, 61, 76, 99, 145, 160, 187, 188, 194] и клинических

рекомендациях «Выявление и диагностика туберкулёза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях», «Туберкулез у детей» и «Латентная туберкулезная инфекция», [50–54]. Однако обоснованию выбора лучевых методов для оценки эффективности лечения туберкулеза в исследованиях уделено мало внимания. Имеющиеся в настоящее время работы по применению лучевых методов в процессе лечения ТБ немногочисленны [63, 105, 139, 189] и не учитывают тенденции последних 10 лет: рост случаев ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя и более широкое использование хирургического лечения, которое стало возможным благодаря развитию малоинвазивных видеоассистированных вмешательств. В настоящее время КТ широко используется в диагностике и контроле лечения ТБ. При сроках лечения от 6 до 18 мес. рентгенологическое исследование на протяжении основного курса лечения должно проводиться от 2 до 8 раз (1 раз в 2 мес. на протяжении интенсивной фазы, 1 раз в 3 мес. в фазу продолжения [54]. При этом показания и сроки применения КТ четко не определены. Также не обоснованы показания к применению КТ после завершения основного курса лечения при наблюдении в ПТД, срок которого составляет 2 и более лет [121]. В связи с этим представляет интерес клиническое обоснование и оптимизация показаний к КТ при контроле эффективности лечения ТБ органов дыхания у детей и подростков.

Совершенствование технологий компьютерной обработки данных привело к созданию нового поколения компьютерных томографов, позволяющих проводить низкодозовую компьютерную томографию (НДКТ) с использованием алгоритмов итеративной реконструкции (ИР). Оценка возможности применения НДКТ у детей и подростков с ТБ представляет интерес с точки зрения существенного снижения лучевой нагрузки без потери информативности, однако опыт ее применения во фтизиопедиатрии отсутствует

Таким образом, совершенствование диагностики и контроля лечения туберкулеза у детей и подростков и путем разработки современных научно-

обоснованных подходов к тактике ведения пациентов с учетом оптимизации лучевой нагрузки является актуальной проблемой и требует решения.

Цель исследования

Разработка оптимальных подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания путем научно-обоснованного применения лучевых методов исследования в процессе комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить характеристики туберкулезного процесса у детей разных возрастных групп и подростков.
2. Изучить предикторы формирования больших остаточных изменений у детей разных возрастных групп и подростков.
3. Изучить факторы риска неэффективности стартового режима химиотерапии у детей и подростков.
4. Изучить результаты тестов на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратом в процессе консервативного и хирургического лечения и влияние полученных данных на тактику ведения детей и подростков.
5. Изучить динамику туберкулезного процесса в период основного курса лечения, обосновать методы рентгенологического контроля и оптимизировать показания и сроки проведения компьютерной томографии.
6. Разработать алгоритмы выбора сроков хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезном плеврите у детей и подростков.
7. Изучить обоснованность проведения повторных КТ-исследований на этапе диагностики и при задержке госпитализации у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания и разработать алгоритм ведения этой категории пациентов.

8. Изучить клиническое значение разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и разработать алгоритм выбора тактики ведения этих пациентов.
9. Изучить частоту и причины рецидивов туберкулеза у детей и подростков и обосновать методы и сроки рентгенологического контроля после завершения основного курса лечения (по результатам отдаленных наблюдений).
10. Изучить возможности применения низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в диагностике и контроле эффективности лечения туберкулеза у детей и подростков.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые выделены единые для всех возрастных групп предикторы формирования больших остаточных изменений после перенесенного туберкулеза: отсутствие наблюдения по контакту с больным туберкулезом, несвоевременное выявление заболевания, неэффективный стартовый режим химиотерапии.

Впервые построена математико-статистическая модель индивидуального риска неэффективности стартового режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и доказано, что факторами, определяющими неэффективность стартового режима химиотерапии, являются: несоответствие выбранного режима данным о лекарственной устойчивости МБТ, неполное использование возможностей модификации стандартного режима химиотерапии, неправильный выбор организационной формы лечения.

Впервые доказана необходимость получения собственного диагностического материала у детей и подростков с использованием инвазивной диагностики и исследование лекарственной чувствительности МБТ как

молекулярно-генетическими, так и фенотипическими методами для своевременного обеспечения адекватности химиотерапии.

Впервые обоснованы сроки хирургического лечения при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков с учетом необходимости раннего получения данных о лекарственной устойчивости МБТ.

Впервые научно обоснованы сроки проведения компьютерной томографии на этапах консервативного и хирургического лечения у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

Впервые научно обоснованы показания к компьютерной томографии у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания при наблюдении в III группе диспансерного учета.

Впервые изучена целесообразность проведения повторных КТ-исследований в ранние сроки (1–2мес.) в разных клинических ситуациях и доказана необходимость проведения повторных КТ-исследования при задержке госпитализации более 1 месяца при туберкулезе легких и осложненном течении туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

Впервые изучена значимость разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и доказана ее связь с различными причинами: неэффективностью химиотерапии, естественным течением туберкулезного процесса, сопутствующими заболеваниями.

Впервые доказана диагностическая ценность низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в контроле эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

Теоретическая значимость работы

Изучена клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика (по данным компьютерной томографии) различных клинических форм туберкулеза органов

дыхания у детей и подростков в процессе основного курса химиотерапии и после его завершения.

Научно обоснованы ключевые клинические задачи в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: своевременное выявление неэффективности лечения и выбор показаний к хирургическому лечению.

Создана доказательная база для оптимизации применения лучевых методов у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания путем изучения значимости факторов риска формирования больших остаточных изменений на современном этапе и создания математико-статистической модели неэффективности стартового режима химиотерапии.

Изучено качество изображения патологических изменений легких и внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания при низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции.

Практическая значимость работы

Разработаны алгоритмы выбора сроков хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезном плеврите.

Обоснованы сроки применения КТ у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания в процессе проведения основного курса лечения.

Разработан алгоритм выбора показаний к проведению повторных КТ-исследований на этапе диагностики и при госпитализации в стационар.

Разработан алгоритм тактики ведения пациента при разнонаправленной динамике КТ-картины в процессе лечения туберкулеза органов дыхания.

Разработаны показания к применению КТ у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания после завершения основного курса лечения.

Доказана целесообразность использования НДКТ с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в контроле эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

Методология и методы исследования

Предметом диссертационного исследования является проблема совершенствования диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков путем разработки современных научно-обоснованных подходов к тактике ведения пациентов с учетом оптимизации лучевой нагрузки. Данная работа является клиническим исследованием комбинированного дизайна. Структура работы построена в соответствии с целью и задачами исследования. Основой работы являются результаты обследования и лечения 490 детей и подростков с туберкулезом органов дыхания и остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза. Теоретической основой для исследования послужило изучение 354 отечественных и зарубежных литературных источников. В ходе исследования использованы общенаучные и специальные методы научного познания. Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов описательной и сравнительной статистики, а также бинарной логистической регрессии с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., США).

Положения, выносимые на защиту

1. Общими для всех возрастных групп факторами, приводящими к формированию больших остаточных изменений у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания, являются отсутствие наблюдения по контакту, несвоевременность диагностики, неэффективность стартового режима химиотерапии. Длительность контакта, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие вакцинации БЦЖ, проживание в социопатических семьях, на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом и в сельской местности оказывают влияние в разной степени в зависимости от возраста.
2. Факторами, определяющими неэффективность стартового режима химиотерапии у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания, являются несоответствие выбранного режима данным о лекарственной

устойчивости МБТ, неполное использование возможностей коррекции стандартного режима химиотерапии, неправильный выбор организационной формы лечения.

3. Получение диагностического материала для постановки тестов на лекарственную чувствительность у детей и подростков с поражением внутригрудных лимфатических узлов или плевры возможно преимущественно инвазивными методами (бронхоальвеолярный лаваж, операционный материал), у пациентов с туберкулезом легких инвазивные и неинвазивные методы получения материала имеют сравнимую значимость. Для обеспечения адекватной химиотерапии результаты молекулярно-генетических тестов на лекарственную чувствительность в процессе лечения должны дополняться результатами фенотипических тестов.
4. Ключевыми моментами в лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков являются первоначальная оценка патологических изменений, своевременное выявление неэффективности химиотерапии и определение показаний к хирургическому лечению. Для решения этих клинических задач необходимо проведение компьютерной томографии до начала лечения, через 2–3 и 6–8 мес. от начала химиотерапии, в дополнительные сроки – по индивидуальным показаниям.
5. Сроки хирургического лечения у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания определяются по совокупности клинико-лабораторных данных, результатов УЗИ и КТ-картины, отражающих необратимость патологических изменений и снижение активности воспалительного процесса.
6. Для оценки течения послеоперационного периода в большинстве случаев рентгенография и УЗИ дают достаточную информацию; показания к компьютерной томографии в послеоперационном периоде до завершения основного курса лечения целесообразно определять индивидуально в зависимости от результатов рентгенографии и УЗИ, клинико-

лабораторных признаков осложнений, возраста, вида оперативного вмешательства, получения новых данных о лекарственной устойчивости МБТ из операционного материала.

7. После завершения основного курса химиотерапии при наблюдении в III группе диспансерного учета ежегодный КТ-контроль требуется только пациентам с наличием факторов риска рецидива. При отсутствии факторов риска рецидива и дополнительных клинических показаний КТ-контроль необходим к снятию с диспансерного учета. В остальных случаях возможен контроль методом рентгенографии.
8. Низкодозовая компьютерная томография с использованием итеративных алгоритмов реконструкции позволяет визуализировать все основные патологические изменения, характерные для туберкулеза, и может быть рекомендована к применению у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.
9. При использовании предложенного подхода к оптимизации лучевой нагрузки у детей и подростков при своевременном выявлении туберкулеза эффективная доза может составлять не более 10 мЗв за курс лечения, что соответствует низкому уровню радиационного риска. При выявлении распространенных и осложненных туберкулезных процессов, в т. ч. требующих хирургического лечения, возможности уменьшения кратности КТ-исследований ограничены.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность научных выводов и положений определяется репрезентативностью выборки, дизайном исследования, использованием современных диагностических и лечебных методов, а также адекватным подбором методов статистического анализа. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Фактические данные, послужившие основой для выводов и практических рекомендаций, отражены в рисунках и таблицах.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по теме «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков» №122041100210-4.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.26 «Фтизиатрия» по направлениям исследования: пункт 4. – средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; пункт 14. – лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний и паспорту научной специальности 3.1.25. «Лучевая диагностика» по направлениям исследования: пункт 1. – диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики; пункт 2. – определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики; пункт 8. – проведение междисциплинарных научных исследований, направленных на создание программ комплексного применения различных направлений лучевой диагностики для повышения эффективности фундаментальных и прикладных исследований в области клинической медицины; пункт 13. – исследование научных основ обеспечения общей и радиационной безопасности пациентов, персонала, населения и окружающей среды при медицинском использовании источников ионизирующего излучения.

Апробация материалов исследования:

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на 18 конгрессах и конференциях: Конгресс Европейского респираторного общества

ERS-2018, Франция, Париж (17.09.2018), Конгресс Европейского респираторного общества-2019, Испания, Мадрид, 2019, IX Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология», Москва, 26.03.2022, X Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (01.04.2022), Общероссийская конференция “Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии”, Сочи, 05.09.2021, VIII Общероссийская конференция *Flowers vitae*. Педиатрия и неонатология, Москва, 08.04.2022, XI-й конгресса «Национальной Ассоциации Фтизиатров», Санкт-Петербург, 24-25.11.2022, Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы», посвященная памяти академика РАМН М. И. Перельмана, Москва, 7–9 декабря 2022, Всероссийский конгресс по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии», Москва, 01– 04.12.2022, XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков», Нижний Новгород, 31.03.2023, X Юбилейный международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», (online), 22.04.2023, «Прикладные и фундаментальные научные исследования в противотуберкулезной работе среди детей и подростков», 29.09.2023, XIII Общероссийская конференция «*Flores vitae*. Поликлиническая педиатрия», Москва, 10–11.11.2023, XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», Московская обл., 29.03.2024, XI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» (online), 05.04.2024, Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Достижения и перспективы противотуберкулёзной работы среди детей и подростков», Москва, 27.09.2024, Юбилейная научно-практическая конференция «От истоков создания

до наших дней и взгляд в будущее противотуберкулезной службы Московской области», Москва, 03.10.2024, XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», Москва, 28.03.2025.

Внедрение результатов исследования

Разработанный подход внедрен в работу детско-подросткового отдела и консультативно-диагностического отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ», используется при телемедицинских консультациях, в обучении ординаторов и практических врачей.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы (в том числе 13 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 – в международной базе данных Scopus), 1 глава в отечественном руководстве, получено 4 патента на изобретения.

Личный вклад автора

Автором разработаны концепция и дизайн исследования. Работая в должности заведующей младшим детским отделением врачом-фтизиатром младшего детского отделения детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» и врачом-рентгенологом Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ», автор непосредственно занималась ведением пациентов младшего детского отделения, присутствовала на операциях у курируемых пациентов и на обходах в подростковом отделении, проводила анализ рентгенологических и КТ-исследований пациентов детско-подросткового отдела на догоспитальном этапе, в период госпитализации и при

катамнестических обследованиях. Также автором выполнен отбор пациентов для исследования, создана электронная база данных, проведены статистическая обработка полученного материала и обобщение результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части (обзор литературы, описание материалов и методов исследования и 6 глав собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 73 рисунками, 14 клиническими примерами. Список литературы включает 354 источника (204 отечественных и 150 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Организация и методы выявления туберкулеза

Принципы обследования населения на туберкулез в РФ закреплены законодательно [169] и регламентируются Санитарно-эпидемиологическими правилами и клиническими рекомендациями [50, 51, 54, 119]. Выделяют активное (при профилактических обследованиях) и пассивное выявление ТБ (при обращении за медицинской помощью с симптомами, подозрительными на туберкулез). Своевременная диагностика туберкулеза обеспечивается только его активным выявлением [1, 26, 32, 89, 126, 177].

Активное выявление ТБ происходит в 2 этапа. Первым этапом является скрининг здорового населения и группах медико-биологического риска. Основу скрининговых исследований составляют иммунологические тесты. В подростковом возрасте также используется флюорография/проверочная рентгенография. По результатам скрининга здорового детского населения осуществляется отбор контингента для направления к фтизиатру и формирования диспансерных групп риска.

Вторым этапом является обследование у фтизиатра. Показаниями к обследованию у фтизиатра по результатам иммунологических тестов являются впервые положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ («вираж» туберкулиновых реакций»), усиление туберкулиновой чувствительности за 1 год на 6 и более мм на фоне угасающей поствакцинальной аллергии или у ранее инфицированных МБТ, появление гиперергической реакции у ранее инфицированных МБТ, а также положительная или сомнительная реакция на пробу с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

Для массовых профилактических обследований детей и подростков используются кожные иммунологические тесты: проба Манту с 2ТЕ ППД-Л и проба с АТР. Как альтернатива могут использоваться тесты, проводящиеся in

vitro (IGRA-тесты – interferon-gamma release assays). Данные тесты регистрируют высвобождение Т-лимфоцитами γ -интерферона (INF- γ) после стимуляции белками ESAT-6 и CFP-10. В основе тестов QuantiFERON (QFT) и QuantiFERON-TB (QFT-GIT) Gold In-Tube (QFT-GIT) лежит твердофазный иммуносорбентный анализ. Другая группа тестов основана на технологии Elispot, при которой измеряется количество моноклеарных клеток, продуцирующих γ -интерферон. К этой группе относится используемый в РФ T-SPOT TB. Чувствительность IGRA-тестов достигает 98%, а специфичность – 100%. Высокая стоимость и необходимость лабораторной базы не позволяют использовать эти тесты массово. Но они успешно используются по индивидуальным показаниям: у пациентов с иммунодефицитами, при противопоказаниях к постановке кожных тестов или в случае отказа родителей от их проведения [40, 45, 50, 54, 108, 130].

Рентгенологические методы (флюорография, в последние годы – цифровая рентгенография) являются основой активного выявления ТБ у взрослых, а также используются в подростковом возрасте. Внедрение новых иммунологических тестов совпало с улучшением оснащенности медицинских учреждений компьютерными томографами.

Целый ряд исследований посвящен совместному применению иммунологических тестов и КТ в выявлении и диагностике туберкулеза. Показано, что КТ у детей и подростков, имеющих положительную реакцию на пробу с АТР позволяет выявить большинство случаев активного туберкулеза [3, 40, 46, 72, 75, 94, 100, 124, 147, 155, 174, 192, 193, 199]. Однако у некоторых категорий больных (при туберкулемах, у детей раннего возраста, при отрицательной анергии, наблюдающейся при тяжелом состоянии больного) проба с АТР может быть неинформативной [55, 204]. Внедрение новых информативных диагностических методов способствовало улучшению структуры клинических форм за счет выявления «малых форм» туберкулеза, преимущественно в фазе кальцинации [14, 26, 47, 49, 75, 100, 156].

Накопленный опыт стал основой для создания федеральных клинических рекомендаций «Латентная туберкулезная инфекция» и «Туберкулез у детей» [51–54]. КТ фактически стала приоритетным методом при активном выявлении туберкулеза у детей из групп риска, т. к. ее информативность не вызывает сомнений.

Необходимо отметить, что, несмотря на использование при выявлении туберкулеза у детей и подростков новых эффективных диагностических методов и снижение уровня заболеваемости в РФ эпидемиологическая ситуация сильно варьирует в различных регионах [3, 5, 9, 47, 106, 117, 126, 131, 140, 179, 194]. В ряде случаев туберкулез становится причиной формирования больших остаточных изменений и детской инвалидности [18].

Клиническая симптоматика туберкулеза у детей и подростков

Диагностика ТБ включает сбор анамнеза, выявление жалоб, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования.

Клиническая картина ТБ у детей и подростков хорошо изучена, но малосимптомна и неспецифична [120, 157, 173, 176, 184, 186]. Так как в РФ имеется система раннего выявления ТБ, заболевание обычно обнаруживают на доклиническом этапе, когда пациент и родители не предъявляют жалоб. При сборе анамнеза заподозрить туберкулез помогают отсутствие вакцинации против ТБ, наличие сопутствующих заболеваний, социальный статус семьи и установление контакта с больным ТБ. У части пациентов могут присутствовать симптомы астеноневротического характера – слабость, снижение аппетита, повышенное потоотделение, эмоциональная лабильность, головная боль, сердцебиение, отсутствие прибавки или снижение массы тела, иногда – субфебрилитет. В ряде случаев развиваются параспецифические реакции, отражающие гиперсенсibilизацию, характерную для первичного туберкулеза: лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, блефарит, фликтенулезный конъюнктивит, синовит, узловатая эритема. Клиническая картина острого бронхолегочного заболевания (повышение температуры тела до фебрильных цифр, выраженная интоксикация, кашель с выделением мокроты, в ряде случаев

– боль в грудной клетке, кровохарканье) развивается только при значительной вовлеченности в воспалительный процесс легочной ткани. Для ТБ, в отличие от неспецифических воспалительных процессов, характерна скудность аускультативных данных.

Заболевание имеет особенности течения в зависимости от возраста пациента. В раннем возрасте отмечается склонность к генерализации инфекции, связанная с анатомическими особенностями и распространением возбудителя по лимфатической системе. Ведущей клинической формой является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. По данным Е. А. Цыганковой с соавт. (2014) [185] генерализация туберкулезного процесса в раннем возрасте отмечается в 2,5 раза чаще по сравнению с более старшими детьми. В дошкольном и младшем школьном возрасте максимально выражена способность детского ТБ к самозаживлению, и заболевание протекает наиболее благоприятно. В подростковом возрасте в связи с быстрым изменением гормонального фона характерна склонность к быстрому прогрессированию, но уже с преимущественным поражением не лимфатической системы, а легочной ткани. Преобладающей клинической формой в подростковом возрасте является инфильтративный туберкулез, в связи с чем чаще встречается распад легочной ткани и бактериовыделение [173]. В разные годы доля инфильтративного ТБ, выявленного в фазе распада и обсеменения, колеблется от 36,9 до 75,8% случаев. В связи со склонностью к генерализации ТБ чаще проявляется манифестно в раннем и подростковом возрасте [6, 110, 158, 159].

Лабораторные и инструментальные исследования при туберкулезе у детей и подростков

Рентгенологическая и КТ-семиотика туберкулеза многообразна, изучена как в типичных, так и в атипичных проявлениях. При рентгенографии в зависимости от клинической формы туберкулез наиболее часто проявляется расширением корней легких, очагами, участками инфильтрации, полостями, тенью выпота [54]. КТ-изображения позволяют оценивать патологические изменения детально и в значительной мере являются отражением

морфологического субстрата [62, 161, 252, 293]. Типичными КТ-проявлениями туберкулеза считаются центрилобулярные очаги, участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации, полостные образования, плевральный выпот, увеличение внутригрудных лимфатических узлов. [27, 116]. Атипичные проявления (очаги по типу «матового стекла», симптом гало, обратного гало, интерстициальная инфильтрация и пр.), как правило, наблюдаются у иммунокомпрометированных пациентов, и вероятность их обнаружения увеличивается по мере прогрессирования иммунодефицита [27, 218, 276, 281, 282]. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) *M. tuberculosis* не вносит каких-либо отличительных признаков в рентгенологическую картину, но может сопровождаться большей частотой деструкции легочной ткани и бронхоэктазов [242].

Необходимо отметить, что несмотря на большое количество работ по применению КТ при ТБ, они отражают вопросы разграничения нормы и патологии, КТ-семиотику и дифференциальную диагностику ТБ и преимущества КТ по сравнению с рентгенологическим и рентгено-томографическим исследованием [28, 61, 76, 99, 145, 161, 191, 192, 198] и практически не затрагивают кратность проведения КТ-исследований на разных этапах ведения пациентов.

Микробиологические исследования играют ведущую роль в верификации диагноза и мониторинге эффективности лечения туберкулеза у взрослых. Наиболее часто используемым материалом для микробиологических исследований является откашливаемая мокрота. Ограничение состоит в частом отсутствии мокроты при неосложненных формах туберкулеза у детей, а также в невозможности откашливания мокроты у детей младшего возраста. Информативность микроскопии мокроты не превышает 7% у пациентов младше 15 лет и составляет менее 1% у детей от 0 до 4 лет [318]. Золотым стандартом лабораторной диагностики ТБ является выделение культуры *M. tuberculosis*, т. к. этот метод не только обнаруживает МБТ, но и подтверждает их жизнеспособность, а также позволяет определить лекарственную

чувствительность (ЛЧ) фенотипическими методами (ФМ). В нашей стране доля бактериовыделителей в возрасте от 0 до 14 лет не превышает 4,7%, в возрасте от 15 до 17 лет несколько больше – до 20% [85]. Поэтому у детей рекомендуется использовать любой доступный диагностический материал.

К другим используемым респираторным образцам диагностического материала относят индуцированную мокроту, мазки с ротоглотки и промывные воды желудка. Информативность диагностического материала неоднородна в зависимости от возрастной группы, возможности ребенка сотрудничать, метода обработки биологического материала [279, 289, 314]. Индуцированная мокрота является достаточно качественным материалом, однако для его получения требуется медицинское оборудование и обученный персонал. Получение промывных вод желудка является инвазивной процедурой, требующей специальных навыков. Поэтому его обычно применяют у детей раннего возраста, в стационарных условиях при участии квалифицированного персонала, к тому же время нейтрализации и температура хранения образца могут повлиять на качество желудочного аспирата. Однако при соблюдении правильной техники вероятность обнаружения в нем МБТ достаточно высока [245, 285]. Сбор респираторных выделений с маски и исследование носоглоточного аспирата применяются в некоторых странах, но эти образцы являются менее информативными [298, 333, 349]. С 2021г. ВОЗ рекомендует исследовать на ДНК МБТ кал [347]. Преимуществами образцов кала является неинвазивность и возможность получения материала у детей раннего возраста. Однако этот материал требует дополнительной лабораторной обработки перед исследованием.

Развитие молекулярно-генетических методов (МГМ) расширяет возможности верификации диагноза даже при наличии малоинформативного диагностического материала [207, 214, 225, 289, 322, 349, 351]. Постоянно проводится изучение новых молекулярно-генетических тест-систем в различных биологических образцах. В мире применяются различные молекулярные технологии: ПЦР в режиме реального времени, картриджная, биочиповая и ДНК-

стриповая. В основе этих технологий лежит полимеразная цепная реакция, при которой *in vitro* происходит нарабатывание большого количества коротких фрагментов определенного участка ДНК. Преимуществами МГМ являются их быстрота, автоматизация лабораторного процесса, невысокая стоимость. ВОЗ рекомендует к применению тесты, основанные на картриджной технологии [347]: Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra. При исследовании образцов мокроты чувствительность Xpert MTB/RIF у детей составляет до 65%. Тест Xpert MTB/RIF Ultra, продемонстрировал чувствительность 73%, т. к. способен обнаруживать ДНК в следовом количестве [207, 213, 348–351]. Также рекомендованы к применению тесты Truenat MTB, MTBplus и MTB-RIF (Molbio, Индия), которые представляют собой микро-ПЦР-тесты на основе чиповой технологии, которые проводятся на портативном устройстве и automated nucleic acid amplification tests (NAATs). У пациентов с ВИЧ-инфекцией с 15 лет может использоваться метод петлевой изотермической амплификации Loop-mediated isothermal amplification, TB-LAMP), для эффективного проведения которой требуется всего 10 копий целевого участка в исходном материале [347]. Данный метод является более дешевым и быстрым по сравнению с ПЦР, обладает высокой специфичностью. В РФ кроме тестов на основе картриджной технологии, также официально зарегистрированы и успешно применяются мультиплексная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени и биочиповая технология [64]. Исследование различного материала одного пациента или использование различных методов при исследовании одного материала увеличивает диагностические возможности. МГМ превосходят по чувствительности культуральный метод, но различаются между собой. Исходный материал также влияет на вероятность получения положительного результата. По данным метаобзора V. Ioos (2019), в разных исследованиях чувствительность культурального метода составляет при исследовании индуцированной мокроты от 1% до 30%, для желудочного аспирата от 1% до 45% и от 4% до 24% для аспирата из носоглотки. Для Xpert MTB/RIF он составлял от

2% до 17% для индуцированной мокроты, от 5% до 51% для желудочного аспирата и от 3% до 8% для носоглоточного аспирата [262].

Необходимо отметить, несмотря на стремительное развитие молекулярной диагностики, возможности верификации туберкулеза всеми микробиологическими методами у детей ниже, чем у взрослых.

Из дополнительных методов исследования при диагностике туберкулеза наиболее часто используется бронхоскопия. Данный метод позволяет не только визуально оценить состояние трахеобронхиального дерева, но и получить диагностический материал, а также в случае необходимости провести эндобронхиальные лечебные манипуляции. Исследователи отмечают расширение возможности эндоскопии за последние 10 лет в диагностике как периферических образований легких, так и лимфаденопатии. Самым частым патологическим изменением при туберкулезе, выявляющимся при осмотре трахеобронхиального дерева является компрессионный синдром. Кроме того, при туберкулезе с различной частотой обнаруживаются специфические поражения бронхов, рубцы, бронхолиты, а также неспецифический бронхит [68, 249, 329]. Для детей младшего возраста характерны более частые и множественные поражения трахеобронхиального дерева [225]. По данным отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ», с 2018 по 2022г. отмечается повышение частоты специфического поражения трахеобронхиального дерева у взрослых с 8,2 до 17,3% [66]. Подобная статистика у педиатрических пациентов за последние годы в доступной литературе не приводится.

Различные биопсийные методики, к которым врачи-эндоскописты относят и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), существенно повышают информативность диагностики по сравнению с визуальным осмотром. Считается, что информативность БАЛ для обнаружения МБТ ниже, чем промывных вод желудка и составляет 2,4–44% против 14–47% [209, 245, 309, 316, 332, 333, 343]. Сочетание данных методик повышает информативность [206, 322, 343]. Вероятность обнаружения возбудителя выше при осложненном течении заболевания и выполнении БАЛ из пораженной доли [237].

В настоящее время большой интерес вызывает развитие биопсийных эндоскопических методик у взрослых (тонкоигольной пункции ВГЛУ под контролем ультразвука, криобиопсии), т. к. они малоинвазивны и могут применяться в амбулаторной практике [103, 201, 246]. Во фтизиатрической практике у детей обычно возникает потребность в пункции ВГЛУ. Al-Najjar с соавт. в 2006г. при трансбронхиальной биопсии ВГЛУ достигли верификации диагноза при подозрении на ТБ в 76% случаев, в т. ч. у 63% пациентов был получен рост МБТ и в 11% выявлена ЛУ [331]. По данным С. R. Gilbert (2014), диагностический материал при тонкоигольной пункции у детей был получен в 48% случаев [330]. По данным И. В. Васильева с соавт. (2021) получить цитологическую верификацию при ТБ с помощью эндобронхиальной пункции ВГЛУ удастся в 80% случаев [21]. Криобиопсия позволяет получать более крупные диагностические образцы, пригодные для гистологического исследования [58, 187]. На данный момент из эндоскопических биопсийных методик наиболее изучена информативность БАЛ. Применение других биопсийных методов у детей ограничивается небольшим числом наблюдений, и их потенциал с точки зрения возможностей микробиологической верификации диагноза ТБ у детей разного возраста еще не ясен [205].

Возможности исследования операционного материала на МБТ в последние годы также стали вызывать интерес как в связи с отходом от практики лечения туберкулеза *ex juvantibus*, так и с точки зрения определения лекарственной устойчивости. А. А. Епифашев с соавт. (2015) при исследовании операционного материала 215 пациентов с туберкулемами показали, что доля выделения МБТ из операционного материала превысила информативность исследования мокроты (43,7% и 39,5% соответственно), а скрытая лекарственная устойчивость была выявлена в 10,0% случаев [38]. По данным Н. А. Некрасова с соавт. (2019), ДНК МБТ была выделена у 82,3% пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза легких, а лекарственная устойчивость впервые определена в 21,2% случаев. Методом посева МБТ выявлялись значительно реже (у 17,7%) пациентов [133]. В исследовании Р. Н. Исламова с соавт. (2024) приводятся

сходные данные: ДНК МБТ выделена из операционного материала в 83,1%, а рост МБТ получен в 16,8% случаев [196]. Таким образом, исследование операционного материала, особенно с использованием МГМ, значительно повышает возможности выявления ЛУ МБТ. Сведения о подобных исследованиях у детей в доступной литературе нам не встретилось.

1.2.ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ И КОНТРОЛЬ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

Пациенты с туберкулезом нуждаются в комплексном лечении, основой которого является этиотропная терапия (химиотерапия – далее ХТ). Схемы ХТ со временем изменяются по мере развития лекарственной устойчивости возбудителя и внедрения новых противотуберкулезных препаратов. Однако основные ее принципы, основанные на свойствах возбудителя – многокомпонентность и длительность – остаются неизменными с 1960–70-х гг., т. к. позволяют предотвратить формирование лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза [127, 184]. Проблема лекарственной устойчивости стала наиболее значимой во фтизиатрии с 1990-х гг. и в настоящее время не только не теряет актуальности, но и становится все более острой как в РФ, так и во всем мире [22, 345]. Среди взрослых пациентов доля множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя в РФ в 2021г. достигла 30,8% [345]. Эта проблема касается и детского населения. По оценке Н. Е. Jenkins et al., на 2014 г., количество новых случаев туберкулеза среди детей в мире составляло 25000-35000 ежегодно, но только в 3–4% случаев удается подтвердить наличие множественной лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ) и назначить соответствующее лечение [260, 264]. В литературе приводятся неоднородные данные об уровне ЛУ в различных странах, т. к. МЛУ-ТБ часто остается неподтвержденным, и поэтому точное бремя МЛУ-ТБ среди детей до настоящего времени не установлено [241, 327]. В большинстве случаев лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у детей бывает первичной,

т. е. дети заражаются уже лекарственно-устойчивым возбудителем. Спектр лекарственной устойчивости у источника инфекции и ребенка совпадает в 75–80% случаев., поэтому при лечении туберкулеза у детей и подростков учитывают данные ТЛЧ у предполагаемого источника инфекции [54, 334]. При лечении обычно выделяют интенсивную фазу ХТ и фазу продолжения. Интенсивная фаза направлена на ликвидацию быстро размножающихся метаболически активных МБТ, фаза продолжения – на подавление оставшейся медленно размножающейся оставшейся популяции, расположенной преимущественно внутриклеточно [184]. На протяжении существования химиотерапии схемы лечения неоднократно менялись. Открытие новых эффективных лекарственных препаратов, обычно бактерицидного действия, позволяет уменьшать продолжительность лечения. По мере формирования лекарственной устойчивости в попытке компенсировать недостаточный бактерицидный эффект приходится удлинять лечение или использовать большее число препаратов. Препараты с бактериостатическим действием обладают более слабым действием и относятся к резервным препаратам. Так, в 1980-х гг. внедрение рифампицина позволило уменьшить сроки лечения в большинстве случаев до 6–9 мес. [202]. Последующий рост ЛУ и отсутствие новых препаратов привели к формированию режимов химиотерапии (РХТ) на основе данных о ЛУ. При этом схемы формировались за счет включения большого числа старых противотуберкулезных препаратов (ПТП) (6–8 препаратов), а продолжительность лечения для пациентов с МЛУ-ТБ возросла до 18–24 мес. [123]. За последние 10–15 лет внедрены несколько новых ПТП: линезолид, бедаквилин, клофазимин, деламамид, что вновь позволило формировать короткие эффективные РХТ. В литературе приводится большое число работ отечественных и зарубежных авторов, отражающих успешное применение данных препаратов в лечении туберкулеза у взрослых, в т.ч. по укороченным схемам [12, 13, 29, 34, 37, 96, 188, 200]. В настоящее время уже имеется большой опыт применения фторхинолонов у детей при лечении ТБ, накапливается опыт применения линезолида, белаквилина, деламаида. [2, 4, 42, 60, 87, 90, 107, 143, 232, 235, 335].

В связи с проблемой ЛУ МБТ с 2014г. нормативными документами утверждены стандартные режимы химиотерапии (РХТ) в зависимости от наличия и вида ЛУ [51–54, 123, 166, 167]. Для лечения лекарственно-чувствительного ТБ используются препараты основного ряда. Резервные противотуберкулезные препараты предназначены для лечения ТБ, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем. Продолжительность фаз лечения и количество препаратов внутри режима могут варьировать в зависимости от тяжести заболевания, что позволяет индивидуализировать лечебную тактику. В период 2022–2024гг. КР [52, 53] выделяли пять РХТ (I и III – для лекарственно-чувствительного туберкулеза, II – для изониазид – устойчивого туберкулеза, IV – для МЛУ, V – для ШЛУ).

В действующих с 2025г. клинических рекомендациях [54], сформированных на основе руководства ВОЗ [346], выделяют 5 режимов химиотерапии: для лечения лекарственно-чувствительного ТБ, изониазид-устойчивого ТБ, МЛУ-ТБ (рифампицин-устойчивый ТБ), ТБ с пре-широкой (пре-ШЛУ) ТБ и широкой ЛУ (ШЛУ). Минимальная продолжительность (от 4 мес.) предусмотрена для пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ. Максимальная продолжительность лечения по режимам МЛУ-, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ может достигать 18–20 мес. (6–8 мес. интенсивная фаза и 12 мес. фаза продолжения). Укорочение курса лечения для пациентов с ограниченным ТБ при наличии МЛУ возможно при условии применения бедаквилина, но его продолжительность должна составлять не менее 9 мес.

Необходимо отметить, что 100% выполнение стандартных режимов химиотерапии не представляется возможным. По данным М. Ф. Губкиной и Н. Г. Ершовой (2009), полное соответствие схемы лечения стандартным режимам у подростков возможно только в 65,9% случаев [33]. Причинами индивидуализации лечения являются неустранимые побочные явления, вызванные противотуберкулезными препаратами, лекарственная устойчивость, а также коморбидность [33, 115, 134].

Кроме ХТ, в лечении больных туберкулезом используются хирургические вмешательства и различные патогенетические методы, что является особенностью отечественной фтизиатрии. Вопросы фтизиохирургии у взрослых рассматривают обычно в контексте туберкулеза легких. Показаниями к оперативному лечению являются фиброзно-кавернозный туберкулез, крупные туберкулемы, разрушенное легкое. Своевременное хирургическое лечение позволяет предупредить рецидивы и уменьшить популяцию МБТ за счет прекращения бактериовыделения у пациентов с хроническим течением ТБ [8, 91, 112, 114, 132, 203].

У детей основной клинической формой является ТБ ВГЛУ, лечение которого преимущественно консервативное. Заживление туберкулезного воспаления во ВГЛУ происходит медленно, и в ряде случаев (при больших размерах ВГЛУ, значительной гиперплазии лимфоидной ткани и преобладании казеозного некроза) не удастся достичь полной кальцинации пораженных лимфатических узлов. Склероз и кальцинация капсулы лимфатического узла нарушают кровоток и тем самым препятствуют проникновению противотуберкулезных препаратов в очаг воспаления [44, 48]. Длительное присутствие в лимфоидной ткани зон казеозного некроза не только поддерживает симптомокомплекс туберкулезной интоксикации, но также способствует формированию хронического туберкулезного процесса или риску рецидива заболевания в последующем [16, 39, 57, 113, 129]. Эти данные послужили основанием для разработки показаний для хирургического лечения ТВГЛУ, как абсолютных, так и относительных [17, 43, 54, 113, 182]. Абсолютными показаниями к оперативному лечению являются угроза прободения капсулы лимфатического узла с излитием казеозных масс в прилежащие анатомические структуры (средостение, сосуды, плевральную полость и др.) и персистирование бронхонодулярного свища. Не закрывающиеся в процессе консервативного лечения каверны также обычно не вызывают сомнений в необходимости хирургического вмешательства.

Целесообразность хирургического лечения при больших остаточных изменениях в виде массивных (10–15 мм и более) конгломератов частично кальцинированных лимфатических узлов, первичных туберкулем, фиброателектазов постоянно дебатруется на конференциях. Отсутствие единства мнений по этому вопросу сказывается на сроках направления детей на хирургическое лечение. В различных исследованиях плановое оперативное лечение ТВГЛУ проводилось на разных сроках: от 3 мес. до 2 лет противотуберкулезной терапии [17, 43, 113, 129, 182]. Как и у взрослых, дополнительным аргументом в пользу хирургического лечения, является МЛУ МБТ.

Методы коллапсотерапии разработаны раньше, чем ХТ, но стали вновь востребованы в связи с проблемой МЛУ. Применение пневмоперитонеума и более современной методики – клапанной бронхоблокации – позволяет в ряде случаев добиться закрытия полостей распада и избежать хирургического вмешательства [109, 168, 175].

Исследователи едины относительно следующего положения: плановые оперативные вмешательства при туберкулезе необходимо проводить в условиях подавления активности микробной популяции, чтобы избежать прогрессирования туберкулезного процесса в послеоперационном периоде. Разработанные ранее критерии являются общими и были ориентированы на схемы лечения, принятые ранее, когда не было высокого риска заражения штаммами *M. tuberculosis* (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и, соответственно, потребности в раннем определении лекарственной устойчивости у ребенка. В действующих нормативных документах указаны только показания для хирургического лечения ТВГЛУ – «наличие массивных конгломератов внутригрудных лимфатических узлов» [54], но дифференцированные принципы выбора сроков оперативного лечения в зависимости от особенностей течения туберкулезного процесса не разработаны.

Туберкулез плевры является не частой, но тяжело протекающей клинической формой туберкулеза. В своем развитии туберкулезный плеврит

проходит несколько стадий: фибринозную, фибринозно-гнойную, при неблагоприятном течении – гнойную стадию (эмпиему плевры), которая характеризуется необратимыми морфологическими изменениями: нарушением целостности слоев плевры и формированием полости эмпиемы. В воспалительный процесс могут вовлекаться ткани грудной клетки. Достижение клинического излечения при эмпиеме плевры ввиду грубых морфологических изменений может быть достигнуто только в результате комплексного лечения: этиотропной терапии, хирургического пособия и различных патогенетических методов [20]. Согласно проведенным метаобзорам M. Pacili M. и R. M. Nataraja. (2019), M. Scarci et al. (2015), K. R. Shen (2017) видеоассистированные торакоскопические вмешательства (плеврэктомия и декорткация легкого) позволяют снизить госпитальную летальность, продолжительность пребывания в стационаре, частоту повторных госпитализаций по сравнению с дренированием и поэтому являются приоритетными, а минимально инвазивные методы (дренирование, торакоскопическая обработка плевральной полости различными способами и т.п.) могут рассматриваться как альтернатива только на стадии экссудативного плеврита при отсутствии бронхоплеврального свища [283, 311, 326]. У детей видеоассистированные вмешательства рекомендуются как приоритетный метод лечения [181, 182, 283, 311, 344]. Необходимо отметить, что разработанные подходы в зарубежной литературе относятся к эмпиемам плевры независимо от этиологии. В отечественной детской торакальной хирургии при парапневмонических плевритах и эмпиемах с успехом используются минимально инвазивные методики, а доля плеврэктомий невелика [144, 146, 154]. В отличие от неспецифических эмпием плевры, дренирующих манипуляций для излечения туберкулезной эмпиемы, как правило, недостаточно, т. к. процессы репарации в зоне эмпиемы происходят с замещением плевры грубой рубцовой тканью, постепенным формированием гиалиноза и кальциноза, развитием фиброза в субплевральных слоях легочной ткани, что приводит к развитию так называемого ригидного дыхательного комплекса [20, 83]. Без применения хирургических методов воспалительный

процесс приобретает волнообразное течение, приводя к истощению больного, развитию дыхательной недостаточности и постепенному формированию легочного сердца. О необходимости своевременного проведения хирургического лечения свидетельствует нарастание с течением времени рубцовых изменений, которые препятствуют проникновению лекарственных препаратов в зону воспаления [44] и увеличивают травматичность оперативного вмешательства. Так, по данным J. H. Chung et al. (2013), у пациентов, которым VATS-декортикация проводилась в сроки до 4-х недель от появления симптомов по сравнению с прооперированными в более поздние сроки, длительность операции была меньше, а послеоперационный период протекал более благополучно: требовалось меньшее время дренирования, меньшее количество длительных утечек воздуха и уменьшалось время пребывания в стационаре [228]. Как отмечают J. A. Shin et al. (2013), «эволюционные стадии эмпиемы четко не определены, а скорее представляют собой непрерывную цепь событий. У одних больных есть время попробовать консервативное лечение, у других хирургическое вмешательство является безальтернативным» [324]. Несмотря на приоритет хирургических методов, необходимо убедиться в отсутствии эффекта от консервативного лечения и необратимости плевральных изменений, чтобы избежать неоправданной плеврэктомии, которая считается одним из самых травматичных вмешательств в торакальной хирургии. В настоящее время не существует четких рекомендаций по выбору сроков оперативного лечения при туберкулезном поражении плевры у детей. Это, по данным Д.Б. Гиллера с соавт. (2019), сказывается на позднем направлении детей на оперативное лечение [181].

В доступной литературе показания к хирургическому лечению туберкулеза у детей не только с целью достижения лечебного эффекта и предотвращения рецидива, но и с точки зрения выявления лекарственной устойчивости, не рассматривались.

Контроль эффективности лечения включает клиническую оценку (регресс бронхолегочной симптоматики, нормализацию температуры тела, купирование симптомов интоксикации), контроль массы тела, микробиологические

исследования, оценку рентгенологической картины. В РФ также проводятся контроль показателей общеклинического анализа крови, общеклинического анализа мочи и биохимического анализа крови (ежемесячно при проведении интенсивной фазы ХТ, 1 раз в 3 мес. – в фазу продолжения при лекарственно-чувствительном туберкулезе и 1 раз в 2 мес. при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Бактериоскопическое и бактериологическое исследования мокроты рекомендовано с той же кратностью. ВОЗ рекомендует проводить общеклинический анализ крови только у пациентов с иммунодефицитом [346]. Анализы мочи и биохимических показателей (показателей функции печени и почек, щитовидной железы, уровень электролитов), электрокардиография применяются преимущественно для оценки переносимости препаратов. Оценка эффективности лечения с помощью пробы с АТР возможна не всегда, т. к. конверсия пробы в отрицательную происходит при регрессе инфильтративных изменений в легких, формировании очага Гона, в то время как при формировании мелких кальцинатов размер папулы только уменьшается через 2–4 года, а в случае формирования выраженных остаточных изменений может не изменяться [11, 41, 59].

Лучевые методы играют важную роль в оценке динамики туберкулезного процесса. Сроки контрольных рентгенологических исследований, установленные нормативными документами, несколько менялись с течением времени. До внедрения КТ и роста лекарственной устойчивости сроки контрольных рентгено-томографических исследований были едиными для детей и взрослых. Рекомендовалось рентгено-томографическое исследование на протяжении интенсивной фазы – 1 раз в 2 мес., при решении вопроса о переходе к фазе продолжения, далее – в конце фазы продолжения [123]. В КР «Туберкулез у детей» от 2020 г. и 2022 г. была включена КТ, проведение которой рекомендовалось к 6 мес. от начала химиотерапии при неудовлетворительных результатах для определения показаний к оперативному вмешательству и к завершению курса лечения [52, 53]. Проведение обзорной рентгенографии рекомендовано каждые 2 месяца при лечении по I, II и III режимам химиотерапии

и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам. В редакции КР от 2024г. рентгенография может использоваться в диагностике ТБ при невозможности сделать КТ [54]. В процессе лечения кратность рентгенологических исследований (рентгенографии или КТ) составляет 1 раз в 2 мес. на протяжении интенсивной фазы и 1 раз в 3 мес. в фазу продолжения. При этом кратность КТ-исследований отдельно не регламентируется, а доказательная база исчерпывается только работами, свидетельствующими о более высокой информативности КТ в сравнении с рентгено-томографическим исследованием при определении показаний к хирургическому лечению [43, 189].

Результатом основного курса лечения у детей и подростков в большинстве случаев является клиническое излечение, т. е. полная ликвидация всех признаков активности туберкулеза (клинических, лабораторных, рентгенологических) [184]. При этом излечение с большими остаточными изменениями нельзя считать желательным исходом, т. к. сохраняется повышенный риск рецидива. За последние 10 лет не проводилось комплексного анализа причин формирования больших остаточных посттуберкулезных изменений у детей и подростков.

Цель последующего наблюдения в III группе диспансерного учета – проведение оздоровительных мероприятий с целью предотвращения рецидивов и своевременное их выявление. У взрослых пациентов в различных регионах РФ частота рецидивов варьирует в широком диапазоне и составляет от 17,9 до 30,1% [131]. Причины возникновения рецидивов ТБ у взрослых регулярно исследуются по мере изменения социально-экономических условий, эпидемиологической ситуации и т. п. Результаты этих исследований отражены в многочисленных работах разных лет. Одним из наиболее важных факторов, определяющих риск рецидива, является объем и характер остаточных изменений. Это подтверждено морфологическими исследованиями [7, 39, 57] и учитывается при определении продолжительности диспансерного наблюдения. К малым остаточным изменениям (МОИ) относят единичные (до 3), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги и лимфатические узлы, фиброз в пределах 1–2 сегментов. Все остальные остаточные изменения (плотные кальцинированные

очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения, санированные полости, плевральные наслоения, послеоперационные изменения) считают большими [54]. Большинство исследователей также указывают на такие факторы риска рецидива, как: сопутствующие заболевания (прежде всего – ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния, сахарный диабет, хронические бронхолегочные заболевания), лекарственная устойчивость, длительное бактериовыделение или обнаружение ДНК МБТ в мокроте, неполноценный курс лечения, дефекты обследования при переводе пациентов в III группу диспансерного учета, социально-бытовые факторы (курение, злоупотребление алкоголем, наркомания, отсутствие постоянной работы, пребывание в местах лишения свободы) [7, 35, 74, 141, 150, 299, 306]. Использование схем, включающих новые противотуберкулезные препараты – линезолид, бедаквиллин, деламамид, а также своевременное хирургическое лечение повышают эффективность лечения и способствуют уменьшению риска рецидива [97, 172, 195, 200]. Доля рецидивов туберкулеза у детей и подростков в официальной статистике не выделяется. Немногочисленные литературные источники свидетельствуют о единичных случаях рецидивов в данной возрастной категории [4, 60, 183]. Более стойкому клиническому излечению детей по сравнению со взрослыми способствуют склонность первичного туберкулеза к самозаживлению, редкость отрыва от лечения, меньшая отягощенность вредными привычками и коморбидность, а также применение хирургического лечения и длительное медицинское наблюдение в случае формирования больших остаточных изменений. Однако у пациентов, перенесших активный туберкулезный процесс в препубертатном или пубертатном возрасте, риск реактивации более высок [125].

В зависимости от объема остаточных изменений и наличия факторов риска срок наблюдения детей и подростков после завершения основного курса лечения (III группе диспансерного учета) составляет 2–3 года, а иногда – больше. В действующих нормативных документах [121] метод и кратность рентгенологических исследований не регламентированы, поэтому регулярное

проведение КТ «по умолчанию» пациентам с затихающим туберкулезом создает риск избыточной неоправданной лучевой нагрузки. В проанализированной литературе работы по обоснованию сроков и методов рентгенологического исследования после завершения основного курса лечения у детей и подростков с ТБ органов дыхания не найдены.

1.3. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ

Риск воздействия ионизирующего излучения, получаемого при диагностических исследованиях

Проблема последствий малых доз ионизирующего излучения, получаемых пациентами в ходе диагностических исследований, прежде всего реализации онкогенного риска, вызывает постоянный интерес и рассматривается как проблема общественного здоровья из-за повышения коллективной дозы, которое в наибольшей степени связано с широким применением компьютерной томографии (КТ) как высоко информативного и достаточно доступного метода. Сокращение времени сканирования уменьшило потребности в проведении седации у детей и расширило возможности использования КТ в педиатрии. По данным ВОЗ, доза, полученная от КТ, составляет 43,2% дозы, полученной пациентами от всех диагностических процедур [229]. Количество КТ-исследований в РФ с 2011 по 2021г. увеличилось с 6 до 27,6 млн в год. Коллективная доза также постоянно увеличивалась, за исключением постпандемийного периода. Несмотря на то, что доля КТ в общем числе лучевых исследований в РФ невелика и составляет 4,5%, при этом она обуславливает 77% коллективной дозы [19, 153].

В странах, где КТ применяется особенно широко (Япония, США, ФРГ), от 13 до 20% от числа всех КТ-исследований проводятся пациентам в возрасте менее 15 лет. Так как клетки детского организма быстро делятся и обладают

повышенной радиочувствительностью, а также в связи с большим ожидаемым сроком жизни, в течение которого стохастические эффекты излучения могут реализоваться, проблема оптимизации лучевой нагрузки в педиатрии является особенно актуальной [229]. Вопрос о риске развития опухолей вследствие облучения, полученного при диагностических исследованиях в детском возрасте, неоднократно поднимался в зарубежной литературе со времени внедрения КТ в клиническую практику. Ряд работ разных лет, основанных на беспороговой линейной модели, прогнозировали существенное увеличение риска рака у детей, подвергавшихся КТ-исследованиям [104, 224, 247, 292, 295, 297, 303, 308]. Однако результаты эпидемиологических исследований были подвергнуты сомнению из-за спорности применяемой модели, несовершенства дизайна и трудности сопоставления результатов различных исследований [222, 308, 313]. Так, большинство когортных исследований имело ограничения, существенно затрудняющие интерпретацию: латентный период развития опухоли не всегда учитывался или был различным, не учитывалась разница в протоколах КТ-исследований, период наблюдения был небольшим. Обычно исследования проводятся в отношении только 2-х видов онкологических заболеваний – лейкозов и опухолей головного мозга, так как они имеют наиболее короткий латентный период после облучения. Из первых исследований не исключались пациенты с основными заболеваниями, предрасполагающими к онкогенезу. Также отмечалась недостаточность дозиметрических данных. Кроме этого, в разных странах фоновый уровень различных опухолей и продолжительность жизни неодинаковы, поэтому трудно учитывать все онкогенные факторы. Последующие исследования проводились с попыткой устранения смещающих факторов – с исключением заболеваний, предрасполагающих к онкогенезу, т. е. иммунодефицитов и генетических синдромов. Учет этих факторов приводил к снижению рассчитанного риска, но все же результаты исследований были неоднозначными [251].

Для получения надежных оценок риска и создания научной основы для оптимизации протоколов организовано Европейское совместное исследование

«Epidemiological study to quantify risks for paediatric computerized tomography and to optimise doses» (EPI-CT), координируемое международным агентством по изучению рака – долгосрочное когортное наблюдение, включившее почти миллион пациентов из европейских стран в период 1990/2000–2013гг. Результаты данного исследования доказали наличие взаимосвязи между проведением КТ и развитием опухолей головного мозга и значимой линейной зависимости «доза-эффект» у педиатрических пациентов [223, 296, 307]: показано, что ожидается развитие рака головного мозга у 1 человека на каждые 10000 КТ головы при дозе 38 мГр в течение 5–15 лет [296] Эти данные подтверждают актуальность руководящего принципа для использования ионизирующего излучения, сформулированного в 1954 году Международной Комиссией по радиологической защите принципа «ALARA» (As Low As Reasonably Achievable – так низко, насколько разумно достижимо) и необходимость применения различных мер для оптимизации лучевой нагрузки. При этом клинические соображения остаются приоритетными, так как отказ от исследования или низкое качество изображения могут навредить пациенту [128].

Основные направления работ по снижению лучевой нагрузки включают организационные мероприятия различного уровня (обучение медицинских работников, введение референтных диагностических уровней, организацию рабочего процесса непосредственно на рабочем месте), правильный выбор метода исследования, использование технических возможностей снижения дозы [24, 92, 95, 102, 208, 216, 234, 239, 253, 258, 275, 277, 280, 302, 310] и закреплены рядом международных [257, 258, 259] и отечественных рекомендательных и нормативных документов [70, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 88].

Пренебрежительным уровнем радиационного риска считается вероятность развития онкологического заболевания в течение жизни менее одного случая на 1 млн, минимальным – 1–10 случаев на 1 000 000, очень низким – 1–10 случаев на 100 000, низким – 1–10 случаев на 10 000, умеренным – 1–3 случая на 1 000, существенным – 3–10 случаев на 10 000 человек. Считается, что пренебрежимому уровню радиационного риска для возрастной

категории 1–18 лет соответствует диапазон эффективной дозы $<0,01$ мЗв, минимальному – от 0,01 до 0,1 мЗв, очень низкому – от 0,1 до 1 мЗв, низкому – от 1 до 10 мЗв, умеренному – от 10 до 30 мЗв, существенному – от 30 до 100 мЗв. При низком уровне пожизненный риск отдаленных стохастических эффектов ионизирующего излучения составляет от 10^{-3} до 10^{-4} относительных единиц [77].

Возможности альтернативных методов визуализации без использования ионизирующего излучения

Наиболее распространенными методами, которые рассматриваются в качестве альтернативы КТ, являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Ультразвуковая диагностика является наиболее быстрым и дешевым методом. Приборы для УЗИ легко транспортируются и могут быть использованы как у постели больного в стационаре, так и выездными бригадами. Данный метод быстро развивается: улучшается разрешающая способность, становится доступным применение контрастного усиления. Однако легкие из-за наполнения воздухом имеют акустические характеристики, сильно отличающиеся от других внутренних органов и мягких тканей. Это не позволяет получать изображения, четко отражающие анатомическую структуру, но при наличии отклонения от здорового состояния – инфильтрации, ателектаза, выпота, ультразвуковые волны проникают в легочную ткань, формируя типичные признаки патологических состояний (УЗИ-паттерны). Применение УЗИ в диагностике легочных заболеваний может быть затруднительным при малой ширине межреберных промежутков, избытке подкожно-жировой клетчатки, отеках, подкожной эмфиземе, кальцинозе плевры, перенесенном плевродезе. Ультразвуковое исследование эффективно используется в неотложной медицине и в отделениях реанимации как у взрослых, так и у детей для уточнения причин легочной недостаточности – отека легкого, ателектазов, жидкости в плевральной полости и их динамической оценки, оценки травм. Оценка движения диафрагмы может применяться при решении вопроса о переводе больного с искусственной вентиляции легких на самостоятельное дыхание [84, 178]. Возможность

оценивать структуры в движении позволяет диагностировать транзиторное тахипное новорожденных, которое сопровождается очень специфичной УЗИ-картиной и не определяется на КТ [149]. Применение УЗИ позволяет определить наличие и примерный объем плевральной жидкости, ее характер и состояние плевральных листков, а также наметить место плевральной пункции. При наличии объемного субплеврального образования можно определить его васкуляризацию [30, 163].

В педиатрии УЗИ с успехом используется для выявления врожденных аномалий развития (аденоматозно-кистозная гипоплазия, секвестрация легкого, диафрагмальные грыжи, энтерогенные кисты), оценке размеров и структуры тимуса [25].

Имеется много работ, посвященных информативности УЗИ в диагностике и контроле лечения пневмоний. Ряд исследований в 2020г. были проведены в связи с пандемией COVID-19. Результаты этих исследований [111, 151, 273], как и более ранних свидетельствуют о высокой чувствительности УЗИ при обнаружении легочных инфильтратов, превышающей информативность обзорной рентгенографии (более 90%) при такой же высокой специфичности. По данным Е. В. Чуяшенко с соавт. (2019), чувствительность УЗИ была ниже и составила 69,7% при 100% специфичности [162]. Особенно успешно этот метод применяется у детей, где его чувствительность за счет меньшей толщины грудной клетки приближается к 100%. [135, 352]. Однако качество визуализации легочной ткани является достаточным только для ориентировочной оценки состояния легочной паренхимы, т. к. участки, расположенные на глубине более 4 см, недоступны визуализации, и невозможно четко определять распространенность поражения [111]. При оценке туберкулезных инфильтратов при помощи УЗИ получены сходные результаты: возможно дифференцировать инфильтраты округлой и неправильной формы, а также группы сливающихся очагов, однако КТ все же дает более детальное представление о патологическом процессе [162]. S. B  lard с соавт. (2018) указывают на повышенную вероятность обнаружения и микроабсцессов селезенки у детей с коинфекцией ТБ +ВИЧ [342].

Как отдельный вид исследования выделяется УЗИ в сочетании с пункционной биопсией – эндоскопический ультразвук, который позволяет не только оценить эхографическую структуру внутригрудных лимфатических узлов или периферических образований, но и провести забор диагностического материала для верификации заболевания. К сожалению, у детей малый размер дыхательных путей ограничивает возможности эндоскопических манипуляций [215]. Проведение пункции эндосонографии и пункции ВГЛУ до 10–12 лет возможно только из транспищеводного доступа, при котором визуализации доступны только лимфатические узлы бифуркационной, левой трахеобронхиальной, парапищеводной групп. Наиболее частой патологией, верифицируемой с помощью ЭУЗ, являются лимфомы, нейробластома, туберкулез, бронхогенные и энтерогенные кисты [341]. У детей чувствительность метода ниже, чем у взрослых: по данным метаобзора С. R. Gilbert соавт. (2014) [330], диагностический материал получен в 48% случаев, что объясняется меньшим диаметром пункционных игл, используемых у детей. Однако то, что эти дети избежали более инвазивных диагностических вмешательств, позволяет считать этот метод очень важным и в педиатрии.

Магнитно-резонансная томография также является активно развивающимся методом, который может применяться с использованием различных МР-последовательностей, времени релаксации, а также применения контрастного усиления и имеет большие возможности для дифференциальной диагностики. Неуплотненная легочная ткань плохо дифференцируется при МРТ, т. к. имеет низкую плотность протонов. Однако любые уплотнения в структуре легкого дифференцируются хорошо, и при некоторых состояниях диагностическая ценность МРТ выше, чем КТ.

МРТ имеет преимущества за счет возможности определить содержимое округлых образований (жидкость, жир, хрящи) и дифференцировать кисты, гамартомы, туберкулемы с казеозным некрозом. В диагностике злокачественных образований ценной является возможность разграничить опухоль от смежного ателектаза и параканкротной пневмонии, выявить зоны некроза в структуре

опухоли [56, 171]. При использовании парамагнитного усиления можно оценить наличие ангиогенеза в очагах и жизнеспособность опухоли [69]. С помощью МРТ также эффективно выявляются аномалии развития легких. В обнаружении плотных узелков в легочной ткани при их размерах более 4мм чувствительность составляет 80–90%, более 8 мм – 100% [10]. Исследователи отмечают хорошую визуализацию медиастинальных и внутрилегочных лимфатических узлов [148, 226]. При использовании диффузионно-взвешенных изображений МРТ позволяет выявить злокачественное поражение лимфоузлов с чувствительностью 81,5% и специфичностью 85,7% [36]. Однако визуализация собственно дыхательных путей в настоящее время ограничена диаметром 3мм, что соответствует бронхам 1-го субсегментарного уровня у взрослых [10]. При этом в зонах, прилежащих к сердцу, визуализация дополнительно ухудшается за счет пульсации. По данным В.Н. Лесняка (2020), изучавшего возможности применения МРТ в диагностике и динамической оценке пневмоний, результаты T2-взвешенных изображений в выявлении зон уплотнения по типу консолидации и матового стекла полностью совпадали с данными КТ, однако ретикулярные изменения выявлялись хуже, и доля совпадений с КТ составила 73,3%. На T1-взвешенных изображениях зоны матового стекла и ретикулярные изменения определялись значительно хуже, а участки консолидации в 73,3% полностью соответствовали или приближались по характеристикам к изменениям на КТ высокого разрешения [65].

Большой интерес вызывает применение МРТ в динамической оценке состояния больных муковисцидозом, т. к. они нуждаются в пожизненном контроле состояния легких, и вопрос о снижении лучевой нагрузки для этих пациентов очень актуален. МРТ имеет уникальные возможности для оценки структурно-функциональных корреляций, что особенно важно у детей младшего возраста, которым не может быть проведено большинство дыхательных тестов. Метод позволяет обнаружить вентиляционные и структурные дефекты раньше, чем они выявляются только функциональными тестами [217, 274]. Однако по данным Roach DJ соавт. (2018), для оценки бронхоэктазов и утолщения отечных

стенок бронхиол от слизи в них, МРТ не является достаточно точным методом [340].

Существенными ограничениями метода является наличие металлических инородных тел и имплантов, а также длительность исследования.

Возможности оптимизации лучевой нагрузки при диагностических методах с использованием ионизирующего излучения

Рентгеновские методы исследования до настоящего времени являются основой визуализации при заболеваниях легких за счет их высокой естественной контрастности. Общепризнанным стандартом остается обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции. Переход с аналоговой на цифровую рентгенографию позволяет снизить ЭД при этих исследованиях приблизительно в 10 раз [73].

Аналоговая линейная томография в настоящее время используется реже, в основном при отсутствии возможности провести КТ. Цифровой аналог данного метода – цифровой линейный томосинтез – у детей активно используется в травматологии и ортопедии. Есть опыт его использования для оценки состояния легких при туберкулезе, внебольничной пневмонии при интерстициальных заболеваниях у взрослых [86, 211]. Метод имеет преимущества в сравнении с обзорной рентгенографией в визуализации очагов в апикальных, парамедиастинальных, латеральных отделах легких [231]. По данным Х. Ю. Симоновской (2020) применение цифрового линейного томосинтеза в дополнение к обзорной рентгенограмме в прямой проекции у детей с внебольничными пневмониями позволило получить дополнительную ценную клиническую информацию в 25% случаев и снизить число КТ-исследований в 2,24 раза. Технические ограничения связаны с необходимостью задержки дыхания у детей, недостаточным качеством визуализации лимфатических узлов [137].

В тех случаях, когда КТ все же является предпочтительным методом, снижение лучевой нагрузки может быть достигнуто за счет оптимизации протокола сканирования. Основными физическими факторами, определяющими

лучевую нагрузку на пациента, являются напряжение на трубке, сила тока на трубке, экспозиция, коллимация, питч-фактор. Изменение каждого из них определяет технические возможности оптимизации дозы облучения. Основные параметры сканирования связаны между собой различным образом. Так, между энергией луча (кВ) и дозой существует квадратичная зависимость, поэтому уменьшение напряжения на трубке приводит к наиболее существенному снижению дозы и корректируется наиболее часто. При меньших размерах объекта фотонам требуется меньше энергии для проникновения, поэтому у детей младшего возраста напряжение может быть снижено с меньшей потерей качества, чем у взрослых, поэтому томографы оснащаются специальными протоколами для детей. По данным Y. Funama (2005), при исследовании на фантоме с низкоконтрастными объектами снижение напряжения с 120 до 90 кВ приводит к снижению дозы на 35% без ухудшения качества [294]. По данным J.-E. Kim (2010) при уменьшении напряжения возможно снижение дозы на 73–75% у детей с весом менее 15 кг и на 44–48% при массе тела от 15 до 60 кг, но при этом уровень шума возрастает в младшей группе – на 50%, и на 41% в старшей группе [266]. В связи с этим может потребоваться увеличение силы тока для поддержания диагностического качества изображения. У взрослых наиболее часто КТ-исследования проводятся при напряжении на 120 Кв. У детей в зависимости от массы тела, области сканирования и диагностической задачи данный показатель может быть снижен до 70–100 кВ [325]. Избыточный вес ограничивает возможности редукции дозы [255].

Уменьшение тока трубки – также эффективный инструмент снижения дозы. Между током трубки и дозой существует линейная зависимость. Т. Kubo с соавт. (2016) сравнивали различные особенности патологических изменений в легких (тип изменений, краевые характеристики, кальцинация, дольчатость, спиккулы, поражение плевры) при токе 150 и 50 мАс и не выявили изменения степени согласия между рентгенологами, что свидетельствует о достаточном качестве изображения [320]. По данным С. V. Zwirwich (1991), на изображениях, полученных при 20 мАс по сравнению с 120 мАс, хуже

визуализировались уплотнения по типу “матового стекла” и эмфизема [354]. A. Christe et al. (2013) исследовали точность НДКТ для выявления и характеристики наиболее распространенных КТ-паттернов легочных заболеваний при 40 мА и 120 Кв и установили, что данные параметры подходят для выявления плотных очагов, воздушного пространства, дыхательных путей и заболеваний плевры. Однако для адекватной визуализации матового стекла и интерстициальных уплотнений требуется более высокий ток трубки [212]. N. Muangan 274 (2011) оценивал эффективность КТ при 300 мАс и 50мАс в определении метастатического поражения легких. В данном исследовании чувствительность КТ при 50мАс составила 79% при размерах очага ≤ 2 мм, 94,2% – при 2,1–3мм, 97% при 3,1–4мм и 100% – для очагов 4,1мм и более. По данным H. Grees (2002), W.A. Kalender et al. (2008) снижение дозы при модуляции тока трубки происходит на 10–60% в зависимости от геометрии пациента и анатомической области [240, 325]. У детей из-за цилиндрической формы грудной клетки модуляция тока трубки по оси Z не дает нужного эффекта [244].

Ряд других параметров также влияют на дозу облучения. Шаг и доза облучения в большинстве моделей томографов обратно пропорциональны. Увеличение питч-фактора и коллимации приводит к снижению дозы [676 253, 254, 288]. Применение йодосодержащего контрастного вещества увеличивает соотношение контраст/шум и расширяет тем самым возможности снижения дозы [268]. Размещение пациента в середине портала снижает дозу, а неправильная центрация пациента в портале может привести к увеличению дозы до 25–34% [221, 250, 265, 288]. В литературе представлено большое число публикаций, посвященных принципам и возможностям оптимизации протоколов КТ-исследований. Польза применения защитных экранов в настоящее время признается сомнительной.

Как отметил K. J. Strauss (2010), «оптимизация протокола представляет собой достижение компромисса между несколькими, часто противоречащими друг другу параметрами и сохранением диагностического качества изображения» [258]. Подбор параметров сканирования является непростой

задачей, требующей специальных навыков, поэтому томографы часто имеют автоматические системы выбора параметров исследования (напряжения, силы тока) или центрации пациента в портале [219, 220, 250, 284, 291, 304, 317].

Общие принципы оптимизации протоколов КТ-исследований в педиатрии содержатся в методических указаниях «Радиационная защита детей в лучевой диагностике», 2016г. В соответствии с ними рекомендуется:

- «снижать напряжение и использовать значение мАх. С в соответствии с массой пациента;
- при сканировании головы у детей до 5 лет снижать экспозицию в 2,5 раза в сравнении с протоколом взрослого, при исследовании туловища у новорожденных снижать экспозицию в 4–5 раз;
- использовать автоматическую модуляцию силы тока по X,Z,Y осям;
- использовать максимально возможную коллимацию аппарата в соответствии с особенностями диагноза и аппарата, ограничивая зону сканирования интересующей областью исследования;
- использовать наименьшее доступное время ротации трубки;
- избегать при сканировании различных областей с различным протоколом их значительного перекрытия;
- использовать спиральное сканирование с питч-фактором >1 ;
- при исследованиях с контрастным усилением проводить сканирование только в необходимую фазу» [79].

В исследованиях 1990-х–2010-х гг. снижение дозы при КТ-исследованиях достигалось оптимизацией перечисленных выше параметров [269–272, 319–321, 353]. Однако эти способы все же имеют существенные ограничения в отношении сохранения диагностического качества изображения, особенно при исследовании областей с низким естественным контрастом и у пациентов с избыточной массой тела за счет увеличения шума. Это стимулирует постоянную разработку инструментов для минимизации лучевой нагрузки.

Значительные возможности в снижении дозы открыла итеративная реконструкция изображения, основанная на алгебраической обработке данных,

когда восстановленное изображение сравнивается с исходными данными, и этот процесс продолжается до полного устранения различий или достижения максимального числа итераций. Результатом является заметная редукция шума и возможность существенно снизить лучевую нагрузку при сохранении или улучшении качества изображения [233, 256, 300, 339]. Данный способ был разработан раньше метода фильтрованной обратной проекции, но из-за необходимости громоздких вычислений и программных ограничений стал применяться в клинической практике с 2012 г. В настоящее время алгоритмы итеративной реконструкции используются в компьютерных томографах различных производителей.

Успехи в снижении дозы с помощью итеративной реконструкции позволили надеяться на сохранение диагностического качества изображения при дозах менее 1 мЗв, т. е. сравнимых с получаемыми при рентгенографии. Ряд отечественных и зарубежных исследований в различных областях медицины продемонстрировали сохранение или улучшение качества изображения при НДКТ с применением алгоритмов итеративной реконструкции [15, 23, 93, 136, 138, 230, 233, 248, 256, 263, 323, 337, 339]. Попытки приблизить дозу к 1 мЗв, т. е. сравнимой с получаемой при рентгенографии, показали различные результаты в зависимости от степени снижения дозы и клинической ситуации.

В области пульмонологии наибольшее число работ по использованию НДКТ касается скрининга рака легкого и визуализации проявлений новой коронавирусной инфекции. Исследования показали достаточную информативность НДКТ для этих целей [15, 31, 142, 170, 210, 338]. Несмотря на наличие при таких особенностях НДКТ, как «пластиковый» вид изображения, несколько худшее отображение интерстициальных изменений и «матового стекла», в ряде исследований показано, что качество изображения является достаточным для скрининга рака легкого и выявления изменений, обусловленных инфекцией COVID-19 [93, 136, 227, 336, 339].

В других исследованиях, в т. ч. у детей, продемонстрирована потеря диагностического качества изображения при оценке мелких бронхов,

интерстициальных изменений, частично – инфильтрации легочной паренхимы. Визуализация крупных дыхательных путей и инородных тел оставалась удовлетворительной [248, 286, 323]. По данным А. Larbi с соавт. (2018), ультранизкодозовая КТ позволяла обнаруживать очаговые образования в печени, но не давала возможности характеризовать их должным образом [236]. Приемлемость низкодозовых и ультранизкодозовых протоколов в конкретных клинических ситуациях продолжает изучаться.

Радиоизотопные исследования (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-электронная томография) не позволяют получать точные анатомические изображения, но дают уникальную возможность оценить метаболическую активность в исследуемой области, что особенно важно для онкологических пациентов при стадировании опухоли, оценке ответа на терапию, выявлении рецидивов [267]. Так как накопление радиофармпрепарата не является строго специфичным, оно может служить признаком активного воспаления любой этиологии – в частности, туберкулезного. Это открывает перспективу обоснованного разграничения активного туберкулеза и посттуберкулезных изменений [290]. Радиоизотопные исследования не сопряжены с большой лучевой нагрузкой. Достаточно высокая лучевая нагрузка в гибридных исследованиях ПЭТ-КТ обусловлена вкладом компьютерной томографии, поэтому перед исследованием важно определить, КТ в составе ПЭТ-КТ проводится с диагностической целью или для анатомического сопоставления, когда может быть использован низкодозовый протокол [164].

Особенности организации работы при обследовании детей и анестезиологическое обеспечение

Правильная организация работы позволяет предотвратить ситуации неоправданного повторного сканирования одной и той же зоны, которые возникают при перекрытии анатомических областей, отсутствии преемственности между специалистами при передаче результатов исследования, потери диагностического качества изображения из-за артефактов. Многофазные КТ-исследования характеризуются высокой лучевой нагрузкой, поэтому важно

проводить сканирование в фазу, информативную для конкретной клинической ситуации [82, 180].

Благодаря короткому времени сканирования современных компьютерных томографов анестезиологическое пособие требуется нечасто. Как правило, для детей старше 3-х лет (с массой тела $> 15\text{кг}$) достаточно разъяснения или игровой подготовки. По результатам исследования E. Strazinger с соавт. (2013), меры, обеспечивающие правильное поведение ребенка во время исследования, а также возрастные особенности плотности легочной ткани, определяют нужное качество изображения в большей степени, чем технические параметры сканирования [287]. Младенцам исследование рекомендуют проводить во время сна, после кормления. Снижение глубины дыхания во сне может в некоторых случаях потребовать контролируемой вентиляции. Чтобы уменьшить беспокойство, рекомендуется процедуру установки внутривенного катетера проводить заранее, чтобы ребенок не связывал ее с исследованием. Работа должна быть организована таким образом, чтобы избегать необоснованных задержек в проведении исследования, которые также могут усилить беспокойство [258].

Несмотря на то, что совершенствование аппаратуры ведет к уменьшению времени сканирования, при МРТ оно пока значительно больше, чем при КТ, что требует у детей младшего возраста анестезиологического пособия, отвечающего определенным требованиям (хорошая управляемость, стабильный уровень седации, минимальный риск угнетения жизненно важных функций, короткое последствие препарата для анестезии), а также определенной аппаратуры [312, 315]. Имеются данные, что многократный, даже кратковременный наркоз может неблагоприятно сказаться на когнитивных способностях ребенка [118]. Поэтому при обследовании детей необходимо учитывать не только лучевую нагрузку, но и риск анестезии, особенно при необходимости повторных исследований.

Резюме: таким образом, современная фтизиатрия располагает высокоинформативными диагностическими методами для своевременного выявления туберкулеза у детей и подростков. Однако в ряде случаев не удастся

избежать неэффективности лечения и формирования больших остаточных изменений после перенесенного туберкулеза. Поэтому подходы к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания нуждаются в совершенствовании. Для этого необходимо изучение аспектов фтизиопедиатрии, мало освещенных в современной литературе: причин неэффективности лечения, формирования БОИ, необходимости использования различного диагностического материала в определении лекарственной устойчивости МБТ, сроки направления пациентов на хирургическое лечение и контроль течения послеоперационного периода, причины развития рецидивов ТБ у детей и подростков.

Стремительное развитие медицинской техники постоянно открывает новые возможности диагностической визуализации. Расширяются возможности применения методов, не использующих ионизирующее излучение – прежде всего, при визуализации органов средостения и плевры. Однако в оценке состояния легочной ткани рентгенологические исследования часто остаются приоритетными. КТ нашла широкое применение во фтизиатрии, но сопряжена с существенным ростом лучевой нагрузки. Данный метод является обязательным при обследовании детей из групп риска, имеющих положительную реакцию на пробу с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), поэтому у большинства детей и подростков имеются данные КТ к началу лечения. Однако показания к КТ в процессе проведения основного курса лечения и после его завершения конкретно не определены. В связи с этим необходима оптимизация показаний к проведению КТ у детей и подростков с ТБ органов дыхания с учетом клинического течения заболевания, а также тенденций последних 10 лет – роста случаев ТБ с лекарственной устойчивостью и развития малоинвазивных хирургических вмешательств.

Другим перспективным направлением снижения лучевой нагрузки является внедрение компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции. Опыт по ее использованию во фтизиатрии, в т. ч. у детей и подростков, в проанализированной литературе не приводится.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 490 пациентов, находившихся на лечении или обследовании в детско-подростковом отделе ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2012 по 2023г.

Критерии включения:

1. Возраст 2–17лет.
2. Пациенты с активным ТБ органов дыхания.
3. Пациенты с посттуберкулезными изменениями органов дыхания.
4. Наличие рентгенологического архива с момента выявления заболевания.
5. Наблюдение в ФГБНУ «ЦНИИТ» до завершения основного курса лечения или курса противотуберкулезной терапии в послеоперационном периоде.
6. Наличие добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на включение в исследование.

Критерии невключения:

1. Отсутствие документированных сведений о рентгенологических исследованиях до выявления заболевания.
2. Прекращение наблюдения в ФГБНУ «ЦНИИТ» до завершения основного курса лечения или курса противотуберкулезной терапии в послеоперационном периоде.
3. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на включение в исследование.

Критериев исключения не было

Срок формирования выборки: 2012–2023 гг.

Размер выборки: величина выборки рассчитана на статистическом калькуляторе с использованием интернет-ресурса Medsatisfic.ru по методике К.А. Отдельновой [101], исходя из следующих параметров: размер генеральной совокупности = 30000 чел. (примерное число детей и подростков с активным ТБ

органов дыхания, взятых на учет за указанный период по данным официальной статистики [9, 131]. Уровень значимости исследования = 0,05, мощность исследования = 95%, уровень точности: для оценки основного курса лечения – исследование повышенной точности, для оценки отдаленных результатов – исследование средней точности, для 2-х этапов исследования качества изображения при НДКТ – пилотное исследование и исследование средней точности соответственно. Из 871 пациента детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» за 2012–2023 гг. критериям включения в исследование соответствовали 490 чел. Дизайн исследования комбинированный, в соответствии с поставленными задачами (Рисунок 2.1).

Характеристика пациентов:

Гендерный состав: из 490 чел. пациентов мужского пола было 201 чел. (41,0%), женского – 289 чел. (59,0%).

Возрастной состав:

На момент госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» детей раннего возраста (2–3 лет) было 90 чел., детей дошкольного и младшего школьного возраста (от 4-х до 10 лет у девочек и от 4-х до 11 лет у мальчиков) – 201 чел., пациентов препубертатного и пубертатного возраста (от 10 до 17 лет у девочек и от 11 до 17 лет у мальчиков) – 199 чел. (Рисунок 2.2).

Жителями г. Москвы были 76 чел. (15,5%), Московской области – 133 чел. (27,1%), других регионов РФ – 281 чел. (57,4%).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

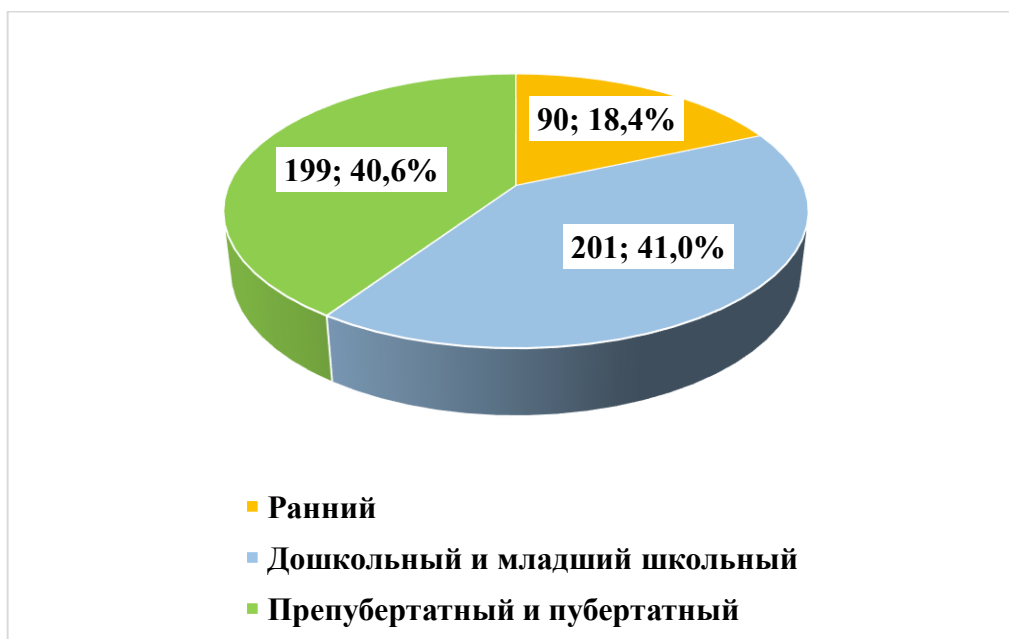


Рисунок 2.2 – Возрастной состав выборки

Характеристика туберкулезных процессов:

Из 490 чел. 89 пациентов поступали для уточнения активности туберкулезного процесса в связи с впервые выявленными мелкими кальцинатами во ВГЛУ или легких. При обследовании и последующем динамическом наблюдении эти изменения были расценены как спонтанно излеченный туберкулез. Эти пациенты включены в исследование только для решения задач 1 и 4.

Для лечения поступил 401 пациент. Из них 376 чел. имели активный ТБ органов дыхания, а 25 чел. были госпитализированы для хирургического лечения в связи с большими остаточными изменениями (ОИ) после перенесенного ТБ на разных сроках после завершения противотуберкулезной терапии.

Ниже дана характеристика туберкулезных процессов на момент выявления заболевания у пациентов, получавших лечение (401 чел.).

В структуре клинических форм преобладали ТБ ВГЛУ (149 чел., 37,2%), инфильтративный туберкулез легких (ИТ) (94 чел., 23,4%) и первичный туберкулезный комплекс (ПТК) (57 чел., 14,2%). Одинаково часто встречались плеврит (39 чел., 9,7%) и очаговый туберкулез (32 чел., 8,0%).

Диссеминированный туберкулез легких (ДТ), казеозная пневмония (КП), фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТ) и туберкулемы встречались реже и на момент выявления были диагностированы суммарно у 30 чел. (7,5%). Более подробно структура клинических форм ТБ представлена на Рисунке 2.3. В раннем возрасте (n=81) диагностировались ТБ ВГЛУ и первичный туберкулезный комплекс (ПТК). В дошкольном и младшем школьном возрасте (n=121) самыми частыми клиническими формами оставались ТБ ВГЛУ и ПТК, но встречались и другие клинические формы (ИТ, ОТ, туберкулемы, экссудативный плеврит). У пациентов препубертатного и пубертатного возраста (n=199) были представлены все клинические формы с преобладанием ИТ.

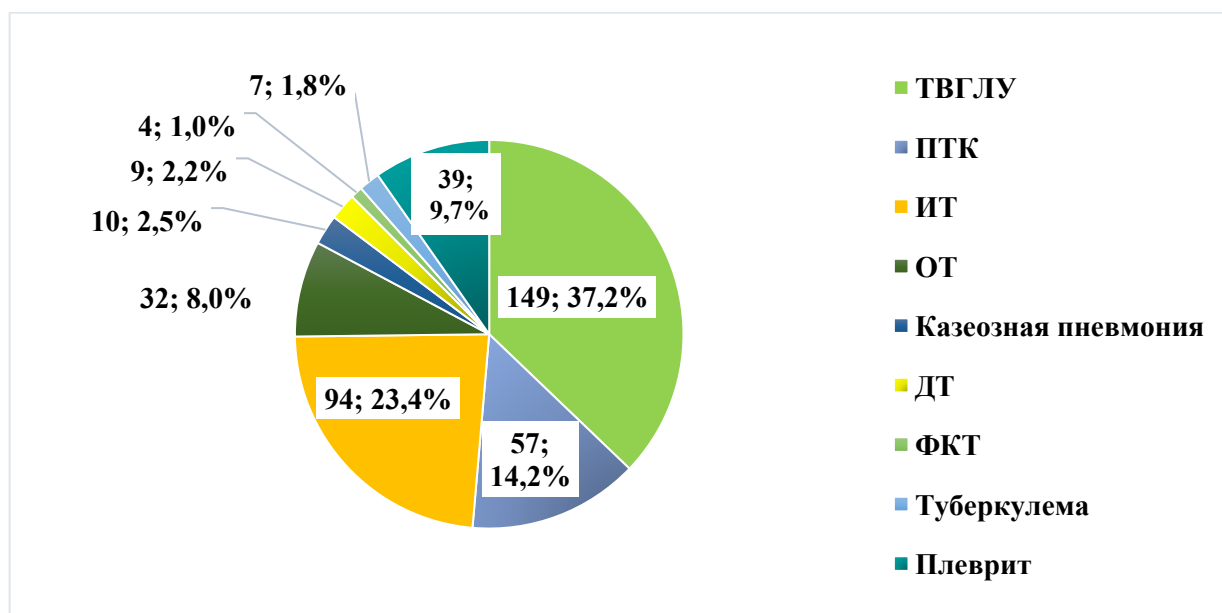


Рисунок 2.3 – Структура клинических форм туберкулеза при выявлении у пациентов, получавших консервативное и/или хирургическое лечение (абс., %)

Распространенность туберкулезного процесса была различной и оценивалась по результатам КТ в соответствии с разработанными в клинике критериями (Патент на изобретение №2694201 от 09.07.2019г. «Способ дифференцированной оценки распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза»). В целом ограниченные/малые и распространенные процессы в выборке встречались у 163 чел. (40,6%) и 238 чел.

(59,4%) соответственно. У пациентов раннего возраста распространенный туберкулезный процесс имел место более чем в половине случаев (52 чел., 64,2%), ограниченный – в 29 случаях (35,8%). В дошкольном и младшем школьном возрасте доля ограниченных/малых и распространенных туберкулезных процессов была практически одинаковой (64 чел., 52,9% и 57 чел., 47,1%). В препубертатном и пубертатном возрасте распространенные туберкулезные процессы имели большинство пациентов (125 чел., 62,8%), ограниченные или малые – (74 чел., 37,2%).

Фазы туберкулезного процесса у пациентов с первичным туберкулезом (ТБ ВГЛУ и ПТК) и с ТБ легких различались. У пациентов с первичным туберкулезом (206 чел.) туберкулезный процесс чаще был выявлен в фазе уплотнения и кальцинации (всего у 149 чел., 73,3%), в фазе инфильтрации и распада – у 57 чел. (в 27,7%), причем деструкция в первичном аффекте определялась в единичных случаях (у 7 чел., 3,4%). ТБ легких (156 чел.) чаще выявлялся в фазе инфильтрации или распада (134 чел., 85,9%). В фазах уплотнения и кальцинации процесс выявлен у 22 чел. (14,1%). Необходимо отметить, что в 26,3% случаев у пациентов с различными клиническими формами ТБ легких при наличии фазы инфильтрации также имелись кальцинаты в легочной ткани и/или ВГЛУ, что свидетельствовало о неполноценном самозаживлении первичного ТБ. Фазы туберкулезного процесса при его различной локализации представлены на Рисунке 2.4.

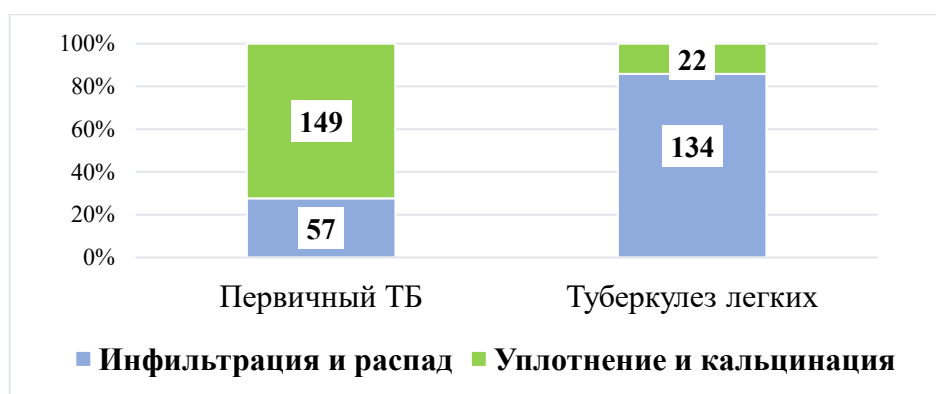


Рисунок 2.4 – Фазы туберкулезного процесса при первичном туберкулезе и туберкулезе легких (абс.)

У пациентов с туберкулезным плевритом (39 чел.) в 15 случаях (38,5%) на момент выявления имел место экссудативный плеврит, в 24 случаях (61,5%) – гнойный (хроническая туберкулезная эмпиема плевры).

Туберкулез органов дыхания сочетался с ТБ внелегочных локализаций у 26 пациентов из 401 (6,5%), в том числе активный туберкулез внелегочных локализаций диагностирован у 10 пациентов (2,5%): ТБ периферических лимфатических узлов – 4 случая, печени и селезенки – 4 случая, почек и среднего уха – по 1 случаю. Еще у 16 чел. (4,0%) определялись кальцинаты в периферических лимфатических узлах и/или лимфатических узлах брюшной полости, печени, селезенке.

Таким образом, в выборке представлены все клинические формы ТБ, различные по распространенности и фазам туберкулезного процесса.

Преобладали впервые выявленные пациенты – 312 чел., (77,8%). После неэффективного лечения поступил 81 чел., (20,2%), с рецидивами – 8 чел. (2,0%). До перевода в ФГБНУ «ЦНИИТ» получали лечение по месту жительства в различных регионах РФ 207 чел., (51,6%), сразу поступили в ФГБНУ «ЦНИИТ» 194 пациента (48,4%). Лечение было начато по I или III РХТ 267 пациентам (66,6%), по II РХТ – 10 чел. (2,5%), по IV или V РХТ – 95 чел. (23,7%), по индивидуальной схеме – 17 чел. (4,2%). Режимы химиотерапии приведены в соответствии с нормативными документами, утвержденными в РФ до 2024 г. с учетом сроков формирования выборки [52, 53, 122, 166, 167]. Не получали лечение до проведения операции 12 пациентов (3,0%). При получении дополнительной информации о ЛУ МБТ у пациента или источника инфекции проводилась коррекция ХТ (107 чел., 26,7%). Окончательными РХТ были I или III режимы – у 195 чел. (48,6%), II РХТ – у 36 чел. (9,0%), IV или V – 157 чел. (39,2%), по индивидуальной схеме лечились 13 пациентов (3,2%). Сроки лечения у 277 чел. (69,1%) были стандартными, 124 чел. (30,9%) лечились по укороченным схемам в соответствии с тематикой научно-исследовательских работ института.

Адекватной химиотерапией считали комбинацию не менее чем из 3-х препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ или эмпирический режим при положительной динамике туберкулезного процессе.

Эффективным лечение считали, если было достигнуто купирование или значительное уменьшение клинико-лабораторных симптомов, абациллирование не позже, чем к завершению интенсивной фазы выбранного РХТ, а также положительная рентгенологическая динамика при потенциально обратимых изменениях. Формирование больших ОИ при поздно выявленных туберкулезных процессах в случае положительной клинико-лабораторной динамики не считали признаком неэффективного лечения.

Неэффективным лечение считали при сохранении бактериовыделения или отсутствии положительной рентгенологической динамики к окончанию интенсивной фазы применяемого режима химиотерапии, а также рентгенологические признаки прогрессирования туберкулеза на любом этапе лечения.

Объем остаточных изменений оценивали в соответствии клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» [53, 54] по данным КТ органов грудной клетки на момент завершения основного курса лечения или принятия решения об оперативном вмешательстве.

Наблюдения после завершения основного курса лечения в сроки от 1 до 10 лет проведены за 158 пациентами.

Методы исследования:

Все пациенты при госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовались по обязательному диагностическому минимуму, который включал КТ органов грудной клетки, ОАК, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза), ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, 3-кратное микробиологическое исследование мокроты или смывов с ротоглотки и мочи на МБТ, консультацию оториноларинголога и офтальмолога.

По индивидуальным показаниям использовались дополнительные обследования: бронхоскопия, спирометрия, исследование газового состава крови и КЩС, консультации других специалистов.

Лабораторный мониторинг эффективности и переносимости ХТ включал ежемесячную оценку клинической симптоматики, массы тела, ОАК, общеклинического анализа мочи, ежемесячное микробиологическое исследование мокроты или смывов с ротоглотки – ежемесячно в период проведения интенсивной фазы ХТ и 1 раз в 2 мес. в фазу продолжения при наличии бактериовыделения, ежемесячное определение биохимических показателей функции печени у всех пациентов. В зависимости от применяемых противотуберкулезных препаратов проводили оценку уровня мочевины, креатинина, электролитов (калия, магния), аудиометрию и оценку зрения, электрокардиографию. По показаниям проводились консультации специалистов (оториноларинголога, офтальмолога, невролога).

Микробиологические исследования диагностического материала на МБТ включали люминесцентную микроскопию, посевы на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960, молекулярно-генетические исследования (ПЦР в режиме реального времени) в тест-системе «Синтол».

Лучевые методы исследования включали обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, КТ, УЗИ. У пациентов, начинавших лечение по месту жительства, до поступления в ЦНИИТ сроки КТ различались в зависимости от организации фтизиатрической помощи. В ФГБНУ «ЦНИИТ» КТ всем пациентам проводилась до начала лечения и являлась основным рентгенологическим методом контроля эффективности лечения. Ее кратность соответствовала срокам контрольных рентгенологических исследований, указанных в КР [53]: 1 раз в 2 месяца на протяжении интенсивной фазы лечения, 1 раз в 3 месяца на протяжении фазы продолжения. При наличии индивидуальных показаний КТ выполнялась чаще. Количество КТ-исследований с момента начала дифференциальной диагностики до завершения основного курса лечения варьировало от 3 до 14 и в среднем составило $5 \pm 0,4$.

Ввиду отсутствия дозиметрических данных у части пациентов, начинавших лечение по месту жительства, точный подсчет суммарной эффективной дозы был невозможен. По ориентировочной оценке, с учетом литературных данных [190], в нашей выборке, она составила менее 10мЗв только у 8,5% пациентов. После завершения основного курса лечения КТ проводилась 1 р/год.

Рентгенографию проводили на рентгеновских диагностических комплексах CM 50/125 -1 и APELEM DX-90, в раннем послеоперационном периоде – на передвижном рентгеновском аппарате SAXO. Данный метод применяли преимущественно для контроля течения послеоперационного периода. У пациентов с плевритом и в послеоперационном периоде выполняли УЗИ плевральной полости на аппарате Mindrey DC-8exp с конвексным датчиком 2–5 мГц и линейным датчиком 7,5–12мГц. Компьютерная томография со стандартной дозой (СДКТ) проводилась на компьютерном томографе SOMATOM Emotion 16 (Siemens) с использованием алгоритмов фильтрованных обратных проекций, низкодозовая компьютерная томография (НДКТ) – на компьютерном томографе SOMATOM go. Up (Siemens) с использованием алгоритмов итеративной реконструкции. Протоколы исследования приведены в главе 5. Изображения анализировались на одном и том же рабочем месте врача-рентгенолога, оснащенный монитором NEC MultiSync PA27w (разрешение 2560x1440), с использованием программы Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2021.1. Jun 27, 2021. URL: <https://www.radiantviewer.com>.

Из дополнительных методов обследования чаще всего (227 из 401 чел., 56,2%) применялась бронхоскопия. Показаниями для эндоскопического исследования были оценка состояния трахеобронхиального дерева и получение диагностического материала в начале лечения, в процессе лечения при неудовлетворительной клинико-рентгенологической динамике, по завершении основного курса лечения для исключения активного туберкулеза бронхов перед оперативным вмешательством. Бронхоскопию проводили под наркозом с использованием гибких фибро- (Pentax FB-10V) или видеоbronхоскопов с

внешним диаметром рабочей части 3,5 мм (для детей младшего возраста), 5,1 мм (для детей старше 11 лет) и рабочим каналом 1,2 мм. При визуальном выявлении патологических изменений бронхоскопия дополнялась БАЛ, браш-биопсией и/или эндобронхиальной щипцовой биопсией слизистой. Полученный материал направлялся на микробиологическое, цитологическое, гистологическое исследование.

У пациентов, получавших хирургическое лечение, резецированный материал исследовали на МБТ методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960, а также проводили молекулярно-генетические исследования (ПЦР в режиме реального времени) в тест-системе «Синтол». Гистологическое исследование операционного материала проводили с использованием окраски гематоксилином и эозином, с увеличением $\times 50$, $\times 100$. Степень активности туберкулезного воспаления учитывали в соответствии с протоколами гистологического исследования, выданным морфологами (минимальная, умеренная, выраженная).

Информацию, полученную при изучении медицинских карт амбулаторного и стационарного больного, выписок из ПТД, рентгенологического архива, заносили в электронную базу данных, которая включала:

1. Поло-возрастные характеристики.
2. Медико-биологические факторы риска развития туберкулеза: отсутствие вакцинации БЦЖ или БЦЖ-м, сопутствующие хронические заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией за счет самого заболевания или его лечения (сахарный диабет, онкологические и системные заболевания) и заболевания, которые могут оказывать влияние на возникновение и течение туберкулеза в зависимости от тяжести клинических проявлений (врожденные аномалии легких и сердца, хронические очаги инфекции, частые острые респираторные заболевания, психические заболевания, недоношенность в анамнезе), перенесенные за время лечения острые инфекционные заболевания.

3. Социальный статус семьи: социопатические семьи, мигранты, малообеспеченные семьи, проживание в сельской местности и малых городах, другие (многодетность, потеря одного или обоих родителей при удовлетворительных материально-бытовых условиях).
4. Эпидемиологические факторы: проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ, наличие установленного контакта с больным ТБ, длительность и тип контакта, характеристика очага инфекции (длительность контакта, наличие ЛУ МБТ у источника инфекции, наличие в очаге случаев смерти от ТБ, хронического и остро прогрессирующего ТБ).
5. Качество профилактических обследований на ТБ: регулярность скрининговых обследований, своевременность направления к фтизиатру по результатам скрининговых обследований, наблюдение по контакту с больным ТБ.
6. Метод выявления ТБ: при обращении за медицинской помощью, активное выявление (по результатам скрининговых исследований – иммунологических тестов и флюорографии/проверочной рентгенографии, при обследовании групп риска по туберкулезу – IV и VI групп диспансерного учета).
7. Характеристики заболевания на момент выявления и на момент начала лечения: клиническая форма ТБ, фаза туберкулезного процесса, распространенность патологических изменений, наличие бактериовыделения, наличие осложнений.
8. Организационная форма лечения, схема ХТ и переносимость лечения до поступления в ФГБНУ «ЦНИИТ», наличие и длительность перерывов в лечении, эффективность лечения.
9. Сведения о результатах рентгенологических исследований до госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ».
10. За время лечения в ФГБНУ «ЦНИИТ»: режим ХТ и комбинации противотуберкулезных препаратов, ежемесячные данные о

клинической симптоматике, результатах ОАК, наличии бактериовыделения, результатах лучевых исследований, эндоскопических исследований, проведенных оперативных вмешательствах, результатах микробиологического и гистологического исследования операционного материала, нежелательных явлениях от приема противотуберкулезных препаратов.

11. Объем остаточных изменений к завершению основного курса лечения или принятия решения об отсутствии активности туберкулезного процесса (у пациентов с впервые выявленными малыми остаточными изменениями).
12. Результаты отдаленных наблюдений: наличие факторов риска развития рецидива туберкулеза (сохраняющийся или повторный контакт с больными ТБ, сопутствующие заболевания, перенесенные острые инфекционные заболевания, наличие социальных факторов риска), результаты общеклинического анализа крови, иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР), КТ.

Глава 3 отражает выполнение задач 1–4 и посвящена созданию доказательной базы для оптимизации диагностики и контроля эффективности лечения ТБ органов дыхания у детей и подростков: изучению методов и своевременности выявления, характеристик туберкулезного процесса и факторов, влияющих на эффективность лечения и исход ТБ у детей и подростков в различных возрастных категориях, а также динамики данных о лекарственной устойчивости МБТ в процессе лечения.

Под несвоевременным выявлением понимали: выявление ТБ при обращении за медицинской помощью, наличие деструкции в легких, выявление на этапе обратного развития (в фазе уплотнения и кальцинации), распространенный патологический процесс (с поражением более 2-х сегментов легочной ткани или 3-х групп ВГЛУ, или двусторонний), наличие бактериовыделения, наличие осложнений.

Проведен анализ причин формирования больших ОИ у 455 пациентов с туберкулезом легких и ВГЛУ на современном этапе в разных возрастных группах (ранний возраст, дошкольный и младший школьный возраст, препубертатный и пубертатный возраст) – ретроспективное сравнительное исследование. Также в данной главе проведен анализ предикторов неэффективности лечения ТБ органов дыхания у детей и подростков с построением математико-статистической модели индивидуального риска неэффективности стартового режима химиотерапии и проанализировано влияние на лечебную тактику результатов тестов на лекарственную чувствительность, полученных у источников инфекции и у пациентов на разных этапах лечения.

Главы 4 и 5 отражают выполнение задач 5, 6 и содержат описание клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у детей и подростков до начала лечения и в процессе его проведения при эффективной и неэффективной ХТ, а также обоснование оптимизации показаний к КТ на разных этапах лечения у 401 пациента: на этапе консервативного лечения (n=342), на этапе хирургического лечения (n=208). Дизайн: ретроспективное когортное исследование.

Глава 6 посвящена частным вопросам применения КТ в ситуациях, вызывающих трудности в клинической практике: определению показаний к повторным КТ-исследованиям на этапах диагностики и при задержке госпитализации, а также изучению клинического значения разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения (задачи 7 и 8). Дизайн: описание серии случаев.

В главе 7 проведено обоснование показаний к применению КТ после завершения основного курса лечения (по результатам отдаленных наблюдений, n=158 (Задача 9). Дизайн: ретроспективное когортное исследование.

В главе 8 проанализирована возможность применения НДКТ в оценке туберкулезного процесса у детей и подростков (задача 10). Этап 1 представляет собой проспективное выборочное исследование – сравнение качества

изображения при НДКТ и СДКТ независимо двумя рентгенологами у 44 пациентов. Необходимый минимальный объем выборки (44 чел.) был рассчитан по методике К. А. Отдельновой с учетом следующих параметров: уровень точности – ориентировочное знакомство, уровень значимости – 0,05, мощность исследования – 95%, численность генеральной совокупности – 6000 (число впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в РФ за период проведения данной части исследования (2021–2023гг.)). На 2 этапе проведена когортная одномоментная оценка качества изображения у 144 пациентов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., США). Применяли методы описательной статистики: процентные доли, мода, медиана, среднее и стандартная ошибка среднего. Для сравнения средних величин использовали непараметрические критерии: Уилкоксона – для зависимых совокупностей, Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни – для независимых совокупностей. Сравнение процентных долей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона для четырехпольных и произвольных таблиц, точного критерия Фишера. Для оценки корреляции факторов и совпадения мнений применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Также использовали отношение шансов и бинарную логистическую регрессию.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ИСХОД ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

С целью создания доказательной базы для оптимизации диагностики и контроля эффективности лечения ТБ органов дыхания у детей и подростков проведен анализ факторов, определяющих результаты лечения и исход заболевания. БОИ повышают риск рецидива и как правило, требуют хирургического лечения, поэтому оптимальным исходом ТБ считается клиническое излечение с МОИ. Для предотвращения формирования БОИ необходим анализ причин их формирования на современном этапе.

3.1. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ПОДРОСТКОВ

Проанализирована медицинская документация 455 пациентов с активным ТБ легких и ВГЛУ, а также с остаточными изменениями после спонтанно излеченного ТБ. Пациенты с туберкулезной эмпиемой плевры (35 чел.) в данную часть исследования не включены, т. к. она может формироваться в течение нескольких недель и является в таких случаях не исходом ТБ, а хирургической патологией.

Так как ТБ имеет особенности течения в зависимости от возраста пациента, все дети и подростки были разделены на 3 возрастные группы. В каждой группе в зависимости от исхода было выделено 2 подгруппы: подгруппа «БОИ» – пациенты с большими ОИ, подгруппа «МОИ» – с малыми ОИ. Группу 1 составили 88 детей раннего возраста (2–3г.), (подгруппа «БОИ» – 35 чел., подгруппа «МОИ» – 53 чел.), группу 2 – 184 ребенка дошкольного и младшего школьного возраста (от 4-х до 10 лет у девочек и от 4-х до 11 лет у мальчиков), подгруппа «БОИ» – 52 человека, подгруппа «МОИ» – 132 чел. В группу 3 включено 183 пациента препубертатного и пубертатного возраста (от 10 до 17

лет у девочек и от 11 до 17 лет у мальчиков), подгруппа «БОИ» – 116 чел., подгруппа «МОИ» – 67 чел.

В выборке представлены все клинические формы ТБ органов дыхания. Структура исходных клинических форм ТБ различалась как в группах, так и в подгруппах (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Структура клинических форм ТБ у пациентов разных возрастных групп

Клиническая форма	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Подгруппа «БОИ» n=35, абс. (%)	Подгруппа «МОИ» n=53, абс. (%)	Всего n=88, абс. (%)	Подгруппа «БОИ» n=52, абс. (%)	Подгруппа «МОИ» n=132, абс. (%)	Всего n=184, абс. (%)	Подгруппа «БОИ» n=116, абс. (%)	Подгруппа «МОИ» n=67, абс. (%)	Всего n=183, абс. (%)
Туберкулез ВГЛУ	25 (71,4)	44 (83,0)	69 (78,4)	29 (55,8)	96 (72,7)	125 (67,9)	13 (11,2) ²	15 (22,3) ²	28 (15,3)
Первичный туберкулезный комплекс	10 (28,6)	9 (17,0)	19 (21,6)	18 (34,6) ¹	20 (15,2) ¹	38 (20,7)	8 (6,9)	3 (4,5)	11 (6,0)
Инфильтративный туберкулез	–	–	–	1 (2,0)	2 (1,5)	3 (1,6)	64 (55,3)	27 (40,3)	91 (49,7)
Очаговый туберкулез	–	–	–	–	14 (10,6)	14 (7,6)	4 (3,4) ³	21 (31,4) ³	25 (13,7)
Диссеминированный туберкулез	–	–	–	2 (3,8)	–	2 (1,1)	6 (5,2)	1 (1,5)	7 (3,8)
Казеозная пневмония	–	–	–	–	–	–	10 (8,6)	–	10 (5,5)
Фиброзно- кавернозный туберкулез	–	–	–	–	–	–	4 (3,4)	–	4 (2,2)
Туберкулема	–	–	–	2 (3,8)	–	2 (1,1)	7 (6,0)	–	7 (3,8)

¹ $\chi^2 = 9,5$, $p=0,003$

² $\chi^2 = 4,1$, $p=0,04$

³ χ^2 с поправкой Йетса=25,7, $p < 0,001$

В группе 1 встречались характерные для данного возраста ТБ ВГЛУ и первичный туберкулезный комплекс (ПТК). В группе 2 самыми частыми

клиническими формами оставались ТБ ВГЛУ и ПТК. Доля ПТК в группах 1 и 2 в подгруппах «БОИ» была выше, чем в подгруппах «МОИ». В подгруппе 2-«МОИ» также наблюдался очаговый ТБ (ОТ). Другие клинические формы ТБ встречались в единичных случаях. У пациентов группы 3 структура клинических форм была разнообразной с преобладанием инфильтративного туберкулеза. В подгруппе 3-«БОИ» ТБ ВГЛУ и ОТ встречались реже, чем в подгруппе 3-«МОИ». Кроме того, в подгруппе 3-«БОИ» регистрировались более тяжелые клинические формы – диссеминированный ТБ (ДТ), казеозная пневмония (КП), фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) и сформированные туберкулемы.

Изучение методов выявления туберкулеза показало, что в большинстве случаев выявление происходило активными методами – 374 чел. (82,2%), при обращении за медицинской помощью туберкулез был выявлен у 81 чел. (17,8%). Методы выявления в сравниваемых группах и подгруппах представлены в Таблице 3.2. Доли активно выявленных пациентов в группах составили от 67,8 до 94,0%. Однако внутри групп наблюдались различия: в каждой подгруппе «БОИ» доля активно выявленных пациентов была достоверно ниже, чем в соответствующей подгруппе «МОИ». Кроме того, в подгруппе 2-«МОИ» доля пациентов, выявленных при обследовании по контакту, была достоверно выше, чем в группе 2-«БОИ». Кроме иммунологических кожных тестов, у пациентов 15–17 лет в качестве скринингового метода также использовали флюорографию/цифровую рентгенографию. Доля больных, выявленных данными методами, в подгруппе 3-«БОИ» оказалась выше, чем в подгруппе 3-«МОИ» – 20,7% и 4,5%, соответственно (Таблица 3.2). Среди пациентов всех групп, выявленных при обращении за медицинской помощью, в большинстве случаев сформировались БОИ.

Также в группах были проанализированы характеристики туберкулезного процесса на момент выявления. Среди пациентов 1-й и 2-й групп, несмотря на преимущественно активное выявление, на момент выявления заболевания в большинстве случаев имелась кальцинация в легких и/или ВГЛУ (от 65% до 86%

во всех подгруппах). Всего при первичном туберкулезе доля процессов, выявленных на этапе обратного развития, составила 149 чел., (73,3%).

Таблица 3.2 – Методы выявления туберкулеза в разных возрастных группах

Методы выявления ТБ	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Подгруппа «БОИ», n=35, (абс.; %)	Подгруппа «МОИ», n=53, (абс.; %)	Всего n=88, (абс., %)	Подгруппа «БОИ», n=52, (абс. %)	Подгруппа «МОИ», n=132, (абс.; %)	Всего n=184, (абс., %)	Подгруппа «БОИ», n=116, (абс.; %)	Подгруппа «МОИ», n=67, (абс., %)	Всего n=183, (абс., %)
Активное	27 (77,1) ¹	50 (94,3) ¹	77 (87,5)	42 (80,8) ²	131 (99,2) ²	173 (94,0)	72 (62,1) ³	52 (77,6) ³	124 (67,8)
<i>Из них</i>									
<i>ИД</i>	12 (34,3)	19 (35,8)	31 (35,2)	29 (55,8)	58 (43,9)	87 (50,3)	29 (25,0)	32 (47,8)	61 (33,3)
<i>По контакту</i>	15 (42,9)	31 (58,5)	46 (52,3)	13 (25,0) ⁴	73 (55,3) ⁴	86 (49,7)	19 (16,4)	17 (19,4)	36 (19,7)
<i>ФГ/цифровая РГ</i>	—	—	—	—	—	—	24 (20,7) ⁵	3 (4,5) ⁵	27 (14,8)
При обращении	8 (22,9) ⁶	3 (5,7) ⁶	11 (12,5)	10 (19,2) ⁷	1 (0,8) ⁷	11 (6,0)	44 (37,9) ⁸	15 (22,4) ⁸	59 (32,2)

РГ – рентгенография, ИД – иммунодиагностика, ФГ – флюорография

¹ χ^2 с поправкой Йетса = 4,2, p = 0,04

² χ^2 с поправкой Йетса = 19,5, p < 0,001

³ χ^2 = 4,7, p = 0,03

⁴ χ^2 = 13,8, p < 0,001

⁵ χ^2 с поправкой Йетса = 7,6, p = 0,006

⁶ χ^2 с поправкой Йетса = 4,2, p = 0,04

⁷ χ^2 с поправкой Йетса = 19,5, p < 0,001

⁸ χ^2 с поправкой Йетса = 4,7, p = 0,04

Деструкция легочной ткани является естественным проявлением легочных форм туберкулеза, но у детей и подростков она обычно свидетельствует о поздней диагностике, т. к. современные методы обследования должны обеспечивать более раннее выявление ТБ. Среди пациентов групп 1 и 2 деструкция легочной ткани определялась в единичных случаях. В группе 3 деструкция легочной ткани встречалась у каждого второго пациента с ТБ легких (73 из 144 чел., 50,7%). При этом в подгруппах 3-«БОИ» и 3-«МОИ» доля

деструктивных процессов достоверно не различалась: (52 из 92 человек (56,5%) и 21 из 52 человек (40,4%) соответственно, $p > 0,05$).

Во всех возрастных категориях в подгруппах «БОИ» преобладали распространенные и осложненные туберкулезные процессы – суммарно у 146 из 203 человек (71,9%), которые у пациентов подгрупп «МОИ» выявлялись значительно реже – суммарно у 52 из 252 человек (20,6%), $\chi^2 = 120,3$, $p < 0,001$.

Анализ рентгенологического архива показал, что в подгруппах «МОИ» всех возрастных групп ТБ преимущественно был выявлен при проведении КТ ОГК (от 68,7% до 93,2%). Необходимо отметить, что среди пациентов с большими ОИ доля пациентов, выявленных при КТ, также была значительной (как у обследованных впервые, так и имевших рентгенологический архив) и составила 42,9%, 61,5% и 28,4% в подгруппах 1-«БОИ», 2-«БОИ» и 3-«БОИ», соответственно. Данный факт объясняется длительным бессимптомным течением ТБ и направлением части детей и подростков на КТ только после нескольких аномальных реакций на иммунологические кожные тесты (РМ и АТР).

Среди пациентов, выявленных методом флюорографии, в 11 случаях (40,7%) определялась деструкция легочной ткани, в 15 случаях (55,5%) отмечалось поражение более 2-х сегментов легочной ткани, а у 6 человек (22,2%) имелись формирующиеся туберкулемы, что предрасполагало к формированию БОИ, т. е. выявление ТБ при флюорографии и проверочной рентгенографии не вполне отвечало задаче раннего выявления. Однако данный метод позволял выявить на доклиническом этапе ТБ у подростков, которым по каким-либо причинам не проводились регулярно кожные иммунологические тесты. БОИ сформировались с одинаковой частотой как у пациентов, у которых диагноз был установлен при первом обследовании, так и у подвергавшихся рентгенологическим исследованиям ранее ($p > 0,05$). (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Рентгенологические исследования в анамнезе и на момент выявления туберкулеза в разных возрастных группах

Рентгенологические исследования в анамнезе и на момент выявления ТБ	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Подгруппа «БОИ» (абс., %)	Подгруппа «МОИ», (абс.; %)	Всего (абс., %)	Подгруппа «БОИ», (абс.; %)	Подгруппа «МОИ», (абс.; %)	Всего (абс., %)	Подгруппа «БОИ», (абс.; %)	Подгруппа «МОИ», (абс.; %)	Всего (абс., %)
Проведены впервые	24/35 (68,6)	25/53 (47,2)	49/88 (55,7)	28/ 52 (53,8)	60/132 (45,5)	88/184 (47,8)	70/116 (60,3)	38/67 (56,7)	108/183 (59,0)
в т.ч. патология выявлена на КТ	10/24 (41,7)	18/25 (72,0)	28/49 (57,1)	17/28 (60,7)	56/60 (93,3)	73/88 (83,0)	19/70 (27,1)	26/38 (68,4)	35/108 (32,4)
Проводились ранее	11/35 (31,4)	28/53 (52,8)	39/88 (44,3)	24/52 (46,2)	72/132 (54,5)	96/184 (52,2)	46/116 (39,7)	29/67 (43,3)	75/183 (41,0)
в т.ч. патология выявлена на КТ ОГК	5/11 (45,5)	28/28 (100,0)	33/39 (8,5)	15/24 (62,5)	67/72 (93,1)	82/96 (85,4)	14/46 (30,4)	20/29 (69,0)	34/75 (45,3%)
Всего	35	53	88	52	132	184	116	67	183
в т.ч. патология выявлена на КТ ОГК	15/35 (42,9)	46/53 (86,8)	61/88 (69,3)	32/52 (61,5)	123/132 (93,2)	155 (84,2)	33/116 (28,4)	46/67 (68,7)	79/183 (43,2)

Дефекты профилактических исследований во всех подгруппах были однотипными и их частота достоверно не различалась: нерегулярность скрининговых исследований на ТБ (40,0–64,6%), позднее направление к фтизиатру (50,5%–71,4%), несвоевременное проведение КТ при наличии показаний, определявшихся как по результатам пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л, так и пробы с АТР (46,8–87,7%). (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Дефекты профилактических обследований на туберкулез в разных возрастных группах

Дефекты профилактических исследований	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Подгруппа «БОИ» n=35 (абс.; %)	Подгруппа «МОИ» n=53 (абс.; %)	Всего n=88, (абс., %)	Подгруппа «БОИ» n=52 (абс.; %)	Подгруппа «МОИ» n=132 (абс.; %)	Всего n=184, (абс., %)	Подгруппа «БОИ» n=116 (абс.; %)	Подгруппа «МОИ» n=67 (абс.; %)	Всего n=183, (абс., %)
Отсутствие регулярных скрининговых обследований	14 (40,0)	25 (47,2)	39 (44,3)	29 (55,8)	64 (48,5)	93 (50,5)	75 (64,6)	41 (61,2)	116 (63,4)
Обследованы в РППТИ	25 (71,4)	37 (69,8)	62 (70,5)	32 (61,5)	61 (52,6)	93 (50,5)	67 (57,6)	40 (59,7)	107 (58,5)
Несвоевременное проведение КТ	25/34 (73,5)	22/47 (46,8)	47/81 (58,0)	24/47 (51,1)	74/126 (58,7)	98/173 (56,6)	81/94 (86,2)	50/57 (87,7)	131/151 (86,8)
<i>В т.ч. имели ранее неоднократные показания к КТ</i>	8/34 (22,9)	5/47 (10,6)	13/81 (16,0)	10/47 (21,3)	36/126 (28,6)	46/173 (26,6)	35/94 (37,2)	23/57 (40,3)	58/151 (38,4)

3.2. ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЬШИХ ОСТАТОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Для установления значимых предикторов формирования БОИ анализировали следующие группы факторов:

1. Качество профилактических обследований на ТБ:

- регулярность скрининговых обследований;
- своевременность направления к фтизиатру
- наблюдение по контакту с больным ТБ;
- методы выявления ТБ: активное выявление (при скрининговых обследованиях, при обследованиях групп риска) и выявление при обращении за медицинской помощью;
- своевременность применения КТ на этапе выявления ТБ.

2. Характеристики туберкулезного процесса на момент выявления:

- структура клинических форм;
- распространенность патологических изменений;
- наличие деструкции легочной ткани;
- наличие бактериовыделения;
- наличие осложнений.

3. Эпидемиологические факторы:

- проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ;
- наличие установленного контакта с больным ТБ, длительность и тип контакта;
- характеристика очага инфекции: наличие ЛУ МБТ у источника инфекции, наличие в очаге случаев смерти от ТБ, хронического и остропрогрессирующего ТБ.

4. Социальные факторы:

- Социопатические семьи;
- семьи мигрантов;
- неполные семьи;
- многодетные семьи;
- неблагоприятные материально-бытовые условия;
- проживание в сельской местности или малых городах.

5. Медико-биологические факторы

- отсутствие вакцинации против ТБ;
- наличие хронических заболеваний.

6. Факт неэффективного лечения, установленный на различных сроках противотуберкулезной химиотерапии.

В каждой возрастной группе проводили сравнение между подгруппами «БОИ» и «МОИ» по перечисленным выше факторам с помощью критерия χ^2 для четырехпольных таблиц. При установлении достоверных различий влияние

предикторов оценивали по ОШ в подгруппах «БОИ» и «МОИ» для каждой возрастной категории.

Между группами и внутри групп не установлено различий в отношении таких факторов, как наличие установленного контакта с больным ТБ, тип контакта, его длительность, наличие в очаге случаев смерти, хронического и остро прогрессирующего ТБ у источника инфекции, за исключением длительности контакта, т.к. при своевременном и качественном наблюдении ребенка их влияние нивелировалось. У детей старшего возраста и подростков с БОИ доля МЛУ МБТ у источников инфекции оказалась выше, однако этот показатель коррелировал с длительностью контакта, поэтому как самостоятельный предиктор не рассматривался. Между подгруппами 1-«БОИ» и 1-«МОИ», 2-«БОИ» и 2-«МОИ» достоверных различий по частоте контактов, МЛУ у источника инфекции не выявлено.

Влияние других предикторов на исход ТБ различалось в зависимости от возраста пациентов. У детей из групп 2 и 3 предиктором неблагоприятного течения заболевания явилось проживание в эпидемиологически неблагополучном регионе, что можно объяснить расширением социальных связей. Возрастные особенности также имелись в отношении факторов, характеризующих преморбидный фон. Так, вакцинация БЦЖ в группе 1 оказывала влияние, которое утрачивалось в более старшем возрасте. Наличие сопутствующих заболеваний оказывало наибольшее влияние на детей старшего возраста, что связано со спектром коморбидной патологии. В группах 1 и 2 среди сопутствующих заболеваний отмечались нарушения перинатального периода (недоношенность в анамнезе, внутриутробная гипотрофия, а также аномалии развития), которые кроме непосредственного влияния в ряде случаев являлись причиной медицинского отвода от вакцинации. У пациентов группы 3 наблюдались очаги хронической инфекции, эндокринные заболевания и заболевания, требовавшие иммуносупрессивной терапии. Степень влияния периода неэффективного лечения была связана с характеристиками туберкулезного процесса и была минимальной в группе 2, где часто наблюдались

«малые формы» ТБ – ТБ ВГЛУ и ПТК, выявленные на этапах обратного развития (в фазе уплотнения и кальцинации). Среди детей препубертатного возраста и подростков, для которых характерен инфильтративный ТБ легких, эффективность лечения оказывала наибольшее влияние на исходы туберкулезного процесса. Степень влияния перечисленных предикторов показана в Таблице 3.5.

Как следует из Таблицы 3.5, среди пациентов раннего возраста на исход заболевания наибольшее влияние имело позднее выявление (распространенный туберкулезный процесс, наличие деструкции легочной ткани, выявление при обращении за медицинской помощью) и отсутствие наблюдения по контакту, которые повышали шанс неблагоприятного течения ТБ в 16,7 и 4,8 раза соответственно. Почти в равной степени оказывали влияние проживание в социопатических семьях, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие вакцинации и период неэффективного лечения, повышавшие шанс неблагоприятного течения в 3,0–3,8 раза.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста (группа 2) наиболее значимым предиктором оказалось несвоевременное выявление заболевания (ОШ=57,0). Также играли роль проживание на эпидемиологически неблагополучной территории (ОШ=12,6) и отсутствие наблюдения по контакту (ОШ=9,6), в меньшей степени – наличие периода неэффективного лечения (ОШ=5,3), длительный контакт с больным ТБ (ОШ=4,8), проживание в сельской местности (ОШ=3,6) и отягощенный преморбидный фон (недоношенность в анамнезе, аномалии развития) или наличие перенесенных в период лечения от ТБ вирусных инфекций – гриппа, ветряной оспы (ОШ=2,3).

У пациентов препубертатного возраста и подростков (группа 3) наибольшую роль играли длительный контакт (ОШ=4,5) и проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ (ОШ=3,5). Наличие сопутствующих заболеваний, которые способствовали подавлению иммунитета сами по себе или вследствие иммуносупрессивной терапии (таких, как сахарный диабет, аутоиммунные и опухолевые заболевания), отсутствие наблюдения по контакту,

наличие периода неэффективного лечения, проживание в сельской местности были менее значимыми предикторами (ОШ=2,5–3,1).

Таблица 3.5 – Предикторы формирования БОИ перенесенного ТБ органов дыхания у пациентов разных возрастных групп

Предикторы формирования больших ОИ ТБ органов дыхания	Группа 1				Группа 2				Группа 3			
	Шанс в подгруппе 1-«БОИ»	Шанс в подгруппе 1-«МОИ»	ОШ	95% ДИ ОШ	Шанс в подгруппе 2-«БОИ»	Шанс в подгруппе 2-«МОИ»	ОШ	95% ДИ ОШ	Шанс в подгруппе 3-«БОИ»	Шанс в подгруппе 3-«МОИ»	ОШ	95% ДИ ОШ
Несвоевременное выявление	6,00	0,36	16,7	5,42-51,57	2,71	0,05	57,0	20,50-158,53	3,46	1,23	2,8	1,47-5,38
Проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ	0,35	0,29	1,18	0,44-3,20	1,26	0,10	12,6	5,63-28,27	1,11	0,31	3,5	1,81-6,91
Проживание в сельской местности и малых городах	0,67	0,56	1,2	0,50-2,87	1,00	0,28	3,6	1,80-7,03	1,23	0,50	2,5	1,34-4,72
Отсутствие вакцинации от ТБ	1,06	0,29	3,6	1,44-9,11	0,06	0,06	1,0	0,27-4,40	0,04	0,02	2,4	0,26-21,54
Наличие сопутствующих заболеваний	0,59	0,18	3,3	1,20-9,20	0,44	0,19	2,3	1,11-4,98	0,44	0,18	2,5	1,16-5,52
Социопатическое семейство	1,19	0,40	3,0	1,23-7,60	0,30	0,22	1,4	0,62-2,95	0,17	0,14	1,3	0,52-3,12
Отсутствие наблюдения по контакту	0,56	0,12	4,8	1,28-18,84	1,46	0,15	9,6	3,60-25,48	2,50	1,00	2,5	1,04-5,96
Длительность контакта более 2-х лет	0,47	0,23	2,1	0,64-6,74	0,95	0,20	4,8	2,05-11,23	1,20	0,27	4,5	1,96-10,31
Факт неэффективного лечения	0,40	0,10	3,8	1,18-12,46	0,20	0,04	5,3	1,69-16,7	0,49	0,16	3,14	1,41-7,00

Таким образом, основными факторами, определявшими объем остаточных изменений во всех возрастных подгруппах, были своевременность выявления и эффективность лечения ТБ. Среди других факторов выделялось отсутствие наблюдения по контакту, т. к. этот фактор сочетал длительную массивную микробную нагрузку и позднее выявление. Менее значимыми факторами, оказывавшими влияние в разной степени в зависимости от возраста, были: длительность контакта, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие вакцинации БЦЖ, проживание в социопатических семьях, на территории с высокой заболеваемостью ТБ и в сельской местности. Идентичные дефекты профилактических обследований наблюдались при исходе ТБ как в БОИ, так и в МОИ и способствовали его несвоевременному выявлению, но не являлись определяющими в формировании БОИ. Современные высокоинформативные диагностические методы – проба с АТР и КТ обеспечивали раннее выявление ТБ только при условии их своевременного применения.

Далее представлен анализ факторов риска неэффективности стартового РХТ, так как период неэффективного лечения был предиктором формирования больших остаточных изменений во всех возрастных группах.

3.3. ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОГО РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ

В обучающую выборку включен 141 пациент в возрасте 2–17 лет с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания (инфильтративный туберкулез – 57 человек (40,4%), первичный туберкулезный комплекс – 27 человек (19,2%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 25 человек (17,7%), очаговый туберкулез – 19 человек (13,5%), диссеминированный туберкулез – 7 человек (5,0%), экссудативный плеврит – 3 человек (2,1%), казеозная пневмония – 3 человек (2,1%). Ограниченный туберкулезный процесс (не более 2-х сегментов в легком, не более 2-х групп лимфатических узлов с одной стороны) имели 70 человек (49,7%) – 71 человек (50,3%). Деструкция

легочной ткани имелась у 59 человек (41,8%), бактериовыделение – у 39 человек (27,7%). Большинство пациентов (96 человек, 68,1%) начинали лечение по I или III режимам химиотерапии, 35 человек (24,9%) – по IV и V РХТ, 5 человек (3,5%) – II РХТ. Лечение по индивидуальной схеме с включением как основных, так и резервных противотуберкулезных препаратов получали 5 человек (3,5%). Все пациенты были ретроспективно разделены на 2 группы по окончании основного курса лечения. Группу 1 составили пациенты с эпизодом неэффективного лечения (70 человек), группу 2 (71 человек) – с эффективным лечением. В обучающую выборку не включали пациентов с поздним выявлением заболевания, когда от консервативной терапии изначально не ожидалось существенной клинико-рентгенологической динамики (сформированные конгломераты частично кальцинированных лимфатических узлов, туберкулемы, фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез, а также туберкулезная эмпиема плевры).

Совокупность первичных данных включала:

1. поло-возрастные характеристики;
2. социальный статус семьи: социопатические семьи, мигранты, малообеспеченные семьи, другие (многодетность, потеря одного или обоих родителей при удовлетворительных материально-бытовых условиях);
3. наличие медико-биологических факторов риска: отсутствие вакцинации против туберкулеза, сопутствующие хронические заболевания: сопровождающиеся иммуносупрессией за счет самого заболевания или его лечения (сахарный диабет, онкологические и системные заболевания) и заболевания, которые могут оказывать влияние на возникновение и течение туберкулеза в зависимости от тяжести клинических проявлений (врожденные аномалии легких и сердца, хронические очаги инфекции, частые острые респираторные заболевания, психические заболевания, недоношенность в анамнезе), перенесенные за время лечения острые инфекционные заболевания;

4. характеристики туберкулезного процесса на момент выявления: распространенность патологических изменений, наличие деструкции легочной ткани, бактериовыделения и осложнений на момент начала лечения;
5. данные о лекарственной устойчивости МБТ у пациента и источника инфекции и сроки их получения;
6. информацию о схеме химиотерапии и об организационной форме лечения, наличие и длительность перерывов в лечении.

На 1-м этапе исследования при одномерном анализе с помощью критерия χ^2 для четырехпольных таблиц или произвольных таблиц, точного критерия Фишера были определены дихотомические признаки, по которым между группами имелись статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). На 2-м этапе отобранные признаки были обработаны методом бинарной логистической регрессии с построением математико-статистической модели индивидуального риска неудачи лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

Результаты:

Группы не имели достоверных различий по следующим признакам (Таблица 3.7):

- пол,
- возраст (до 3-х лет / 3–10 лет / 11–17 лет),
- социальные факторы,
- наличие вакцинации БЦЖ,
- сопутствующие хронические заболевания,
- перенесенные за время лечения острые инфекционные заболевания (ветряная оспа, грипп, новая коронавирусная инфекция),
- наличие МЛУ/ШЛУ МБТ у ребенка или источника инфекции, известной не позднее 1-го месяца лечения,
- длительные или неоднократные отмены препаратов без адекватной замены.

Различия были выявлены в отношении факторов, характеризующих несвоевременное выявление туберкулеза, а также в отношении факторов, характеризующих дефекты химиотерапии (Таблица 3.6):

- наличие деструкции легочной ткани,
- распространенный туберкулезный процесс,
- несоответствие стартового режима химиотерапии данным о ЛУ МБТ у ребенка или источника инфекции,
- неполное использование возможностей выбранного режима химиотерапии (неиспользование коррекции стандартных I и III режимов химиотерапии при наличии показаний, неиспользование в рамках IV режима химиотерапии препаратов группы А (фторхинолоны/линезолид/бедаквиллин),
- неправильный выбор организационной формы лечения (санаторное лечение при наличии показаний к госпитализации в стационар, неконтролируемая химиотерапия).

Таблица 3.6. – Признаки, использованные на этапе предварительного анализа

Признаки	Группа 1 (неудача лечения), n=70	Группа 2 (удача лечения), n=71
Пол (p>0,05)		
Мужской	27 (39%)	25 (35%)
Женский	43 (61%)	46 (65%)
Возраст		
До 3-х лет	9 (12,9%)	9 (12,7%)
3-10 лет	13 (18,6%)	24 (33,8%)
11-17 лет	48 (68,5%)	38 (53,5%)

Продолжение таблицы 3.6.

Признаки	Группа 1 (неудача лечения), n=70	Группа 2 (удача лечения), n=71
Социальные факторы риска (p>0,05)		
Благополучные	33 (47,1%)	43 (60,6%)
Имеющие социальные факторы риска, <i>Из них:</i> <i>Социопатические</i> <i>Мигранты</i> <i>Малообеспеченные</i> <i>Другие</i>	37 (52,9%) 16 (22,9%) 4 (5,7%) 6 (8,6%) 11 (15,7%)	28 (39,4%) 14 (19,7%) 5 (7%) 3 (4,2%) 6 (8,5)
Наличие вакцинации против туберкулеза (p>0,05)		
Да	60 (85,7%)	66 (93,0%)
Нет	10 (14,3%)	5 (7,0%)
Сопутствующие хронические заболевания (p>0,05)		
Отсутствуют	50 (71,4%)	57 (80,3%)
Имеются заболевания, сопровождающиеся иммуносупрессией	5 (7,2%)	1 (1,4%)
Иные хронические заболевания	15 (21,4%)	13 (18,3%)
Перенесенные во время лечения острые инфекционные заболевания (p>0,05)		
Да	8 (11,4%)	3 (4,2%)
Нет	62 (88,6%)	68 (95,8%)
Наличие бактериовыделения при выявлении заболевания (p>0,05)		
Да	10 (14,3%)	16 (22,5%)
Нет	60 (85,7%)	55 (77,5%)
Наличие данных о МЛУ/ШЛУ возбудителя у ребенка или источника инфекции не позднее 1-го мес. лечения (p>0,05)		
Отсутствуют	44 (62,9%)	51 (71,8%)
Имеются	26 (37,1%)	20 (28,2%)

Продолжение таблицы 3.6.

Признаки	Группа 1 (неудача лечения), n=70	Группа 2 (удача лечения), n=71
Длительные или неоднократные отмены противотуберкулезных препаратов ($p > 0,05$)		
Да	4 (5,7%)	5 (7,0%)
Нет	66 (92,3%)	66 (93,0%)
Наличие деструкции легочной ткани ($p < 0,05$)		
Да	38 (54,3%)	21 (29,6%)
Нет	32 (45,7%)	50 (70,4%)
Распространенный туберкулезный процесс		
Да	42 (60,0%)	29 (29,0%)
Нет	28 (40,0%)	42 (59,2%)
Соответствие режима химиотерапии имеющимся данным о ЛЧ МБТ у ребенка или источника инфекции ($p < 0,05$)		
Соответствует	47 (67,1%)	70 (98,6%)
Не соответствует	23 (32,9%)	1 (1,4%)
Полное использование возможностей выбранного режима химиотерапии ($p < 0,05$)		
Да	32 (45,7%)	68 (95,8%)
Нет	38 (54,3%)	3 (4,2%)
Правильность выбора организационной формы лечения ($p < 0,05$)		
Правильный	51 (72,9%)	69 (97,2%)
Неправильный	19 (27,1%)	2 (2,8%)

Отбор факторов для математико-статистической модели выполнялся методом включения Вальда. Признаки, включенные в модель и их характеристики приведены в Таблице 3.7.

В соответствии с полученными значениями коэффициентов наличие таких факторов, как выбор режима химиотерапии, не соответствующего

лекарственной устойчивости МБТ, неполное использование возможностей выбранного режима химиотерапии в соответствии с объемом патологических изменений и динамикой заболевания, неадекватный выбор организационной формы лечения увеличивали вероятность неудачи лечения. Полученная регрессионная функция представлена ниже:

$P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность того, что событие (неудача лечения) произойдет, e – основание натуральных логарифмов 2,71..., $Z = -2,1 + 4,9X_1 + 4,1X_2 + 3,4X_3$.

Таблица 3.7 – Признаки, включенные в модель прогноза вероятности неудачи лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков

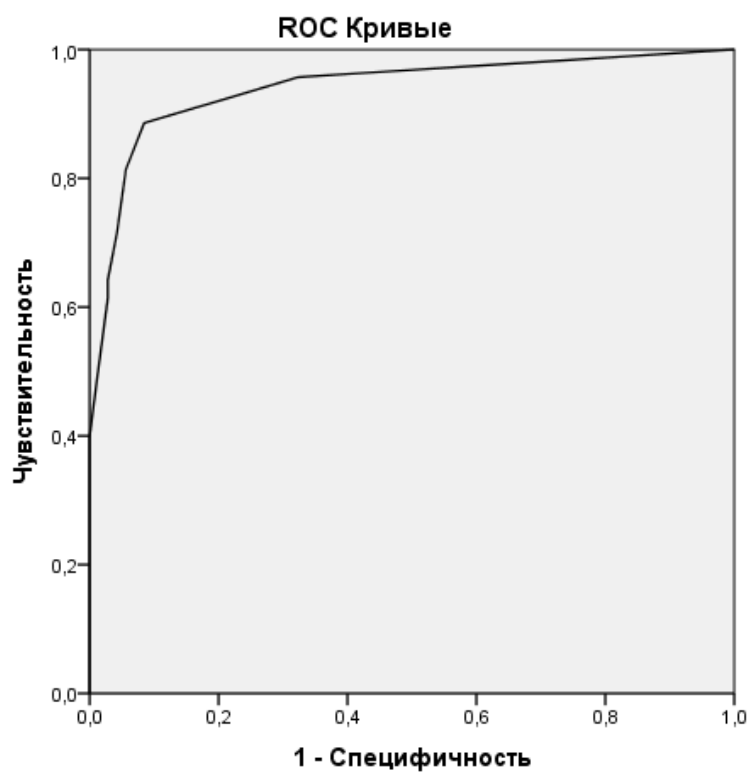
Признаки		В	р	Коэффициент Exp (В)	95% доверительный интервал для Exp (В)	
Наименование	Значения				Нижняя	Верхняя
Соответствие выбранного режима химиотерапии данным о лекарственной устойчивости МБТ (X_1)	0 – да 1 – нет	4,883	<0,01	131,97	15,422	1129,265
Полное использование возможностей выбранного режима химиотерапии (X_2)	0 – да 1 – нет	4,114	<0,01	61,18	15,043	248,858
Выбор организационной формы лечения (X_3)	0 – правильный 1 – неправильный	3,386	<0,01	29,54	5,308	164,364

Классификационная способность модели по данным обучающей выборки составила 90,1% при чувствительности 88,6% и специфичности 91,5% (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Таблица классификации по данным обучающей выборки

Результат наблюдения	Результат прогноза		Процент совпадения
	Эффективное лечение	Неэффективное лечение	
Эффективное лечение	65	6	91,5
Неэффективное лечение	8	62	88,6

Прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и характеризовалась коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, равным 0,72, что свидетельствовало о том, что дисперсия результативного признака (неудачи лечения) на 72,0% объясняется влиянием указанных признаков (переменных). Проведена оценка качества созданной модели с помощью построения ROC-кривой (Рисунок 3.1).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 3.1 – ROC-кривая, характеризующая качество модели

Площадь под ROC-кривой равна $0,94 \pm 0,21$. (Стандартная ошибка = 0,021, асимптотическая значимость = 0,000, нижняя граница 95% асимптотического интервала = 0,900, верхняя граница 95% асимптотического интервала = 0,981). Из анализа графического представления ROC-кривой оптимальной точкой отсечения является 0,48. При значениях функции $P=0,48$ и выше прогнозировалась высокая вероятность неудачи лечения, при значениях ниже 0,48 – низкая вероятность неудачи лечения. Чувствительности модели при заданном пороговом значении функции P составила (88,6%), а специфичность – 91,5%.

Таким образом, основными факторами неудачи лечения туберкулеза у детей и подростков были дефекты химиотерапии: несоответствие стартового режима химиотерапии данным о ЛУ МБТ, неполное использование возможностей выбранного режима химиотерапии, неправильный выбор организационной формы лечения. В связи с этим для оптимизации лечения необходимо прежде всего обеспечить адекватность схемы химиотерапии. Остальные из перечисленных моментов являются организационными.

3.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Полученные нами данные об основных факторах, определяющих неэффективность лечения, связанных с дефектами химиотерапии, послужили поводом исследовать спектр лекарственной чувствительности МБТ, информативность различного диагностического материала и оценить достаточность информации, полученной молекулярно-генетическими (МГМ) и фенотипическими методами (ФМ) для формирования адекватной схемы химиотерапии. Данный анализ проведен у всех пациентов выборки, получавших лечение (401 чел.). Лечение было начато по I или III РХТ 267 пациентам, по II РХТ – 10 пациентам. У 95 пациентов стартовым был IV РХТ (в т. ч. у 11 чел. он

назначен эмпирически в соответствии с регионарным уровнем ЛУ и распространенным туберкулезным процессом, у 84 чел. – в соответствии с данными о ЛУ). По индивидуальной схеме лечение начато у 17 чел. Не получали лечение до получения результатов молекулярно-генетического исследования операционного материала 12 пациентов. Хирургическое лечение проводилось у 208 пациентов.

ТЛЧ были впервые получены или дополнены в процессе лечения на консервативном и хирургическом этапах лечения у 94 чел. (46,3%) и 109 чел. 53,7% соответственно. Окончательная доля пациентов, имеющих ТЛЧ с учетом всех этапов лечения, составила 203 пациента (50,6%), из них только МГМ – 108 чел. (26,9%), ФМ или ФМ в сочетании с МГМ – 95 чел. (23,7%).

Динамика получения данных ТЛЧ на этапах лечения представлена на Рисунке 3.2.

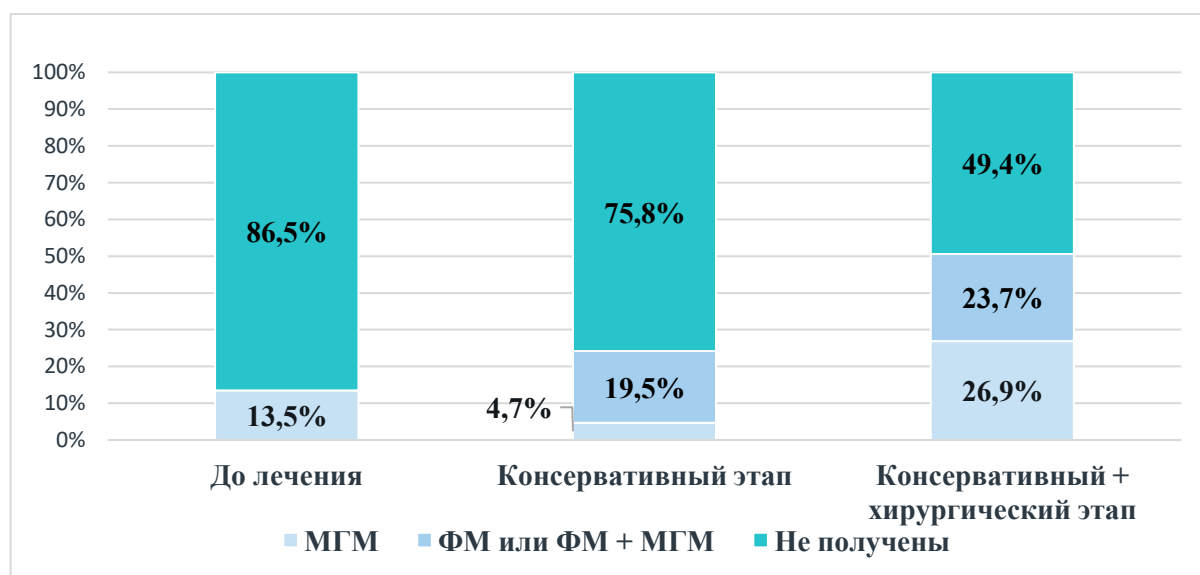


Рисунок 3.2 – Динамика получения тестов на лекарственную чувствительность в процессе лечения у детей и подростков

Чувствительность к препаратам основного ряда была сохранена у 63 чел. (31,0%), различная лекарственная устойчивость выявлена у 140 чел. (69,0%): к изониазиду – у 26 чел., к изониазиду и рифампицину – у 66 чел., к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам – у 48 чел. (Рисунок 3.3).

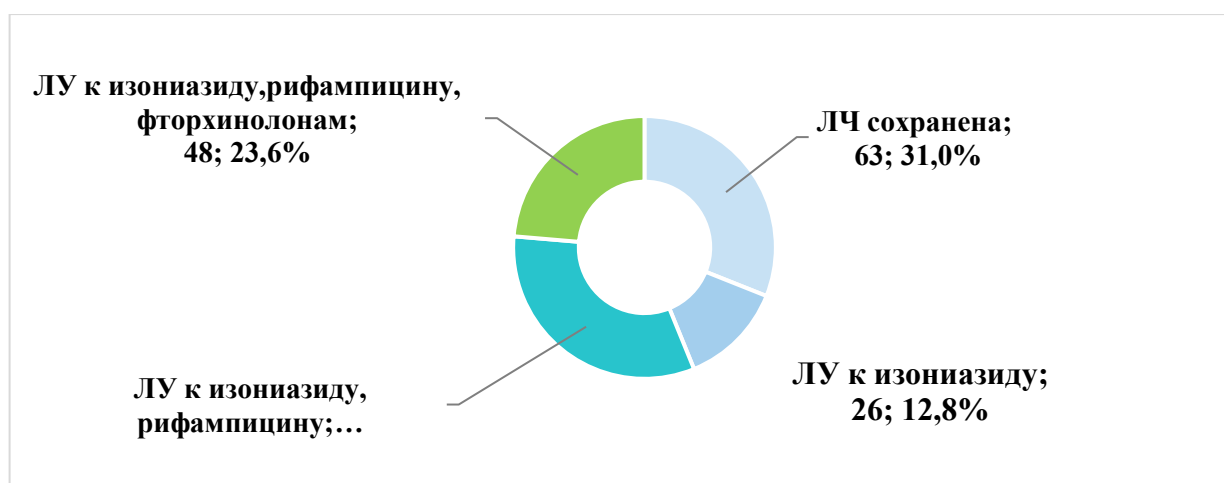


Рисунок 3.3 – Данные о лекарственной чувствительности МБТ у пациентов выборки

В коррекции лечения после получения ТЛЧ нуждались 28,1% пациентов (113 чел.), у которых получены ранее не известные данные о ЛУ МБТ. Доля пациентов, нуждавшихся в назначении IV или V РХТ (с учетом данных пациента или источника), возрастала на каждом этапе лечения и в результате увеличилась с 95 чел. (23,7%) до 157 чел. (39,2%), по II РХТ – с 10 чел. (2,5%) до 35 чел. (8,7%). Данные представлены на Рисунке 3.4.

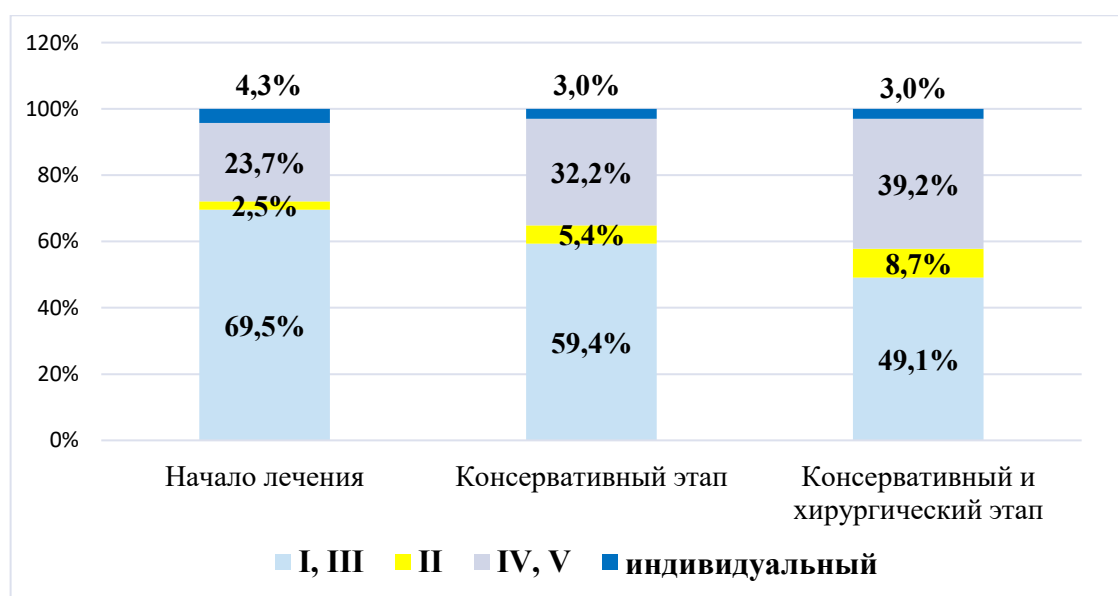


Рисунок 3.4 – Динамика режимов химиотерапии при получении новых данных о лекарственной устойчивости МБТ (%)

В выборке в целом наиболее часто данные ТЛЧ были получены только из операционного материала (109 чел., 53,7%), мокроты (64 чел., 31,5%), БАЛ – 17 чел., 8,4%, в единичных случаях из другого диагностического материала (13 чел., 6,4%).

Отдельно проанализирована значимость различного диагностического материала у пациентов с легочными процессами (202 чел.) и при ТБ ВГЛУ или плеврите (суммарно 199 чел.).

При туберкулезе легких ТЛЧ получены у 124 пациентов (61,3%), при этом основным диагностическим материалом были мокрота, БАЛ, реже СВДП, ПВЖ или другой диагностический материал – у 81 чел. (65,3%), реже операционный материал – 43 (34,7%). При поражении ВГЛУ/плевры ТЛЧ получены в 79 случаях (39,7%) достоверно реже, чем при ТБ легких, $\chi^2 = 18,9$, $p < 0,05$. У этой категории пациентов информативным преимущественно был операционный материал – у 66 чел. (83,5%), иной материал – у 13 чел. (16,5%), ($\chi^2 = 65,8$, $p < 0,001$). Более подробно данные представлены на Рисунке 3.5.

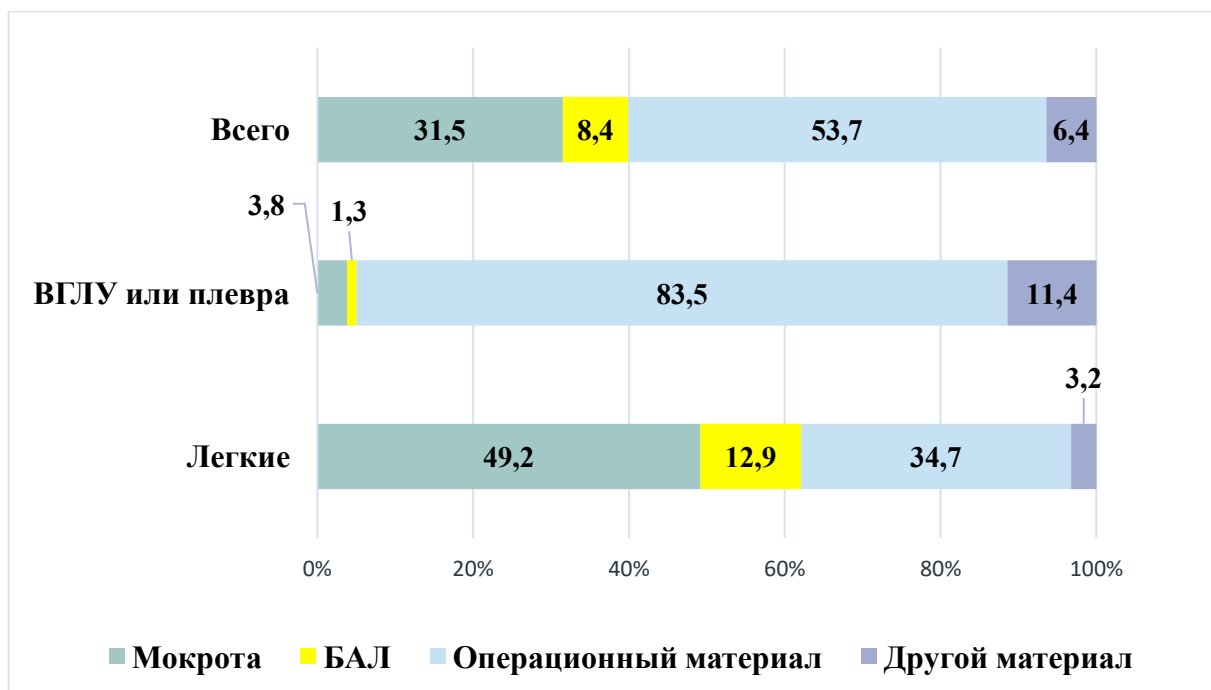


Рисунок 3.5 – Диагностический материал, используемый для постановки ТЛЧ МБТ у пациентов с различной локализацией туберкулезного процесса (%)

Для анализа информативности различных ТЛЧ, полученных на консервативном и хирургическом этапах лечения, все пациенты ретроспективно были разделены на 3 группы в зависимости данных о ЛУ МБТ на момент начала лечения. При отсутствии таких данных у пациента учитывали ТЛЧ предполагаемого источника инфекции. У пациентов группы 1 (124 чел.) имелись ТЛЧ источника инфекции, проведенные фенотипическими методами. До лечения собственные МГМ, не противоречащие данным источника инфекции, имелись в 15 случаях (12,1%). В группе 2 (63 чел.) имелись ТЛЧ, полученные МГМ (пациента или источника инфекции). Группу 3 (214 чел.) составили пациенты, у которых отсутствовали ТЛЧ как у ребенка/подростка, так и у источника инфекции.

Среди пациентов, начинавших лечение в соответствии с данными ФМ об источнике инфекции (группа 1, n=124 чел.), в процессе лечения собственные данные получены у 54 чел. (43,5%): МГМ у 29 чел. (23,4%), ФМ (в т.ч. в сочетании с МГМ) у 25 чел. (20,2%). Новые данные получены в 20 случаях (13,3%), по 10 чел. на консервативном и хирургическом этапах. При этом у 10 пациентов (8,1%) впервые выявлена МЛУ или пре-ШЛУ, потребовавшие перевода на IV и V РХТ. Нуждались в переводе на II РХТ или коррекции схемы в рамках стартового режима 5 пациентов. У большинства пациентов (109 чел., 87,9%) новых данных не получено. Неэффективность стартового режима химиотерапии в группе 1 отмечена у 24 (19,4%) пациентов.

В группе 2 (n=63 чел.) до начала лечения имелись результаты МГМ у пациента (39 чел.) либо источника инфекции (24 чел.). На протяжении всего курса лечения собственные ТЛЧ получены у 51 чел. (80,9%), из них МГМ – у 16 чел. (25,4%), ФМ (в т.ч. в сочетании с МГМ – у 35 чел. (55,5%).

Сопоставление данных МГМ пациента и источника инфекции было возможным в 28 случаях, из них совпадение данных отмечено в 22 случаях (78,6%). Тем не менее, у 26 чел. (41,3% – чаще, чем в группе 1, χ^2 = для четырехпольных таблиц = 23,7, $p < 0,001$) схема лечения потребовала коррекции в соответствии с полученными новыми данными о лекарственной устойчивости

МБТ. У 17 из 63 чел., 27,0% важное значение имело дополнительное выявление с помощью ФМ устойчивости к различному числу препаратов, к которым МГМ в настоящее время не применимы (от 1 до 8 препаратов), что требовало существенной коррекции лечения.

Изменение РХТ на IV потребовалось только у 4 из 63 чел. (6,3%), на II – у 3 чел. (4,8%); 11 пациентов (17,4%) продолжили лечение по индивидуальной схеме, так как составление комбинации более чем из 3-х противотуберкулезных препаратов с учетом ТЛЧ и переносимости препаратов было невозможным.

Коррекция чаще проводилась на консервативном этапе, чем на хирургическом (20 и 6 чел. соответственно), т. к. из операционного материала в большинстве случаев выделялась только ДНК МБТ и ставились молекулярно-генетические ТЛЧ, а результаты посевов были отрицательными. Неэффективность лечения в группе 2 была зафиксирована у 21 пациента (33,3%) – чаще, чем в группе 1 ($\chi^2 = 4,5$, $p = 0,04$).

Среди пациентов, первоначально не имевших ни собственных данных ТЛЧ, ни данных об источнике (группа 3, $n=214$), собственные данные в процессе лечения получены в 98 случаях (45,8%), из них МГМ – у 63 чел. (29,4%), ФМ (в т. ч. в сочетании с МГМ – у 35 чел. (16,4%))

В данной группе доля пациентов, нуждавшихся в коррекции лечения после получения ТЛЧ, составила 67 чел. (31,3%) и не отличалась достоверно от группы 2, но была выше, чем в группе 1 ($\chi^2 = 9,5$, $p = 0,003$). На IV и V РХТ из-за выявления МЛУ/пре-ШЛУ переведены 42 чел. (19,6%). Перевод на II РХТ или коррекция в рамках стартового РХТ выполнены у 25 (11,7%) пациентов. Неэффективность лечения в группе 3 была отмечена у 46 пациентов (21,5%), без достоверных различий с другими группами. Коррекция ХТ проводилась чаще на хирургическом этапе, чем на консервативном (49 и 19 чел. соответственно). Данные ТЛЧ в группах, полученные на консервативном или хирургическом этапах лечения, более подробно представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Получение данных тестов на лекарственную чувствительность на разных этапах лечения

Этап лечения	Метод	Группы пациентов			Всего (n=401)
		1 группа (n=124)	2 группа (n=63)	3 группа (n=214)	
До лечения	МГМ	15 12,1%	39 61,9%	0	54 13,5%
Консервативный этап	только МГМ	9 7,3%	9 ¹ 14,2%	1 ¹ 4,7%	19 4,7%
	ФМ или ФМ + МГМ	22 ² 17,7%	33 ^{2,3} 52,4%	23 ³ 10,7%	78 19,5%
	всего	31 ³ 25,0%	42 ³ 66,7%	24 ³ 11,2%	97 24,2%
	нуждались в коррекции	10 ⁴ 8,1%	20 ⁴ 31,7%	18 ⁴ 8,4%	48 12,0%
Хирургический этап	только МГМ*	40 81,6%	30 78,9%	78 64,6%	148 36,9%
	ФМ или ФМ + МГМ*	6 12,2%	5 13,2%	9 7,4%	20 5,0%
	всего*	46 93,8%	35 92,1%	87 71,9%	168 41,9%
	нуждались в коррекции*	10 ⁵ 20,4%	6 ⁵ 23,7%	49 ⁵ 40,5%	65 31,3%
	нуждались в коррекции**	10 ⁶ 8,1%	6 ⁶ 9,5%	49 ⁶ 22,9%	65 16,2%
За весь курс лечения	только МГМ	29 23,4%	16 25,4%	63 29,4%	108 26,9%
	ФМ или ФМ + МГМ	25 ⁷ 20,0%	35 ⁷ 55,5%	35 ⁷ 16,4%	95 23,7%
	всего	54 ⁸ 43,5%	51 ⁸ 80,9%	98 ⁸ 45,8%	203 50,6%
	нуждались в коррекции	20 ^{9,10} 16,1%	26 ⁹ 41,3%	67 ¹⁰ 31,3%	113 28,2%

*Из числа прооперированных, **Из общей численности группы

¹ χ^2 с поправкой Йетса = 22,9, $p < 0,001$

² χ^2 для четырехпольных таблиц = 24,1, $p < 0,001$

³ χ^2 для произвольных таблиц = 81,7, $p < 0,001$

⁴ χ^2 для произвольных таблиц = 27,8, $p < 0,001$

⁵ χ^2 для произвольных таблиц = 11,7, $p = 0,003$

⁶ χ^2 для произвольных таблиц = 15,2, $p < 0,001$

⁷ χ^2 для произвольных таблиц = 42,6, $p < 0,001$

⁸ χ^2 для произвольных таблиц = 27,7, $p < 0,001$

⁹ χ^2 для четырехпольных таблиц = 23,7, $p < 0,001$

¹⁰ χ^2 для четырехпольных таблиц = 9,5, $p = 0,003$

Таким образом, оптимальным для начала лечения у детей и подростков являлось наличие полного спектра у источника инфекции, что позволило обеспечить адекватную химиотерапию в 87,9% случаев. Однако эти данные

имелись только у 1/3 пациентов. Установление с помощью МГМ ЛУ к основным противотуберкулезным препаратам у пациента или источника инфекции не гарантировало адекватность схемы химиотерапии из-за высокой частоты ЛУ МБТ к препаратам, определяемой только по результатам посева. Среди пациентов, начавших лечение в соответствии с данными МГМ, в дальнейшем дополнительные данные о ЛУ были получены у 26 чел. (41,3%). Это свидетельствует о том, что МГМ необходимы для выбора стартового РХТ, но в процессе лечения сведения о ЛУ должны дополняться результатами ФМ.

Резюме: у пациентов исследованной выборки в большинстве случаев диагноз устанавливался активными методами, с использованием пробы с АТР и КТ. Дефекты профилактических исследований, способствующие несвоевременному выявлению заболевания, были однотипными и встречались с одинаковой частотой как в разных возрастных группах, так и у пациентов с большими и малыми ОИ: нерегулярность скрининговых исследований на ТБ, несвоевременное проведение КТ при наличии показаний, определявшихся как по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так и пробы с АТР.

Ведущими факторами, определявшими неэффективность лечения ТБ у детей и подростков, были дефекты химиотерапии: несоответствие стартового режима химиотерапии данным о ЛУ МБТ, неполное использование возможностей выбранного режима химиотерапии и неправильный выбор организационной формы лечения. Поэтому с точки зрения оптимизации лечения, наиболее важным моментом является своевременное получение данных о ЛУ для обеспечения адекватной химиотерапии.

Общими для всех возрастных групп факторами, определявшими объем остаточных изменений, были своевременность выявления ТБ, эффективность лечения ТБ, отсутствие наблюдения по контакту. Наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие вакцинации БЦЖ, проживание в социопатических семьях, на территории с высокой заболеваемостью ТБ оказывали влияние на формирование объема остаточных изменений в зависимости от возраста.

Проведенный анализ динамики данных о ЛЧ показал значительную долю пациентов, нуждавшихся в коррекции химиотерапии: на этапе консервативного лечения – из-за расширения спектра ЛУ по результатам посевов и на хирургическом этапе – за счет выявления МЛУ с помощью МГМ.

Полученные данные позволили определить основные направления совершенствования диагностики и лечения ТБ органов дыхания у детей и подростков: своевременное выявление, раннее определение неэффективности лечения и получение диагностического материала для постановки ТЛЧ (в т. ч. хирургическим методом). Лучевые методы исследования должны оптимально обеспечивать решение данных клинических задач.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ НА КОНСЕРВАТИВНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Всего динамика клинико-лабораторной и рентгенологической картины на этапе консервативного лечения оценивалась у 342 пациентов (из них впервые выявленных – 253 чел., с неэффективным лечением впервые выявленного ТБ – 81 чел., с эффективным лечением рецидива – 8 чел.). При эффективной ХТ динамика проанализирована у 337 пациентов, в период неэффективной ХТ – у 81 пациента (в т. ч. у 76 чел. сначала в период неэффективной ХТ, а после коррекции лечения – в период эффективной ХТ). Для наглядности включение пациентов на разных этапах приведено на Рисунке 4.1.



Рисунок 4.1. Категории пациентов, включенные в анализ консервативного этапа лечения

4.1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ЭФФЕКТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

В данном разделе проанализирована клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика различных клинических форм ТБ органов дыхания у 337 пациентов. Преобладающими клиническими формами были ТБ ВГЛУ (126 чел.), ИТ (94 чел.), ПТК (55 чел.). Клинические формы на момент выявления ТБ (или рецидива) представлены на Рисунке 4.2.

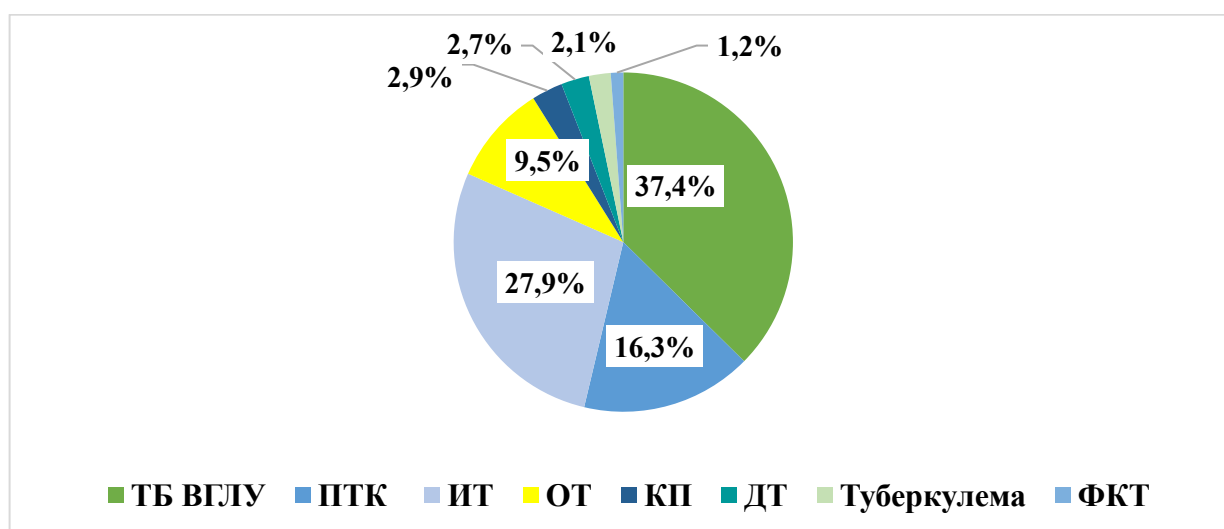


Рисунок 4.2 – Структура клинических форм ТБ у пациентов на этапе консервативного лечения

Клинико-лабораторная динамика туберкулезных процессов

При оценке клинико-лабораторной динамики выделяли объективные симптомы (повышение температуры тела, кашель, бактериовыделение, дефицит массы тела, воспалительные изменения в ОАК – повышение СОЭ, лейкоцитоз и изменения лейкоцитарной формулы) и субъективные симптомы. К субъективным симптомам относили астеноневротические проявления (слабость, снижение аппетита, бледность, снижение тургора тканей), т. к. их оценка как самими пациентами, так и врачами в значительной мере субъективна, а также

снижение уровня гемоглобина, которое могло быть вызвано не только туберкулезной интоксикацией, но и другими причинами (алиментарным дефицитом железа, нежелательными побочными явлениями от приема лекарственных препаратов и др.).

Клинико-лабораторные проявления различных клинических форм ТБ у детей и подростков представлены в Таблице 4.1. Из клинических симптомов наиболее часто встречалось наличие интоксикационного синдрома различной степени выраженности (68,5%). Бронхолегочная симптоматика, лихорадка определялись в 20,5% и 17,5% соответственно и были характерны для клинических форм со значительным вовлечением легочной ткани (КП, ФКТ, ДТ). Воспалительные изменения в ОАК встречались у % пациентов и наиболее значимые отклонения отмечались у пациентов с КП и ФКТ, менее выраженные и в равных долях (от 22,2 до 38,1%) – при других клинических формах. Бактериовыделение в целом имело место в 20,2% случаях. Наиболее часто при ИТ, ДТ, КП, ФКТ, а при остальных клинических формах отмечалось в единичных случаях и преимущественно регистрировалось однократно при выявлении.

Таблица 4.1 – Частота встречаемости клинико-лабораторных симптомов при различных клинических формах туберкулеза

Клиническая форма	Лихорадка (абс.,%)	Бронхолегочные симптомы (абс.,%)	Интоксикация (абс.,%)	Воспалительные изменения ОАК (абс.,%)	Бактериовыделение (абс.,%)
Туберкулез ВГЛУ (n=126)	9 (7,1)	11 (8,7)	97 (77,0)	48 (38,1)	2 (1,6)
ПТК (n=55)	13 (23,6)	13 (23,6)	39 (70,9)	17 (30,9)	5 (7,3)
ИТ (n=94)	19 (20,0)	25 (26,3)	54 (56,8)	36 (37,7)	41 (43,6)
ОТ (n=32)	-	1 (3,1)	16 (50,0)	5 (15,6)	1 (3,1)
ДТ (n=9)	5 (55,6)	5 (55,8)	8 (88,9)	2 (22,2)	4 (44,9)
КП (n=10)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
Туберкулема (n=7)	0	0	3 (42,9)	2 (28,6)	1 (14,2)
ФКТ (n=4)	3 (75)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
Всего (n=337)	59 (17,5)	69 (20,5)	231 (68,5%)	124 (36,8%)	68 (20,2)

Из клинико-лабораторных симптомов быстрее всего регрессировала лихорадка: срок нормализации температуры тела, купирование симптомов интоксикации преимущественно не превышал 3-х месяцев. Купирование бронхолегочной симптоматики и симптомов интоксикации прекращение бактериовыделения, регресс воспалительных изменений в ОАК у большинства пациентов происходили в течение 2-х мес. от начала лечения: $M_0=1$ для всех данных симптомов, M_e составила от 1 до 3 мес. Более подробно данные представлены в Таблице 4.2. В единичных случаях у несвоевременно выявленных пациентов с большим объемом патологических изменений срок регресса клинико-лабораторных симптомов составил до 7–13 мес. или же, несмотря на положительную динамику туберкулезного процесса в целом, полного регресса симптомов без хирургического лечения достичь не удалось.

Таблица 4.2 – Доля и сроки нормализации клинико-лабораторных показателей на консервативном этапе лечения при различных клинических формах туберкулеза (абс.,%)

Клиническая форма	Лихорадка		Бронхолегочные симптомы		Интоксикация		Воспалительные изменения ОАК		Бактериовыделение	
	Доля нормализации (%)	Срок нормализации, мес min–max [M_0 ; M_e]	Доля нормализации (%)	Срок нормализации, мес min–max [M_0 ; M_e]	Доля нормализации (%)	Срок нормализации, мес min–max [M_0 ; M_e]	Доля нормализации (%)	Срок нормализации, мес min–max [M_0 ; M_e]	Доля нормализации (%)	Срок нормализации, мес min–max [M_0 ; M_e]
Туберкулез ВГЛУ	100	1–1 [1; 1]	63,5	1–2 [1; 1]	78,6	1–8 [2; 2]	93,7	1–10 [1; 2]	100	1
ПТК	100	1–2 [1; 1]	100	1–2 [1; 1]	69,2	1–12 [3; 3]	17 (30,9)	1 [нет; 2]	100	1–3 [1; 1]
ИТ	100	1	100	1–6 [1; 1]	92,6	1–8 [2; 3]	36 (37,7)	1–5 [1; 2]	100	1–2 [1; 2]
ОТ	–	–	100	1–4 [2; 2]	100	1–4 [2; 2]	100	1	100	1
ДТ	100	1–3 [1; 2]	100	1–3 [нет; 2]	100	2–13 [6; 6]	100	2–9 [нет; 5]	100	1–5 [нет; 3]
КП	100	1–3 [нет; 2]	80,0	4–7 [5; 5]	50,0	3–8 [нет; 5]	90,0	3–7 [5; 5]	80,0	3– [4; 4]
Туберкулема	–	–	–	–	100	1–2 [нет; нет]	100	1	100	1
Всего	100	1–3 [1; 1]	84,2	1–7 [1; 1]	82,2	1–13 [2; 3]	67,7	1–10 [1; 2]	100	1–8 [1; 2]

В целом, клинико-лабораторная картина туберкулеза органов дыхания у детей и подростков характеризовалась непостоянной и скудной клинической симптоматикой с быстрым (1–2 мес.) регрессом объективных симптомов (лихорадки, кашля, бактериовыделения, изменений в ОАК). Симптомы интоксикации сохранялись несколько дольше и были неспецифичны. Исключение составляли больные казеозной пневмонией, плевритом, в ряде случаев – инфильтративным и диссеминированным туберкулезом.

Рентгенологическая динамика при различных клинических формах туберкулеза (по данным КТ)

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

У пациентов с ТБ ВГЛУ (126 чел.) на основании данных КТ выделяли лимфатические узлы с преобладанием инфильтрации (только гиперплазированные или с сочетанием гиперплазии, участков уплотнения и точечных кальцинатов, $n=35$), частично кальцинированные (с наличием множественных участков кальцинации в структуре или по капсуле, $n=38$), субтотально кальцинированные ($n=50$). Также у 3 чел. размеры ВГЛУ не превышали нормы, но отмечалась их множественность и наличие очагов отсева, что давало основание поставить диагноз туберкулеза. Впоследствии у этих пациентов появились кальцинаты во ВГЛУ на 2, 9 и 12 мес. лечения (по 1 случаю).

По объему изменения во ВГЛУ характеризовались как выраженные у 70 чел. (с поражением 3-х и более групп ВГЛУ или двусторонним, включая «туморозные» бронхоадениты у 12 чел.), ограниченные или малые – у 56 чел.

КТ-динамику состояния ВГЛУ оценивали в зависимости от исходных патологических изменений.

У пациентов с преобладанием инфильтрации ВГЛУ ($n=35$) уменьшение их размеров наблюдалось в 27 случаях (77,1%) и начиналось к 2–6 мес. лечения [$M_0=2$, $M_e=3$]. У остальных пациентов (8 чел., 22,8%) наблюдалось уплотнение и кальцинация ВГЛУ без уменьшения их размеров. Значительное рассасывание

отмечалось у 11 пациентов (31,4%), его срок зависел от размеров лимфатических узлов и составил от 3 до 12 мес. [M_0 нет, $M_e=6$]. Включения кальция в гиперплазированных лимфатических узлах появились у 12 чел. (34,3%) на 2–10 мес. лечения [M_0 нет, $M_e=4,5$]. Нарастание кальцинации определялось в 13 случаях (37,1%) также в различные сроки от 2 до 12 мес. [$M_0=2$, $M_e=6$]. Стабилизация КТ-картины происходила к 2–14 мес. лечения [$M_0=6$, $M_e=6$].

При наличии частично кальцинированных лимфатических узлов ($n=38$) их незначительное уменьшение произошло менее чем в половине случаев (16 чел., 42,1%) в различные сроки, от 2 до 9 мес. лечения [$M_0=2$, $M_e=3$]. Значительное уменьшение размеров ВГЛУ наблюдалось еще реже (у 3 чел., 7,8%), на 2, 9 и 12 мес. лечения. При этом значительное уменьшение ВГЛУ можно было связать с эвакуацией казеозных масс через бронходулярные свищи, а не с рассасыванием. Нарастание кальцинации отмечалось у 12 чел. (31,6%) к 2–9 мес. [$M_0=6$, $M_e=6$]. В ряде случаев (у 11 чел.) процессы рассасывания и кальцинации сочетались. В целом, КТ-динамика наблюдалась у 20 чел. (52,6%), а в 18 случаях (47,4%) состояние ВГЛУ на протяжении всего курса лечения оставалось стабильным.

При наличии субтотальной кальцинации крупных ВГЛУ или сформированных мелких кальцинатов ($n=50$) их состояние по данным КТ оставалось стабильным у большинства пациентов (42 чел., 84,0%). Незначительное уменьшение их размеров отмечалось у 2 пациентов, к 6 и 9 мес. лечения. Нарастание кальцинации произошло в 6 случаях в сроки от 3 до 12 мес.

Бронхолегочное поражение на разных стадиях развития определялось у 30 пациентов. В большинстве случаев (23 чел., 26,7%) оно было представлено ателектатически-пневмоническими изменениями, у 5 пациентов (16,7%) при выявлении имелся сформированный фиброателектаз или пневмосклероз субсегментарной протяженности (2 и 3 чел. соответственно), в 2 случаях определялась вентильная гипервентиляция легочной ткани (6,7%). По объему бронхолегочное поражение чаще не превышало 1–2 сегментов (25 чел., 83,3%), занимало 3 сегмента или долю легкого у 5 чел. (16,7%). Клинические проявления

бронхолегочного поражения имелись только у 4 детей на стадии инфильтративно-ателектатических изменений и протекали под маской пневмонии. В остальных 26 случаях бронхолегочное поражение при выявлении заболевания не обуславливало дополнительной клинической симптоматики. Регресс гипервентиляции или инфильтративно-ателектатических изменений происходил через 6–8 мес. лечения. В 3 случаях течение было волнообразным. В большинстве случаев (25 чел., 83,3%) исходом бронхолегочного поражения был пневмосклероз субсегментарной протяженности. У 5 чел. (16,7%) сохранялся или сформировался фиброателектаз, по поводу которого проведено хирургическое лечение.

Очаги отсева в легочную ткань в различном количестве определялись у 70 (55,6%) чел. У 32 пациентов, 45,7% имелась динамика очагов отсева (в т. ч. при кальцинированных ВГЛУ – у 2 чел.). Характер динамики был различным: полное или частичное рассасывание очагов наблюдалось у 10 чел. (14,3%), кальцинация – у 17 чел. (24,3%), сочетание процессов рассасывания, уплотнения и кальцинации отмечено в 5 случаях (7,1%). В 38 случаях (54,3%) очаги отсева на протяжении основного курса лечения оставались стабильными.

Большие остаточные изменения имели место у 42 пациентов с ВГЛУ (33,3%): у 33 чел. – в виде крупных частично кальцинированных ВГЛУ, у 4 чел. в виде фиброателектаза, у 5 чел. – в виде множественных мелких кальцинатов ВГЛУ. Малые остаточные изменения в виде немногочисленных мелких кальцинатов ВГЛУ, фиброза в пределах 1–2 сегментов, сформировались у 84 пациентов (66,7%).

В целом, динамика КТ-картины зависела от размеров ВГЛУ и от преобладания инфильтрации или кальцинации в них на момент выявления. У 11 чел. (8,7%) она завершилась к 2–3 мес. лечения, у 26 чел. (20,6%) – к 6 мес., у 15 чел. (11,9%) – к 8–9 мес. В течение более продолжительного времени уменьшение размеров ВГЛУ или нарастание кальцинации наблюдались у 13 пациентов (10,4%). В 60 случаях (47,6%) динамики состояния ВГЛУ на КТ не выявлено.

В связи с формированием больших остаточных изменений после завершения основного курса химиотерапии было прооперировано 38 чел. (30,2%) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов.

Первичный туберкулезный комплекс

Данная клиническая форма была представлена разнообразными по объему и фазам изменениями в легких и ВГЛУ. Динамика КТ-картины проанализирована в зависимости от исходных патологических изменений в легких и ВГЛУ. В целом, из 55 пациентов с ПТК у 30 чел. (54,5%) был более выраженным легочный компонент, у 14 чел. (25,5%) – ВГЛУ, у 11 чел. (20,0%) патологические изменения во ВГЛУ и легочный компонент были выражены в равной степени.

Первичный аффект чаще всего (у 25 чел., 45,5%) был представлен округлыми фокусами (в 14 случаях – с кальцинацией, в 11 случаях – без кальцинации), реже и практически в равных долях – участком консолидации с деструкцией легочной ткани (7 чел., 12,7%), ацинозными очагами (10 чел., 18,2%), единичными солидными очагами с включениями кальция или группой очагов у (13 чел., 23,6%).

Округлые частично кальцинированные фокусы (n=14) на протяжении всего курса лечения в размерах существенно не изменялись, у 3 пациентов (27,4%) отмечалось появление деструкции в структуре фокусов. В этих случаях первичный аффект представлял собой туберкулему уже на момент выявления и требовал хирургического лечения, а консервативная терапия проводилась прежде всего с активным туберкулезным процессом во ВГЛУ.

Исход округлых фокусов (n=11) без кальцинации был различным: у 5 из 11 чел. они остались стабильными, в 6 случаях отмечалось значительное рассасывание (у 3 чел. – к 6 мес., у 3 чел. – к 8–12 мес.), [$M_0=6$, $M_e=7$]. Исходом не кальцинированных фокусов были туберкулемы (у 8 чел.), очаги (у 3 чел.).

При наличии участков консолидации легочной ткани неправильной формы (n=7 чел.) у всех пациентов в процессе лечения в той или иной степени отмечалось рассасывание патологических изменений. Начало рассасывания

отмечалось на 2–4 мес. лечения [$M_0=2$, $M_6=2$], значительное рассасывание – не позже 6 мес. Исходом данных изменений были: туберкулемы (у 3 чел.), кавернозный туберкулез (у 2 чел.), фиброателектаз с туберкулемой в структуре (у 1 чел.). У 1 пациента, получавшего ингибиторы ФНО- α было проведено хирургическое лечение в ранние сроки в связи со значительным объемом ВГЛУ. Первичный аффект у этого пациента морфологически представлял собой участок казеозной пневмонии.

Первичные аффекты, представленные ацинозными очагами ($n=10$), не позже 6 мес. лечения значительно рассасывались с исходом в солидный очаг или локальный фиброз.

Первичные аффекты, представлявшие собой единичный солидный очаг с включениями кальция или группу таких очагов ($n=13$), в процессе лечения изменились только в части случаев. У 7 чел. произошло изменение размеров или плотности очагов к 2–6 мес. лечения (уменьшение размеров – в 4 случаях, дальнейшая кальцинация – в 3 случаях). У 6 чел. очаги не изменились.

Динамика первичного аффекта в целом имела место только у 35 чел. (63,6%) случаев. Наиболее значимая динамика происходила в сроки от 2 до 12 мес., в большинстве случаев (28 чел., 80,0%) не позже 6 мес. [$M_0=6$, $M_6=6$].

Внутригрудная лимфаденопатия проявлялась гиперплазией ВГЛУ (в т. ч. с появлением крапчатой кальцинации) у 24 чел. (40,0%), частично кальцинированными ВГЛУ – у 12 чел. (21,8%), сформированными кальцинатами ВГЛУ – у 13 чел. (23,6%). У 6 чел. (10,9%) при нативной КТ исходно определялся только первичный аффект, а кальцинаты ВГЛУ появились позже, на 3–9 мес. лечения.

По объему изменения ВГЛУ у 17 чел., 30,9% характеризовались как выраженные (в т. ч. по типу «туморозного» бронхоаденита у 7 чел.), ограниченные или малые – у 38 чел., 69,1%.

В случаях преобладания инфильтрации ВГЛУ (24 чел.) в 12 случаях (50,0%) наблюдалось уменьшение их размеров к 2–6 мес. лечения [$M_0=2$, $M_6=2$], в т. ч. значительное рассасывание произошло только у 8 (33,3%) пациентов к 4–6 мес.

[$M_o=6$, $M_e=6$]. Появление или нарастание кальцинации имело место в 6 случаях (25,0%) на 2–9 мес. лечения [$M_o=9$, $M_e=5$]. У 6 пациентов (25,0%) расширенный инфильтрированный корень легкого сливался с изменениями в легочной ткани, поэтому оценить динамику ВГЛУ при нативном исследовании не удавалось, кальцинаты в них не сформировались. Контрастное усиление проводилось у 1 пациентки, т. к. лечебная тактика в остальных случаях определялась легочным компонентом. Направлены на оперативное лечение 4 из этих 6 пациентов в связи с формированием фиброателектаза, и в 1 случае были удалены не описанные ранее увеличенные до 2-х см ВГЛУ. Ретроспективно можно сказать, что проведение КТ-исследования с контрастным усилением в таких случаях было бы целесообразно перед оперативным вмешательством, т. к. на фоне уплотненной легочной ткани и корня легкого могут не дифференцироваться ВГЛУ значительных размеров, если в них отсутствует кальцинация. Точное знание размеров и топографии увеличенных ВГЛУ необходимо для облегчения ревизии в ходе операции, которая может быть затруднена из-за выраженности фиброзных изменений. Срок стабилизации состояния ВГЛУ при выявлении в фазе инфильтрации составил от 2 до 18 мес. [$M_o=6$, $M_e=6$].

При частично кальцинированных ВГЛУ ($n=12$) у 8 пациентов они остались стабильными. В 2 случаях наблюдалось рассасывание с дальнейшим уплотнением и кальцинацией (к 6 и 9 мес.), в 2 случаях – нарастание кальцинации (к 2 и 4 мес.) без изменения размеров ВГЛУ.

Субтотально кальцинированные лимфатические узлы ($n=13$) не изменились на протяжении курса лечения ни в одном случае.

В исходе ПТК у 24 чел. (43,6%) сформировались малые остаточные изменения в виде единичных мелких кальцинатов во ВГЛУ, единичных частично или полностью кальцинированных очагов в легочной ткани. Большие остаточные изменения имели место в 31 случае (56,4%) и были представлены туберкулемами (у 10 чел.), крупными конгломератами ВГЛУ (у 5 чел.) или их сочетанием (у 14 чел.), кавернами (у 2 чел.). Прооперировано по поводу больших остаточных изменений 32 из 55 пациентов (58,2%).

Суммарно у больных с первичными формами туберкулеза характер динамики со стороны ВГЛУ в зависимости от начальных КТ-характеристик представлен на Рисунке 4.3.

В случаях преобладания инфильтративных изменений во ВГЛУ динамика КТ-картины проявлялась в виде рассасывания воспалительных изменений более чем в 30,0% случаев, появления кальцинации в 23,7%, не наблюдалось рентгенологической динамики в 10,2% случаев. При наличии частичной кальцинации в половине случаев отсутствовала динамика со стороны ВГЛУ (52,0%), нарастала кальцинация в 28,0% случаев, отмечалось уменьшение размеров ВГЛУ за счет рассасывания в 26,0% (незначительное) и 10,0% (значительное). При преобладании кальцинации рентгенологическая динамика отсутствовала у большинства пациентов (87,3%).



Рисунок 4.3 — Виды динамики состояния внутригрудных лимфатических узлов при ТВГЛУ и ПТК (%)

Сроки КТ-динамики со стороны ВГЛУ при первичном туберкулезе в зависимости от исходных характеристик представлены в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сроки КТ-динамики со стороны внутригрудных лимфатических узлов при ТБ ВГЛУ и ПТК

Тип изменений ВГЛУ	Начало рассасывания min-max [M _o , M _e]	Значительное рассасывание min-max [M _o , M _e]	Появление кальцинации min-max [M _o , M _e]	Нарастание кальцинации min-max [M _o , M _e]	Стабилизация min-max [M _o , M _e]
Преобладание инфильтрации	2–6 [2; 3]	4–9 [нет; 6]	2–9 [нет; 4,5]	4–9 [нет; 6]	2–18 [6; 6]
Частичная кальцинация	2–9 [9; 7]	2–12 [9; 9]	—	2–9 [6; 6]	2–12 [9; 7]
Преобладание кальцинации	6–9 [нет; 7,5]	—	—	3–12 [6; 6]	6–12 [нет; 7]

Сроки рассасывания туберкулезных изменений со стороны ВГЛУ были закономерно короче в случаях преобладания инфильтративных изменений; M_e=3 мес. (начало рассасывания) и M_e=6 мес. (значительное рассасывание), при наличии частичной кальцинации во ВГЛУ – 7 и 9 мес. соответственно. В случаях преобладания кальцинации M_e начала рассасывания составила 7,5 месяцев, значительного уменьшения размеров ВГЛУ не отмечалось. Появление или нарастание кальцинации при всех вариантах начальной КТ-картины со стороны ВГЛУ преимущественно наблюдалось через 6 мес. лечения.

Инфильтративный туберкулез легких

По поводу инфильтративного туберкулеза получали лечение 94 пациента препубертатного и пубертатного возраста. Рентгенологическую динамику оценивали в зависимости от типа инфильтрата (1 тип – «матовое стекло» или ацинозные очаги, 2 тип – смешанный, 3 тип – округлый (некротический) инфильтрат [160]. Инфильтраты 1 типа встречались реже других и отмечались у 10 чел. (10,6%), 2 типа – у 41 чел. (43,6%), 3 типа – у 43 чел. (45,8%). Распространенный туберкулезный процесс определялся у 64 чел. (68,1%), ограниченный – у 30 чел. (31,9%).

У пациентов с инфильтратами 1 типа ($n=10$) регресс патологических изменений происходил в короткие сроки. Значительное рассасывание с исходом в ОТ произошло у 8 из 10 пациентов на 2–4 мес. лечения ($M_o=2$, $M_e=2$). В 2 случаях отмечено слияние и уплотнение очагов с формированием мелких туберкулем на 4 мес. лечения. Стабилизация рентгенологической картины у всех пациентов наблюдалась не позднее 6 мес.

У пациентов с инфильтратами 2 типа ($n=41$) начало рассасывания также отмечалось в сроки от 2 до 4 мес. [$M_o=2$, $M_e=2$]. Значительное рассасывание инфильтрации отмечено у 28 из 41 пациентов (68,3%) в срок от 2 до 12 мес. [$M_o=6$, $M_e=6$]. У 13 чел. (31,7%) инволюция патологических изменений происходила с преобладанием уплотнения и кальцинации. Участки деструкции легочной ткани до лечения определялись в 32 случаях. Закрытие полостей распада произошло у 27 из 32 чел. (84,4%), срок закрытия варьировал от 2 до 14 мес. в зависимости от состояния окружающей легочной ткани [$M_o=6$, $M_e=6$]. В 5 случаях (15,6%) полости при консервативном лечении не закрылись. Стабилизация КТ-картины чуть более чем в половине случаев (22 чел., 53,7%) наблюдалась не позже 6 мес. У 19 пациентов (46,3%) значимая динамика КТ-картины продолжалась до 8–15 мес. У пациентов с инфильтратами 2 типа одинаково часто отмечался исход в туберкулемы (19 чел., 46,4%) или ОТ (18 чел. (43,9%). В единичных случаях (4 чел.) исходом были фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулез или фиброателектаз.

Инфильтраты 3 типа ($n=43$), представляли собой формирующиеся туберкулемы. Срок начала рассасывания таких инфильтратов составил также от 2 до 4 мес. [$M_o=2$, $M_e=2$]. Однако значительное уменьшение их размеров произошло только у 1/3 пациентов (15 чел., 34,9%). Деструкция в структуре фокусов до лечения определялась в 29 случаях (67,4%). Закрытие деструкции на этапе консервативного лечения произошло только у 14 из 29 пациентов (48,3%), а еще в 3 случаях участки деструкции стали визуализироваться в процессе лечения за счет эвакуации казеозных масс через бронх. Исходами ИТ с наличием инфильтратов 3 типа наиболее часто были туберкулемы (28 чел., 65,1%), реже –

ОТ (9 чел. (20,9%), цирротический, кавернозный туберкулез и ФКТ – по 2 случая (всего 6 чел., 14,0%). Срок стабилизации КТ-картины варьировал от 2 мес. до 14 мес. [$M_o=8$, $M_e=6$]. Он был наименьшим при округлых инфильтратах, когда динамика ограничивалась рассасыванием перифокальной инфильтрации и очагов отсева с дальнейшим формированием туберкулемы, и наибольшим – при разбиении округлого инфильтрата на очаги. Формирование больших остаточных изменений, потребовавших хирургического лечения, произошло у 2 из 10 пациентов с инфильтратами 1 типа (20,0%), 23 из 41 пациентов с инфильтратами 2 типа (56,1%), 34 из 43 (79,1%) с инфильтратами 3 типа. Различия достоверны, $p < 0,001$. Сроки динамики и исходы инфильтративного туберкулеза у пациентов с различным типом инфильтрата представлены в Таблицах 4.4. и 4.5.

Таблица 4.4 – Сроки динамики инфильтративных изменений в легких в зависимости от типа инфильтрата

Тип инфильтрата	Начало рассасывания min-max (мес.) [M_o ; M_e]	Значительное рассасывание % min-max (мес.) [M_o ; M_e]	Закрытие полости % min-max (мес.) [M_o ; M_e]	Стабилизация min-max (мес.) [M_o ; M_e]
1 (n=10)	2–4 [2; 4]	80,0 2–4 [2; 2]	—	4–6 [6; 6]
2 (n=41)	2–4 [2; 2]	68,3 2–12 [6; 6]	84,4% 2–14 [6; 6]	4–15 [6; 8]
3 (n=43)	2–4 [2; 2]	34,9 3–10 [6; 6]	48,3% 2–14 [нет; 6]	2–14 [8; 6]

Сроки рентгенологической динамики зависели от типа и протяженности участка инфильтрации. Быстрее всего существенная динамика в виде практически полного рассасывания достигалась при инфильтратах по типу «матового стекла». Инфильтраты смешанного типа регрессировали в разные сроки с формированием больших ОИ (преимущественно туберкулем) более чем в половине случаев указать процент (23 чел., 56,1%). При округлых инфильтратах динамика была наименее значительной и завершалась формированием больших ОИ у большинства пациентов (34 чел., 79,1%).

Таблица 4.5 – Исходы инфильтративного туберкулеза в зависимости от типа инфильтрата

Тип инфильтрата	Исход					
	ОТ	Т	КТ	ФКТ	ЦТ	фиброателектаз
1 (n=10)	8; 80,0%	2; 20,0%	—	—	—	—
2 (n=41)	18; 43,9%	19; 46,4%	—	1; 2,4%	1; 2,4%	2; 4,9%
3 (n=43)	9; 20,9%	28; 65,1%	2; 4,7%	2; 4,7%	2; 4,7%	—
Всего (n=94)	35; 37,2%	49; 52,2%	2; 2,1%	3; 3,2%	3; 3,2%	2; 2,1%

В целом, КТ-динамика за время лечения отсутствовала у 5 (5,3%) пациентов с округлыми инфильтратами, завершилась к 2–3 мес. – у 13 чел. (13,8%), к 6 мес. – у 42 чел. (44,8%), к 8–9 мес. – у 21 чел. (22,3%), в более поздние сроки – у 13 пациентов (13,8%). Прооперировано в связи с формированием больших остаточных изменений 59 из 94 чел. (62,8%).

Очаговый туберкулез легких

По поводу очагового туберкулеза наблюдалось 32 пациента. КТ-картина была представлена немногочисленными солидными очагами у 17 (53,1%) пациентов, группами очагов различной плотности – у 11 (34,4%) пациентов, изменениями по типу «дерева в почках» – у 4 (12,5%) пациентов. Деструкции легочной ткани не определялось. Начало рассасывания очагов отмечалось на сроке 2–4 мес. [$M_o=2$, $M_e=2$]. Значительное рассасывание произошло у 15 чел. (46,9%) в сроки от 2 до 9 мес. [$M_o=2$, $M_e=3$]. В 16 случаях (50,0%) отмечалось преимущественно уплотнение и/или кальцинация очагов. У 1 пациента (3,1%) наблюдалось рассасывание одних очагов и слияние других с формированием мелкой конгломератной туберкулемы. Сроки стабилизации КТ-картины варьировали от 2 до 14 мес. [$M_o=6$, $M_e=6$]. В большинстве случаев исходом явился очаговый туберкулез в фазе уплотнения и кальцинации (29 чел., 90,6%). В 2-х случаях (6,3%) произошло клиническое излечение без остаточных

изменений. В 1 случае (3,1%) сформировалась конгломератная туберкулема, пациент прооперирован.

Диссеминированный туберкулез легких

С данной клинической формой наблюдалось 9 пациентов. По данным КТ у 1 пациентки определялась гематогенная диссеминация, у 8 чел. диссеминированный туберкулез расценен как бронхогенный, возникший на фоне ИТ. У 4 пациентов также выявлена кальцинация во ВГЛУ. У 4 пациентов при выявлении заболевания определялись очаги по всем легочным полям, местами сливающиеся в участки инфильтрации. У 2 чел. очаги располагались преимущественно в верхних долях легких. В 3 случаях КТ-картина соответствовала хроническому диссеминированному туберкулезу легких, с наличием фиброзных изменений легочной паренхимы и полиморфными очагами, в части которых определялась кальцинация.

Начало рассасывания очагов наблюдалось через 2–3 мес. от начала ХТ, значительное рассасывание – от 2 до 15 мес. [M_0 нет, $M_6=6$]. Закрытие полостей распада произошло в различные сроки от 2 до 23 мес. Стабилизация рентгенологической картины отмечена через 8–23 мес. [$M_0=10$, $M_6=10$]. При бронхоскопии туберкулез бронхов выявлялся у 2 пациентов; его эндоскопическое излечение отмечалось через 3 мес. В исходе заболевания в 6 случаях сформировались плотные и кальцинированные очаги, участки фиброза различной протяженности, у 1 пациента – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 2 пациентов – туберкулемы. Прооперировано 3 из 9 чел. (33,3%).

Казеозная пневмония

Казеозная пневмония на КТ была представлена наличием массивных участков консолидации долевой и более протяженности с наличием поликаверноза, сливающихся очагов по периферии, симптома воздушной бронхографии. Через 8–10 мес. отмечалось формирование ФКТ (7 чел.), цирротического ТБ (1 чел.), туберкулемы и плотных очагов (1 чел.). Прооперированы 8 пациентов: сразу при стабилизации клинического состояния

(на 4-м мес. лечения) – 1 чел., по мере завершения существенной рентгенологической динамики 7 пациентов, В 2-х случаях от оперативного лечения воздержались.

Туберкулемы

Пациентов с туберкулемами, представленными в виде округлых фокусов с кальцинацией, было 7 чел. Динамика КТ-картины заключалась в дальнейшем отграничении туберкулемы и/или рассасывании очагов в окружающей ткани на протяжении 2–6 мес. (у 3 чел.). В 1 случае в структуре туберкулемы появился участок деструкции. У 3 пациентов динамики КТ-картины не произошло. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение через 3–6 мес. от начала лечения.

Фиброзно-кавернозный туберкулез

Фиброзно-кавернозный туберкулез при выявлении диагностирован у 4 пациентов. КТ-проявления были типичными и включали наличие полостей распада с толстыми стенками, рубцов, бронхоэктазов, полиморфных очагов с объемным уменьшением пораженного участка, утолщением прилежащей плевры. Эти пациенты получали консервативную терапию с целью подготовки к оперативному вмешательству. Положительная рентгенологическая динамика проявлялась рассасыванием перикавитарной инфильтрации и очагов, которые происходили в течение 5–10 мес. [Mo=5; Me=5,5].

Туберкулезный плеврит

Особую категорию представляли пациенты с туберкулезным плевритом (39 чел.), т. к. в нашей выборке в большинстве случаев плеврит выявлялся уже в фазе осумкования, оценить эффективность только консервативной терапии у этих пациентов не представлялось возможным. Прооперировано 34 чел. (87,2%). При благоприятном течении пациенты не нуждались в хирургическом лечении и (5чел., 12,8%) срок значительного рассасывания экссудата нормализации

толщины плевральных листков не превышал 1–2 мес., ведущим методом контроля являлось УЗИ.

Клинико-лабораторные и рентгенологические сопоставления при эффективной химиотерапии

У детей и подростков с ТБ органов дыхания превалировало бессимптомное или малосимптомное течение. Туберкулезный процесс не имел клинико-лабораторных проявлений и определялся только рентгенологически изначально в 63 случаях (18,7%), к 2–3 мес. лечения – у 211 чел. (62,6%), к 6 мес. – 272 чел. (80,7%). Довольно часто (103 чел., 30,6%) определялись субъективные симптомы интоксикации преимущественно астеноневротического характера, которые не только характеризовали динамику туберкулезного процесса, но и могли быть связаны с другой патологией. Общая доля пациентов, у которых клинико-лабораторная симптоматика не могла играть ключевой роли в оценке эффективности проводимого лечения, составила 166 чел. (49,3%). В этих случаях определяющим критерием течения туберкулезного процесса являлся рентгенологический метод – в частности, КТ. Доля пациентов, изначально имеющих объективные клинико-лабораторные симптомы, составила 171 чел. (50,7%). Эффективность лечения у этих пациентов оценивали по совокупности сроков динамики клинико-лабораторных и рентгенологических изменений.

При эффективной химиотерапии через 2–3 мес. от начала лечения доля пациентов, имевших какие-либо объективные симптомы, уменьшилась в 4,3 раза (40 чел., 11,9 %), а к 6–9 мес. лечения они сохранялись только в тех случаях, когда достижение полного регресса клинико-лабораторной симптоматики только консервативным путем было невозможно (15 чел., 4,5%). Доля пациентов, имевших субъективные симптомы, составила 86 чел. (25,5%) к 2–3 мес. лечения, 50 чел. (14,8%) – к 6–9 мес. лечения. Рис. 4.4.

Суммарная доля объективной и субъективно симптоматики уменьшилась с 81,0% до 25,1% к 2–3 мес. лечения, до 14,9% – через 6–8 мес.

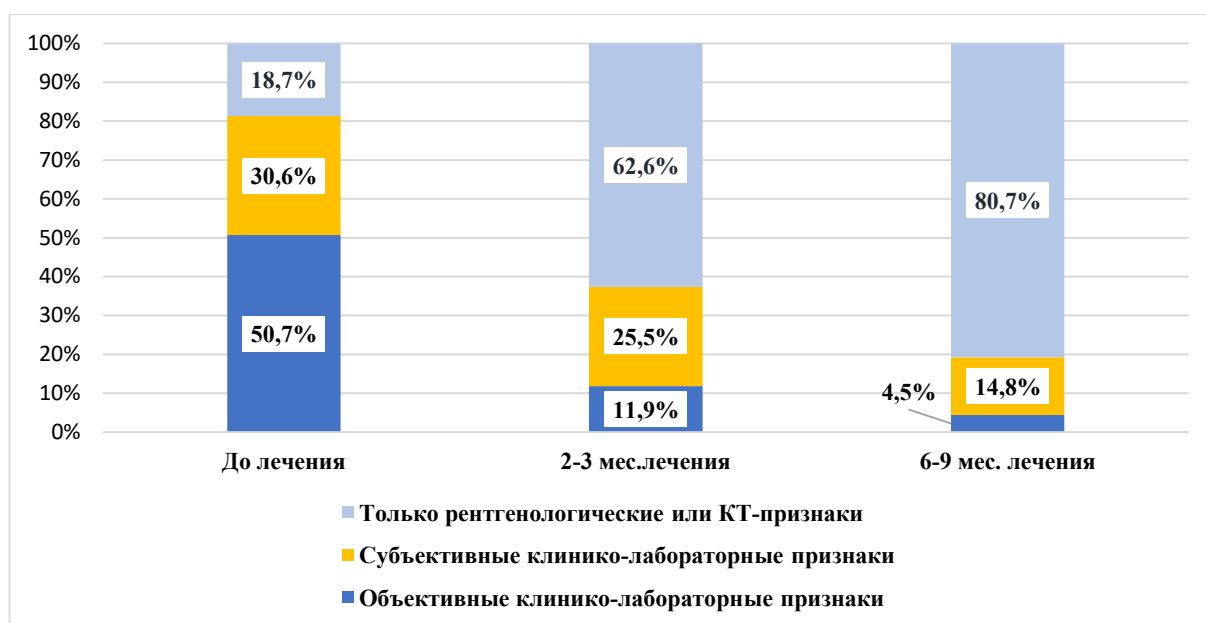


Рисунок 4.4 — Динамика клинико-лабораторных симптомов пациентов с туберкулезом легких и внутригрудных лимфатических узлов

В целом, у 77 чел. (22,8%) при адекватной химиотерапии патологические изменения по данным КТ оставались стабильными на протяжении консервативного этапа или всего курса лечения. Это имело место прежде всего у пациентов с ТБ ВГЛУ в фазе частичной кальцинации и округлыми частично кальцинированными фокусами. Об активности туберкулеза и эффективности лечения у этих пациентов ретроспективно свидетельствовала положительная клинико-лабораторная динамика в процессе ХТ. В 260 случаях (77,2%) имела место положительная рентгенологическая динамика изменений в легких и/или ВГЛУ. Из них у 164 чел. (43,9%) срок завершения наиболее значимой рентгенологической динамики не превышал 6 мес., еще у 51 чел. (13,6%) составил 8–9 мес., что важно с точки зрения определения показаний к хирургическому лечению в зависимости от объема остаточных изменений. Только у 45 пациентов (12,0%) объем остаточных изменений определялся к 12 и более мес. лечения. Объем и характер первоначальных патологических изменений позволял предполагать срок ожидаемого завершения значимой рентгенологической динамики. Из 96 чел. с динамикой, продолжавшейся более 6 мес., пациенты с «туморозными бронхоаденитами», массивными участками

консолидации легочной ткани, округлыми фокусами без кальцинации, ДТ и КП суммарно составили 62 чел. (64,5%). В таких случаях, а также при наличии осложнений продлевалась интенсивная фаза химиотерапии и, соответственно, общий срок лечения. Среди пациентов со сроками завершения существенной динамики 6 и менее месяцев (164 чел.) доля таких процессов была существенно меньше и составила 31 чел. (18,9%), $\chi^2 = 54,9$, $p < 0,001$. Сроки завершения значимой динамики КТ-картины у пациентов выборки представлены на Рисунке 4.5. Прооперировано по окончании этапа эффективной химиотерапии в связи с формированием больших остаточных изменений 153 из 337 чел. (45,4%). При этом среди впервые выявленных пациентов доля прооперированных составила 100 из 253 (39,5%), а среди ранее леченых (пациенты с рецидивом или имевших ранее неэффективный этап лечения) – 53 из 84 чел. (63,1%), $\chi^2 = 14,1$, $p < 0,001$.

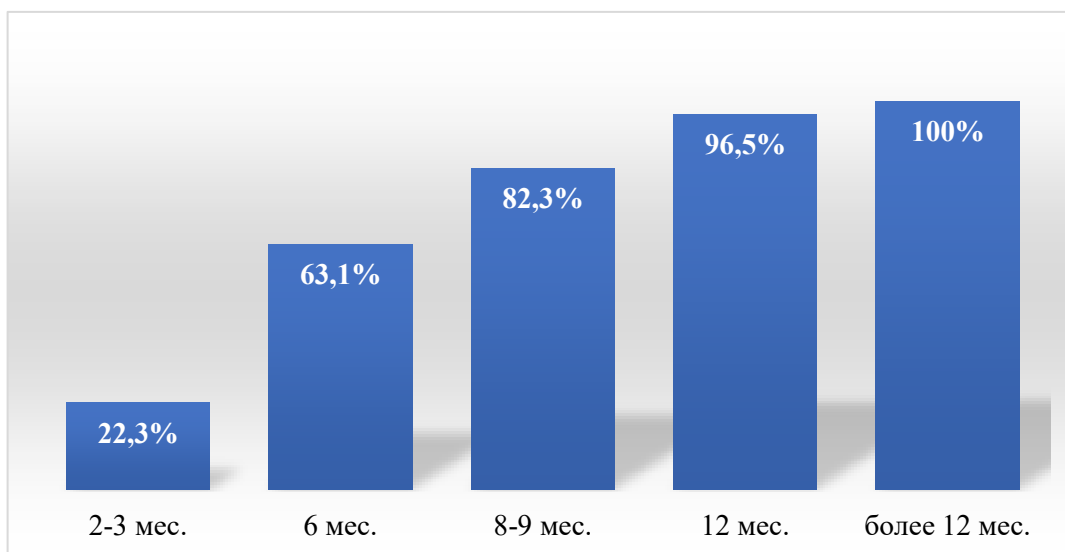


Рисунок 4.5 – Срок завершения значимой динамики КТ-картины у пациентов с туберкулезом легких и ВГЛУ (%)

Разработан подход к определению длительности интенсивной фазы лечения у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (Патент на изобретение RU 2737337 C1 от 27 ноября 2020 г.).

Представляет интерес вопрос о кратности проведения КТ-контроля на протяжении интенсивной фазы у пациентов с МЛУ, получавших адекватную ХТ. Для оценки необходимости дополнительного КТ-контроля к 4 мес. лечения у пациентов с МЛУ МБТ отдельно проанализированы результаты КТ в динамике к 2, 4 и 6 мес. лечения у 32 пациентов с МЛУ МБТ (собственной или у источника инфекции), с наличием фенотипических ТЛЧ к другим противотуберкулезным препаратам. Клинические формы туберкулеза были различными. Все пациенты получали адекватную химиотерапию в соответствии с данными ТЛЧ. К 2 мес. лечения и далее у 24 из 28 пациентов отмечалась отчетливая положительная динамика в виде рассасывания патологических изменений. В 8 случаях отмечалась разнонаправленная динамика КТ-картины (у 3 чел. – к 2 мес. лечения, 4 чел. – к 4 мес. лечения, 1 чел. – к 6 мес.). Т. к. все пациенты получали адекватную химиотерапию, она была продолжена. При дальнейшем наблюдении прогрессирования туберкулеза не выявлено ни в одном случае. У всех пациентов наблюдалась инволюция туберкулезных изменений, характерная для имеющейся формы туберкулеза.

4.2. ВЫЯВЛЕНИЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ И МЕТОДОВ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Проанализированы клинико-лабораторные и рентгенологические признаки неэффективности лечения у 81 пациента.

В данную часть исследования не включали пациентов с туберкулемами, ФКТ, цирротическим ТБ, ТБ ЭП, а также с крупными конгломератами ВГЛУ и с «малыми формами» первичного туберкулеза в фазе частичной кальцинации, т. к. в этих случаях существенной динамики заведомо не ожидалось.

Применение КТ при диагностике и контроле лечения туберкулеза различалось в зависимости от особенностей организации противотуберкулезной службы. В зависимости от рентгенологического метода первоначальной оценки патологических изменений и последующего контроля пациенты ретроспективно

были разделены на 3 группы. В группе 1 (37 чел.) КТ выполнялась до начала лечения, 1-й контроль через 2–3 мес. от начала лечения проводился также методом КТ. В группе 2 (19 чел.) до лечения проводилась КТ, через 2–3 мес. лечения – обзорная рентгенография (в т. ч. в сочетании с линейной томографией), а первое контрольное КТ-исследование – к 6, 9 или 12 мес. от начала противотуберкулезной терапии. У пациентов группы 3 (25 чел.) исходная оценка и контрольные исследования проводились с помощью обзорной рентгенографии и линейной томографии, а КТ впервые выполнялась по факту неудачи лечения на разных сроках (к 2–3 мес. – у 7 чел., к 6–12 мес. – у 18 чел.).

Группы были идентичны по возрастному составу и структуре клинических форм туберкулеза. Средний возраст составил в 1 группе $12 \pm 4,0$ лет, во 2 группе – $12 \pm 5,0$ лет, в 3 группе – $12 \pm 4,5$ лет). Во всех группах первоначально наиболее часто устанавливался диагноз инфильтративного туберкулеза, ТБ ВГЛУ, ПТК, реже были диагностированы другие клинические формы (очаговый ТБ, диссеминированный ТБ).

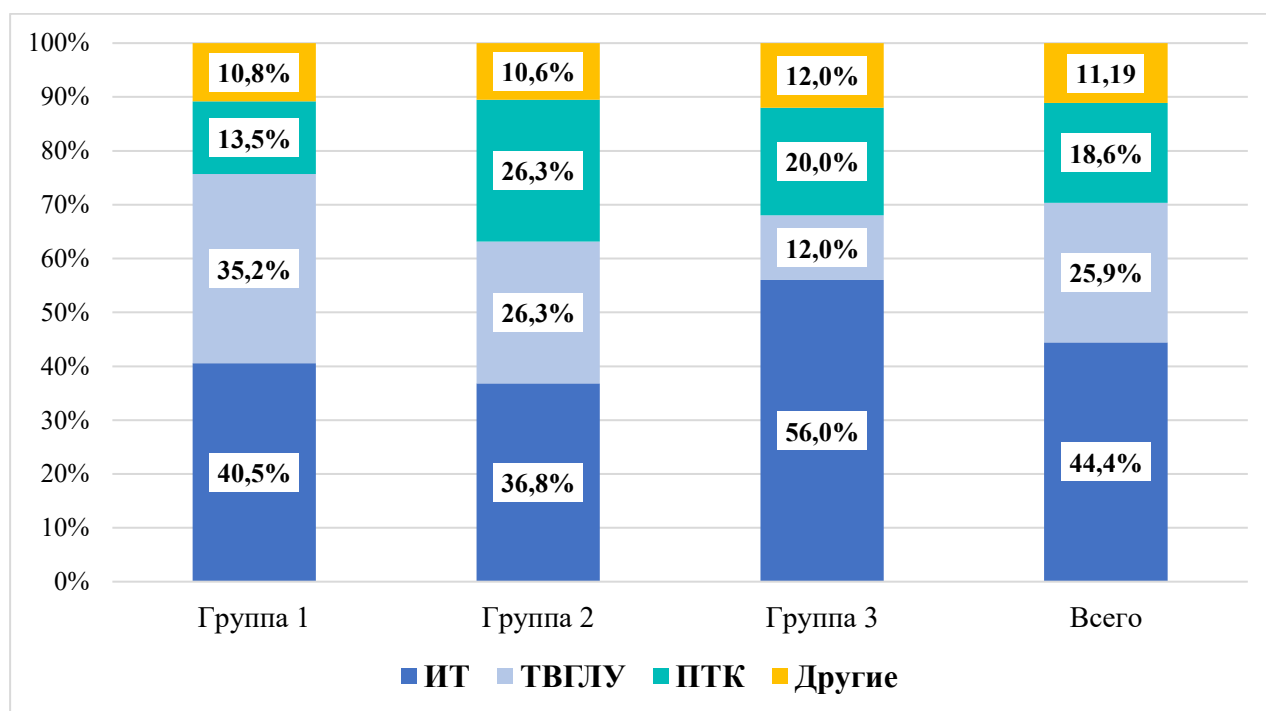


Рисунок 4.6 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов с неэффективным лечением

Распространенный туберкулезный процесс (односторонний с вовлечением более 2-х сегментов легочной ткани или 3 и более групп ВГЛУ, или двусторонний) отмечался в 67,6% (25 чел.), 63,2% (12 чел.) и 72,0% (18 чел.) случаев в группах 1, 2 и 3 соответственно ($\chi^2=0,39$, $p > 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверной разницы в структуре клинических форм, у пациентов группы 3 отмечалось более тяжелое течение туберкулеза за счет позднего выявления. Так, в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2 чаще встречались деструкция легочной ткани (18 чел., 72,0%, 10 чел., 27,0% и 8 чел., 42,1% соответственно, $\chi^2=12,3$, $p < 0,05$) и бактериовыделение (12 чел., 48,0%, 6 чел., 16,2% и 2 чел., 10,5% соответственно, $\chi^2=15,2$, $p < 0,01$). У детей и подростков с неэффективным лечением во всех группах имелось недостаточно данных о спектре ЛЧ МБТ у источника инфекции, а также часто имела место неадекватность стартовой схемы химиотерапии имеющимся ТЛЧ и рентгенологическим данным: в 32,4% (12 чел.), 47,4% (9 чел.), 88,0% (22 чел.) в группах 1, 2 и 3 соответственно.

Нужно отметить, что исходно объективные клинико-лабораторные симптомы заболевания (потеря массы тела, бронхолегочная симптоматика, лихорадка, воспалительные изменения в ОАК, бактериовыделение) определялись только у 1/3 пациентов

К 2–3 мес. во всех группах несмотря на неэффективную ХТ, наблюдалась определенная клинико-лабораторная положительная динамика: выраженность симптомов интоксикации и воспалительных изменений в ОАК уменьшались. Это можно объяснить тем, что к части ПТП сохранялась лекарственная чувствительность МБТ, а также с положительным эффектом от лечебно-охранительного режима, питания, патогенетического лечения. Доля пациентов, имеющих бронхолегочную симптоматику и/или лихорадку, снизилась в группе 1 с 21,6% до 13,0%, в группе 2 с 26,3% до 5,2%, в группе 3 – с 64,0% до 16,0%. Доля бактериовыделителей к 2–3 мес. снизилась в группе 1 с 16,2% до 5,4%, в группе 2 – с 10,5% до 5,2%, в группе 3 – с 48,0% до 32,0%. Объективная клинико-

лабораторная симптоматика, отмечалась в 1 группе у 9 чел. (24,3%), во 2 группе – 5 чел. (26,3%), в 3 группе – у 15 чел. (60,0%), $\chi^2 = 9,2$, $p = 0,01$.

В некоторых случаях в каждой группе при повторных микробиологических исследованиях, проведенных после установления факта неэффективного лечения, была обнаружена ДНК МБТ в мокроте/БАЛ (суммарно 4 чел.) или получен рост МБТ из БАЛ (2 чел.). У 5 чел. бактериовыделение возобновилось или было выявлено впервые.

Рентгенологические методы играли ведущую роль в выявлении неэффективности лечения как у пациентов, не имевших клинико-лабораторных симптомов (42,1%), так и при наличии только субъективных симптомов (22,2%). Во всех группах суммарно эта доля составила 64,3% (52 чел.) (Рисунок 4.7).

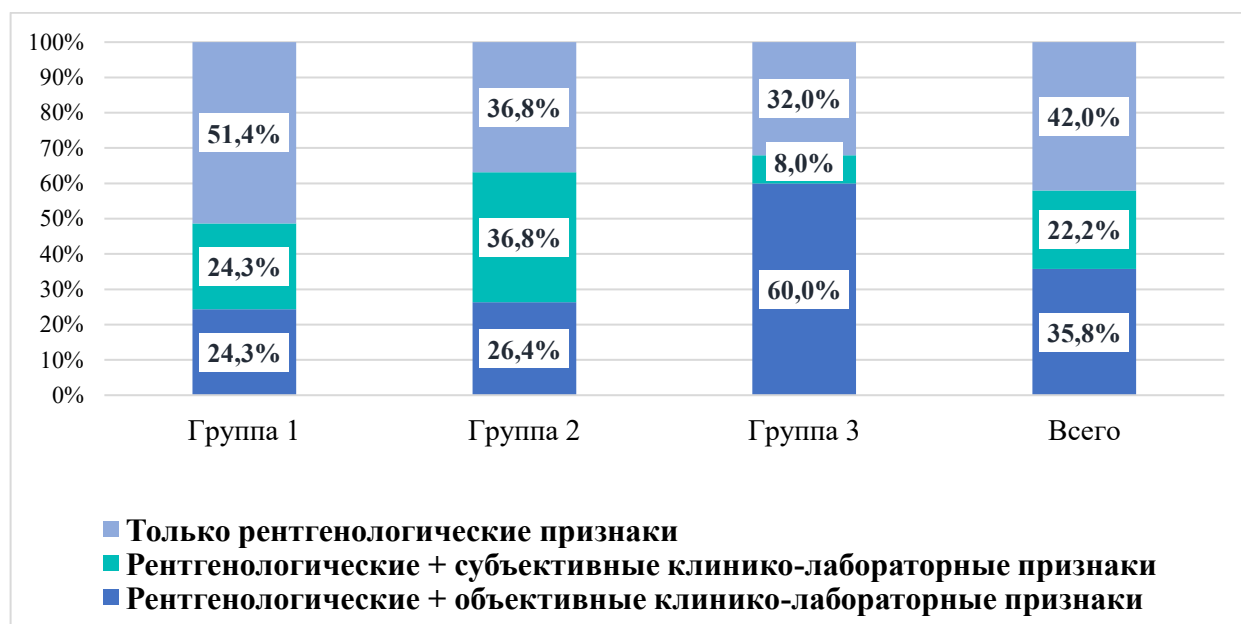


Рисунок 4.7 – Признаки неэффективности лечения в исследуемых группах

В группе 1 в большинстве случаев (30 чел., 85,7%) неудовлетворительные результаты определялись к 2–3 мес. лечения: у 14 чел. – отчетливая отрицательная динамика КТ-картины, у 9 чел. – разнонаправленная, у 7 чел. отсутствовала ожидаемая положительная динамика. В 7 случаях (18,9%) к 2–3 мес. динамика КТ-картины была положительной, а признаки прогрессирования

появились к 6 мес. Отрицательная динамика у 21 пациента данной группы (56,8%) была явной и выражалась в увеличении ВГЛУ, появлении новых немногочисленных очагов, увеличении в размерах и слиянием имевшихся очагов, появлением мелких участков деструкции. Данные изменения преимущественно не представлялось бы возможным выявить при рентгено-томографическом исследовании за счет их малого объема или анатомического расположения (Клинический пример 4.1).

Клинический пример 4.1.

Пациентка К., 10 лет. (2010 г. рожд.)

Поступила в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 31.01.2019

Медицинская карта стационарного больного № 125

У девочки при обследовании по поводу длительного сухого кашля в ноябре 2018г. выявлен туберкулез. До госпитализации в ФГБНУ «ЦНИИТ» лечение не получала. Перед началом лечения 05.02.2019 проведена КТ органов грудной клетки: выявлены множественные, частично кальцинированные лимфатические узлы всех групп максимальными размерами до 27х39мм, а также ателектаз верхней доли левого легкого и очаги отсева в С₆ левого, С_{1,2} правого легкого (Рис. 4.8-а). Начато лечение по I РХТ, в комбинации изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, амикацин. Через 2 месяца лечения отмечено увеличение инфильтративных изменений в С₆ левого легкого с формированием полости распада (рис. 4.8-б). Проведена бронхоскопия, при исследовании БАЛ обнаружена ДНК МБТ, устойчивых к изониазиду и циклосерину. Проведена коррекция химиотерапии: получала рифампицин + левофлоксацин + пиразинамид + циклосерин+ протионамид. Через 2 мес. достигнуто закрытие полости распада (Рис.4.8-в), частичное рассасывание очагов и ателектаза.

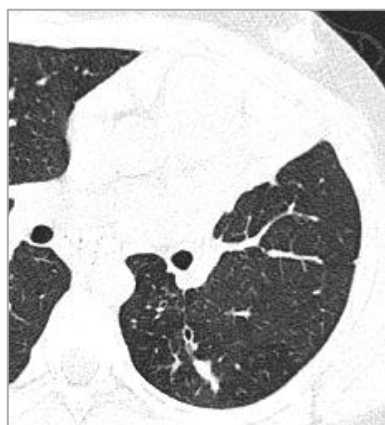


Рисунок 4.8-а



Рисунок 4.8-б

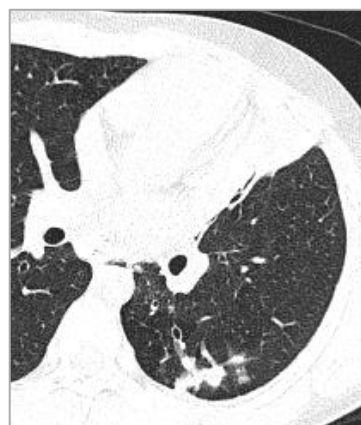


Рисунок 4.8-в

Рисунок 4.8 – КТ пациентки К., легочное окно, аксиальная проекция. (а) – исследование от 05.02.2019, (б) – исследование от 09.04.2019, (в) – исследование от 04.06.2019

В представленном случае выявление минимальной отрицательной динамики к 2 мес. лечения по данным КТ послужило причиной проведения бронхоскопии с последующим выявлением в жидкости БАЛ лекарственной устойчивости МБТ, что позволило своевременно провести коррекцию химиотерапии с положительным результатом.

У 16 чел. определялись неявные рентгенологические признаки неэффективности лечения (разнонаправленная динамика или отсутствие ожидаемой положительной динамики). Ретроспективный анализ компьютерных томограмм у пациентов с неявными рентгенологическими признаками неудачи лечения показал, что адекватная коррекция химиотерапии на данном сроке привела к положительной динамике у 9 чел. (56,3%). При выжидательной тактике у 4 из 16 чел. (25,0%) к следующему КТ-контролю (6–9 мес.) подтверждалась неудача лечения: определялось ухудшение рентгенологической картины или дальнейшая разнонаправленная динамика. У 3 чел. (18,8%) без коррекции лечения туберкулезный процесс приобрел торпидное течение, и некоторая положительная динамика хотя и была достигнута в поздние сроки (через 6 и более месяцев лечения), объем остаточных изменений был больше ожидаемого.

Среди пациентов группы 2 при рентгено-томографическом исследовании к 2–3 мес. отчетливая отрицательная динамика была зафиксирована в 2 случаях (10,5%). Положительная динамика также наблюдалась в 2 случаях (10,5%), а отрицательная у этих пациентов зафиксирована к 6–8 мес. У остальных 15 пациентов (78,9%) рентгено-томографическое исследование не давало достаточной информации об объеме и характере патологических изменений, в связи с чем была принята выжидательная тактика с продолжением лечения по стартовому режиму химиотерапии. Ретроспективно можно сказать, что неэффективность лечения в данной группе констатировали несвоевременно. Так, по результатам КТ, выполненной к 6–9 мес. у 11 чел. (57,9%) наблюдалось формирование необратимых изменений с необходимостью хирургического лечения (ФКТ – 2, туберкулем – 5, осумкованной эмпиемы плевры – 2, кальцинированных конгломератов ВГЛУ – 2), причем у пациентов с ФКТ и туберкулемами также определялись очаги отсева, требовавшие продолжения

консервативной терапии для подготовки к операции. У 4 чел. (21,0%) отмечено значительное увеличение объема инфильтративных изменений. Минимальная отрицательная динамика в виде появления или увеличения единичных очагов была отмечена только у 2 пациентов (10,5%). Поиск причин неудачи (уточнение данных ЛЧ МБТ у источника инфекции, проведение бронхоскопии и проведение повторных микробиологических исследований) происходило после получения результатов КТ, когда коррекция химиотерапии и применение патогенетических методов уже не могли существенно повлиять на объем и характер формирующихся остаточных изменений.

В группе 3 (25 чел.) к 2–3 мес. по результатам рентгено-томографического исследования преимущественно удавалось сделать заключение об отсутствии рентгенологической динамики (15 чел., 60,0%). Ухудшение рентгенологической картины определялось у 1 из 19 чел., (4,0%). У 9 чел. (36,0%) отмечалась незначительная положительная динамика, что не позволяло заподозрить неэффективность ХТ на данном сроке. К 6–9 мес. у 2 чел. (8,0%) после успешной коррекции химиотерапии получена положительная динамика, у остальных 23 чел., 92,0% (без адекватной коррекции химиотерапии) к 6–9 мес. отмечалась отрицательная динамика, которая проявлялась формированием массивных участков инфильтрации, полостей, полисегментарных очагов отсева. Пациентам данной группы после начала лечения проводилось от 1 до 3-х рентгено-томографических контрольных исследований, а КТ впервые проводилась, когда имелись убедительные признаки неудачи лечения (к 2–3 мес. – 6 чел., к 6–9 мес. – 17 чел., 12–15 мес. – 2 чел.), (Клинический пример 4.2). С учетом результатов КТ в 3 случаях первоначально установленный диагноз инфильтративного ТБ на 4–6 мес. лечения был пересмотрен и расценен как другие клинические формы ТБ: ДТ у 1 чел., КП – у 2 чел. На момент проведения 1-го КТ-исследования констатировано формирование: ФКТ у 4 чел., туберкулем – у 7 чел., крупных кальцинированных ВГЛУ – у 4 чел., фиброателектаза – у 1 чел., осумкованной эмпиемы плевры – у 1 чел. У этих 17 пациентов предполагалось применение хирургического лечения, но на данном этапе в большинстве случаев не

представлялось возможным из-за прогрессирования процесса, и требовалась коррекция химиотерапии для подготовки к оперативному вмешательству. По завершении основного курса лечения формирование малых остаточных изменений консервативным путем достигнуто только у 5 чел. (20,0%). Большие ОИ имели 20 пациентов (80,0%), в т. ч. были прооперированы 16 чел. (64,0%).

Клинический пример 4.2.

Пациент Н., 16 лет (2005 г. рождения)

Поступил в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 24.03.2021

Медицинская карта стационарного больного №154

У подростка при профилактическом обследовании выявлен диссеминированный туберкулез легких в фазе распада. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 12.10.2020 в обоих легких определяются множественные участки уплотнения легочной ткани и очаги с полостями деструкции (Рисунок 4.9-а,б). Установлен контакт с больным туберкулезом, выделяющим МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-МБТ). Получал лечение по IV режиму химиотерапии, в комбинации: канамицин + левофлоксацин + циклосерин + пиразинамид + этамбутол. Из-за отсутствия технических возможностей КТ и ТЛЧ по месту жительства не проводились. В результате проводимого лечения достигнута нормализация температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации и кашля, однако к 5 мес. сохранялось бактериовыделение. Рентгенологически положительная динамика незначительная в виде некоторого рассасывания очагов. Полости деструкции сохранялись (Рисунок 4.9-в). В связи с распространенностью патологического процесса и отсутствием рентгенологической динамики направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ». При госпитализации 24.03.2021 проведена КТ: на протяжении верхних долей с обеих сторон определяются разновеликие полости без уровней жидкости, как в структуре инфильтратов, так и с минимальной перикавитарной инфильтрацией. Размер наибольшей полости – 29х25х38мм (Рисунок 4.9-г). Также на протяжении всей верхней доли определяется множество очагов бронхогенной диссеминации, расположенных как на фоне нормальной легочной ткани, так и на фоне участков уплотнения по типу «матового стекла», местами сливающиеся. Учитывая наличие каверн со стенками неравномерной толщины, тяжами в окружающей ткани, процесс расценен как фиброзно-кавернозный туберкулез. При исследовании мокроты в тест-системе «Синтол» установлена ЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Переведен на V режим химиотерапии в комбинации: линезолид + бедаквилин + моксифлоксацин + теризидон + пиразинамид + протионамид. На протяжении 3-х недель пребывания в ФГБНУ «ЦНИИТ» у пациента отмечалось рецидивирующее кровохарканье, принято решение о проведении хирургического вмешательства в целях предотвращения легочного кровотечения. Выполнена VATS-комбинированная резекция левого легкого (верхняя лобэктомия и часть

С₆). Подтвержден источник кровохарканья – крупная полость в С₁₋₂ левого легкого. Гистологически подтвержден диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза. В послеоперационном периоде пациент абациллирован, продолжена ХТ в сочетании с лечебным пневмоперитонеумом. Через 6 мес. проведен 2-й этап хирургического лечения – VATS-верхняя лобэктомия справа по поводу множественных туберкулем. Общий срок лечения составил 19 мес. (в т. ч. по V РХТ – 14 мес.). В результате достигнуто клиническое излечение без видимых остаточных изменений по данным КТ.

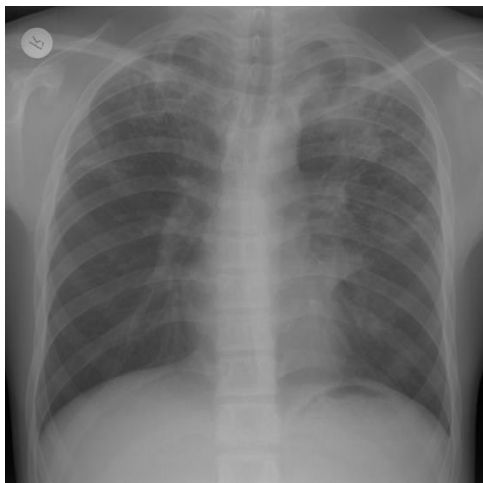


Рисунок 4.9-а

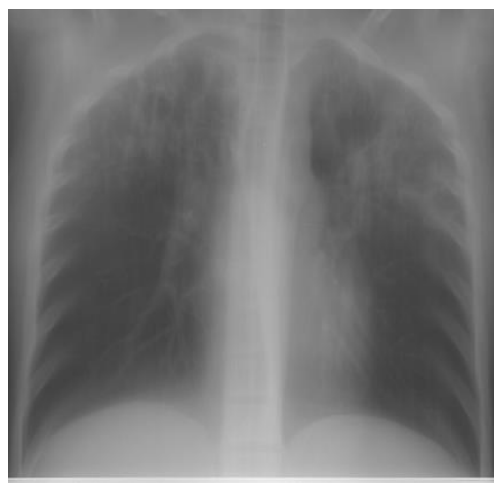


Рисунок 4.9-б

Рисунок 4.9 – Пациент Н. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (а) и томограмма через проекцию корней легких (б) от 12.10.2020. Множественные участки уплотнения легочной ткани и очаги с полостями деструкции в обоих легких



Рисунок 4.9-в

Рисунок 4.9-в – Пациент Н. обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 25.02.2021. Рентгенологическая картина без существенной динамики. Сохраняются множественные очаги в обоих легких и крупная полость в верхней доле левого легкого.

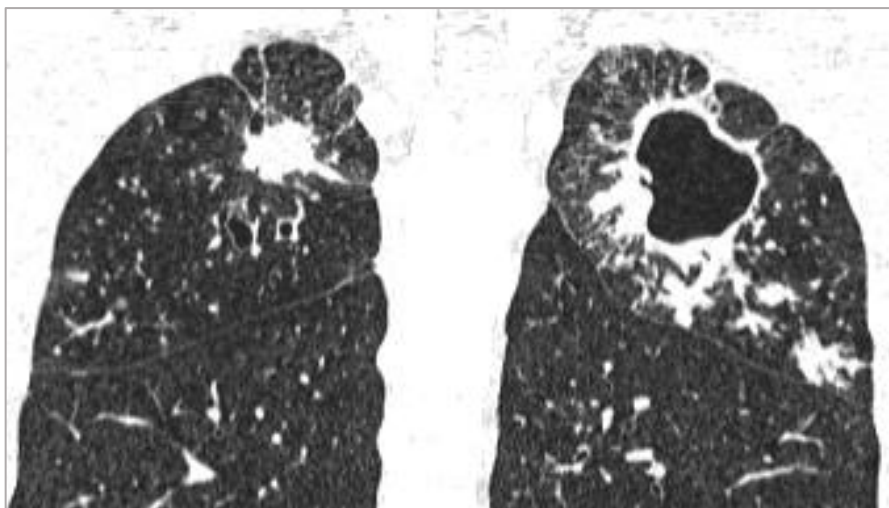


Рисунок 4.9-г – Пациент Н. Фрагмент КТ от 29.04.2021, легочное окно, корональная проекция. Полость в С₁₋₂ левого легкого, явившаяся источником кровохарканья

В данном случае из-за ограниченных диагностических возможностей, с учетом частичной положительной клинико-лабораторной динамики к 2 мес. лечения была принята выжидательная тактика, и только по результатам следующего рентгено-томографического исследования принято решение о переводе пациента в федеральное медицинское учреждение. Результаты проведенной КТ свидетельствовали о формировании фиброзно-кавернозного туберкулеза. Более детальная оценка патологического процесса в начале лечения и раннее изменение лечебной тактики у данного пациента способствовало бы уменьшению общего срока лечения.

Таким образом, у пациентов группы 1 применение КТ до лечения и к 2–3 мес. дало возможность детальной оценки патологических изменений и минимальных признаков прогрессирования. В группе 2 рентгено-томографическое исследование к 2–3 мес. лечения не позволяло в полной мере оценить динамику туберкулезного процесса, т. к. его результаты сравнивались с другим, более информативным методом (КТ). Корректная оценка динамики в данной группе имела место только к 6–9 мес. лечения. Срок выявления неэффективности лечения в группах 1 и 2 прямо коррелировал со сроками первого контрольного КТ-исследования: 2–3 или 6–8 мес.: коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,77$, (высокая степень связи по шкале Чеддока), $p < 0,001$. У пациентов группы 3 значительный объем патологических изменений позволял установить диагноз и определить клиническую форму туберкулеза, в связи с чем первоначально не усматривали необходимости в

проведении КТ, однако результаты последующего наблюдения свидетельствовали о недооценке патологических изменений на момент начала лечения.

Резюме: Анализ клинико-лабораторной и рентгенологической динамики в данной главе показал ведущую роль данных КТ в оценке эффективности туберкулеза органов дыхания у детей и подростков из-за малой выраженности и быстрого регресса клинических и лабораторных симптомов даже при неэффективной химиотерапии, а также в связи с незначительной долей бактериовыделителей. Ключевыми клиническими задачами в процессе лечения, направленными на его совершенствование, являются своевременное выявление неэффективности лечения и направление на хирургическое лечение. Они вытекают из необходимости сокращать срок неадекватной химиотерапии за счет более раннего получения данных о лекарственной устойчивости МБТ. Данные клинические задачи в исследованной выборке преимущественно решались на основании данных КТ на сроке 2–3 мес. (появление первых признаков неэффективности химиотерапии) и 6–8 мес. (прекращение значимой динамики картины и определение объема остаточных изменений). При этом дополнительное КТ-исследование к 4 мес. лечения у пациентов с МЛУ МБТ в тех случаях, когда был известен полный спектр лекарственной чувствительности и проводилась адекватная химиотерапия, не давало значимой диагностической информации. Однако необходимо отметить, что адекватная оценка динамики была возможной только при применении сопоставимых рентгенологических методов.

ГЛАВА 5. ВЫБОР СРОКОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ НА ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Всего на хирургическом этапе лечения наблюдалось 208 детей и подростков. Существенная доля пациентов, нуждавшихся в хирургическом лечении в исследованной выборке объясняется целенаправленной госпитализацией пациентов в нашу клинику для проведения операции.

Возраст пациентов на момент проведения хирургического вмешательства был различным. У детей 2-6 лет проведено 48 операций у 48 чел., у пациентов старше 7 лет – 173 операции у 160 чел. На долю пациентов препубертатного и пубертатного возраста суммарно пришлось более половины случаев оперативного лечения (Рисунок 5.1).

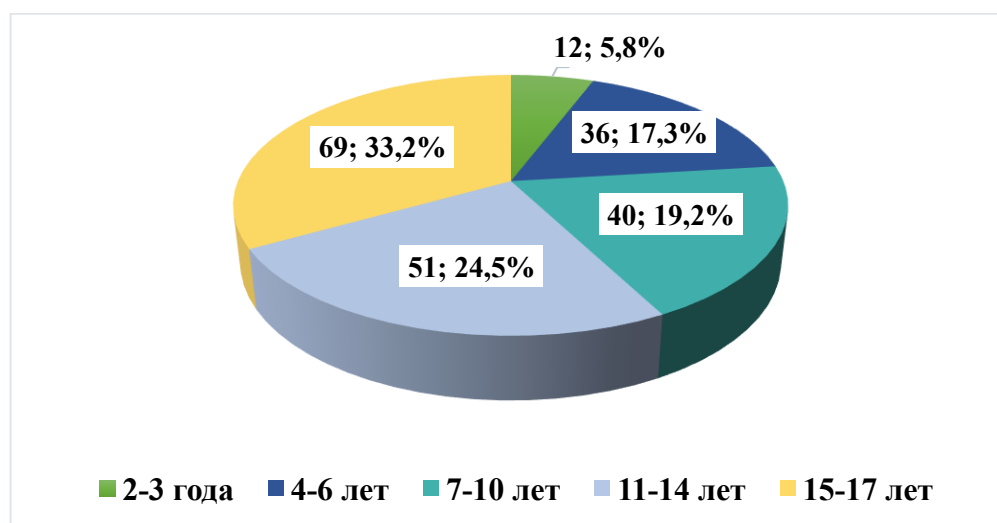


Рисунок. 5.1 – Возраст пациентов на момент оперативного вмешательства

Основной причиной хирургического вмешательства в половине случаев (106 чел., 51,0%) явились изменения в легких. (Рисунок 5.2). Преимущественно они были представлены единичными или множественными туберкулемами (73 чел., 35,1%), реже – ФКТ (14 чел., 6,2%), фиброателектазами (11 чел., 5,3%) в редких случаях – кавернозным туберкулезом (4 чел., 1,9%), разрушенным легким вследствие казеозной пневмонии (3 чел., 1,4%) или цирротическим

туберкулезом (1 чел., 0,5%) У 61 чел. (29,3%) показаниями к операции послужили изменения ВГЛУ, у 7 чел. с ПТК (3,4%) – в равной степени изменения легких и ВГЛУ. В 34 случаях (16,3%) показанием к операции было поражение плевры в виде распространенной или ограниченной туберкулезной эмпиемы плевры. Одноэтапные торакальные хирургические вмешательства проводились у 197 чел., двухэтапные – у 11 чел. В 2-х случаях потребовалась повторная плеврэктомия в связи с недостаточным эффектом от 1-й операции. Всего у 208 пациентов проведена 221 торакальная операция. Также 2-м пациентам проведено удаление шейных лимфатических узлов, 1 пациенту – удаление туберкулем печени.

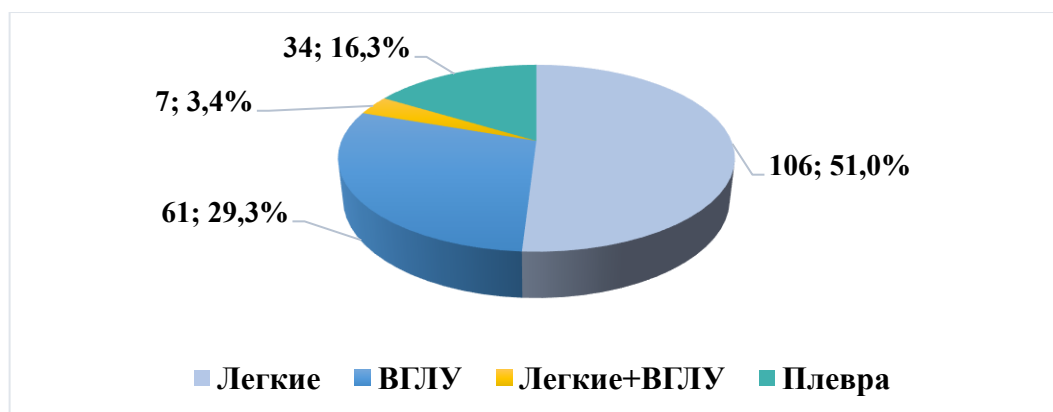


Рисунок 5.2 – Локализация туберкулезных изменений, послуживших причиной хирургического вмешательства

Самыми частыми операциями были резекции малого (не более 1–2 сегментов) объема (83; 37,6%). Вторым по частоте видом оперативного вмешательства было удаление ВГЛУ (42; 19,0%). Несколько реже выполнялось удаление ВГЛУ в сочетании с резекциями малого объема (27; 12,2%), резекции большого объема и лобэктомии (31; 14,0%) и тотальная плеврэктомия с декортикацией легкого (25; 11,3%). Реже всего выполнялись частичная плеврэктомия (10; 4,5%) и плевропульмонэктомия (3; 1,4%). Виды оперативных вмешательств представлены на Рисунке 5.3.

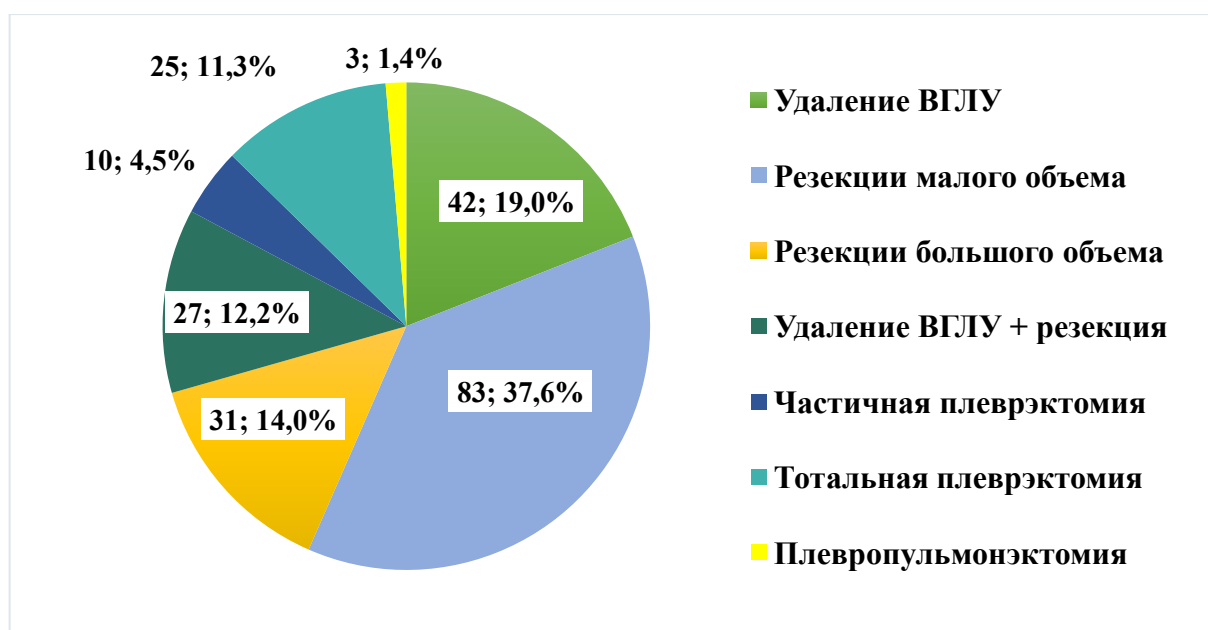


Рисунок 5.3 – Виды оперативных вмешательств

Пациенты были прооперированы на разных сроках противотуберкулезной терапии. В большинстве случаев операции проводились в связи с формированием больших ОИ (182 чел., 87,5%), реже – в процессе лечения в связи с недостаточной эффективностью ХТ (26 чел., 12,5%).

Абсолютное большинство операций проведено в плановом порядке (у 207 чел., 99,5%). Срочная операция была выполнена 1 пациенту (0,5%). Необходимо отметить, что отношение к срокам направления пациентов на хирургическое лечение на протяжении 2012–2023г. (время формирования выборки) менялось в связи с накоплением данных о лекарственной устойчивости и переходом на видеоассистированные торакоскопические вмешательства. Данное исследование не имело задачи пересматривать показания к оперативному лечению, т. к. они уже обоснованы ранее [17, 43, 54, 113, 179]. Однако в связи с большой долей данных о ЛУ, впервые полученной из операционного материала у пациентов, возникла необходимость конкретизировать сроки оперативного лечения и определить наиболее информативные для определения показаний к хирургическому лечению сроки проведения КТ.

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Определение сроков оперативного лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов

По поводу ТБ ВГЛУ прооперирован 61 пациент. Пациенты были ретроспективно разделены на 4 группы в зависимости от срока химиотерапии, проведенной в дооперационном периоде. В группах анализировали клинико-лабораторные признаки активности туберкулезного воспаления и динамику КТ-картины до операции, результаты микробиологического и гистологического исследования операционного материала, течение послеоперационного периода и результаты полного курса лечения.

Пациенты группы 1 (n=22) завершили полный основной курс лечения ранее (из них 13 чел., 59,1% – в раннем возрасте) и были направлены на хирургическое лечение в сроки от 1 до 7 лет после завершения лечения (Рисунок 5.4).

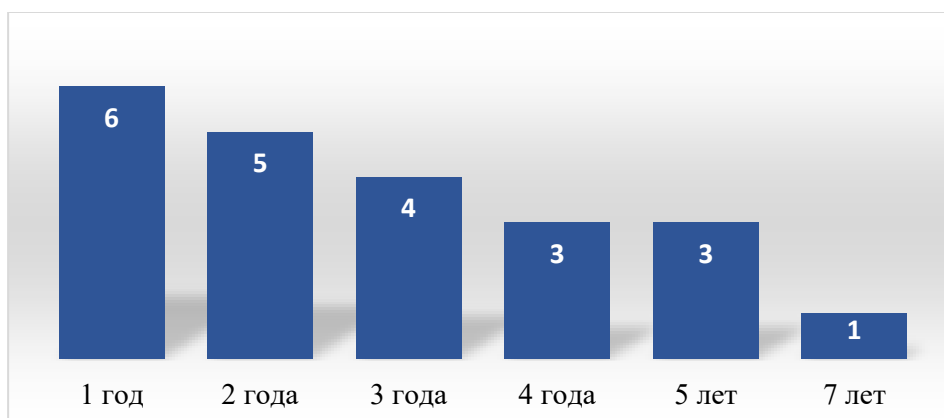


Рисунок 5.4 – Сроки от завершения основного курса лечения до направления на хирургическое лечение пациентов группы 1 (абс.)

У 11 из 22 чел. (50,0%) на момент направления на хирургическое лечения отмечались незначительно или умеренно выраженные симптомы интоксикации (бледность, снижение тургора тканей, сухость и ломкость волос, дефицит массы тела I степени, частые острые респираторные заболевания). Температура тела

была в норме у всех пациентов. Бактериовыделения не отмечалось ни в одном случае. У 5 чел. (9,1%) имелись изменения ОАК в виде снижения уровня гемоглобина до 99–119 г/л, повышения уровня лейкоцитов до $9,8\text{--}10,2 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 20–60 мм/ч. По данным КТ на момент оперативного вмешательства во всех случаях определялись крупные частично кальцинированные ВГЛУ. В процессе основного курса лечения КТ проводилась только у половины пациентов (11 чел.), т. к. данное исследование еще не применялось широко. В 6 случаях КТ была проведена впервые в отдаленные сроки, и дети были направлены на хирургическое лечение по ее результатам. Из 16 чел., которым ранее была выполнена КТ, у двоих было отмечено прогрессирование туберкулеза (у 1 ребенка в виде значительного увеличения ВГЛУ со сдавлением трахеи; у 1 ребенка отмечалось появление единичных ацинозных очагов). В остальных 14 случаях отмечалась положительная рентгенологическая динамика туберкулезного процесса преимущественно на протяжении основного курса лечения и в течение 1 года после его завершения, затем рентгенологическая картина была стабильной. Однако у 3 пациентов раннего возраста с «туморозными» бронхоаденитами положительная динамика была выраженной и продолжалась в течение 2 лет после завершения лечения даже при наличии кальцинированных включений во ВГЛУ, что давало возможности окончательно оценить объем остаточных изменений и определиться с показаниями к хирургическому лечению только через 1–2 года после завершения основного курса лечения. При этом в более поздние сроки значимой динамики не происходило. У 2 пациентов (9,1%), направленных на хирургическое лечение через 5 лет и 1 год после завершения основного курса химиотерапии был выявлен туберкулез бронхов. По результатам комплексного дооперационного обследования у большинства пациентов группы 1 (18 чел., 81,2%) отсутствовала потребность в назначении ПТП перед операцией, и хирургическое вмешательство было проведено вскоре после поступления в стационар. В 4 случаях была назначена противотуберкулезная терапия в связи с наличием лабораторных признаков воспаления. У 2 детей с отрицательной

рентгенологической динамикой она была кратковременной (в течение 1 и 1,5 мес.) в связи с угрозой прорыва казеозных масс; у 2 детей проводилась в течение 3–4 мес. до заживления туберкулеза бронха. Результаты гистологического исследования в данной группе показали различную активность туберкулезного воспаления: в 12 случаях активности не было выявлено (54,5%), у 8 чел. (36,4%) она была минимальной, у 2 чел. (9,1%) – умеренно выраженной (Рисунок 5.8 на стр.138).

Клинический пример 5.1

Пациентка И., 8 лет (2013 г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного № 712

Поступила в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 01.06.2021

Девочка из родственного контакта с больной туберкулезом теткой с рождения, контакт не учтен. У источника инфекции – ЛУ МБТ к изониазиду. В возрасте 1 года у ребенка выявлен ТБ ВГЛУ всех групп, осложненный бронхолегочным поражением правого легкого. Получила основной курс противотуберкулезной терапии в 2013–2014гг. (в течение 13 месяцев) в комбинации: изониазид + рифампицин + пиразинамид + амикацин – 44 дозы. После получения данных о ЛУ у тети лечение продолжено в комбинации изониазид + ПАСК + левофлоксацин + амикацин – 30 доз, изониазид + ПАСК + левофлоксацин + этамбутол – 108 доз. Фаза продолжения – изониазид + ПАСК + этамбутол – 115 доз., изониазид + ПАСК – 90 доз. Всего получила 387 доз. Переведена в III ГДУ с клиническим излечением туберкулеза ВГЛУ с исходом в большие остаточные изменения в виде кальцинатов и фиброателектаза С₃ правого легкого. (Рисунок 5.5-а,б). В последующем девочка наблюдалась у фтизиатра. Получала противорецидивные курсы в течение 2 лет. Консультирована торакальным хирургом в 2015, 2016, 2017гг. Рекомендован хирургический этап лечения. Мать от операции отказывалась. За 5 лет наблюдения лимфатические узлы незначительно уменьшились, но размер конгломерата в правой паратрахеальной группе составлял до 23х12х17мм (Рисунок 5.5-в,г).

Госпитализирована для хирургического лечения в возрасте 8 лет, когда было получено согласие матери. 22.06.2021 проведена операция ВАТС справа удаление ВГЛУ паратрахеальной группы. При исследовании операционного материала тест-системой «Синтол» выявлена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину. В связи с впервые полученными данными о МЛУ МБТ в послеоперационном периоде проведено лечение по IV ХРТ в течение 12 мес.

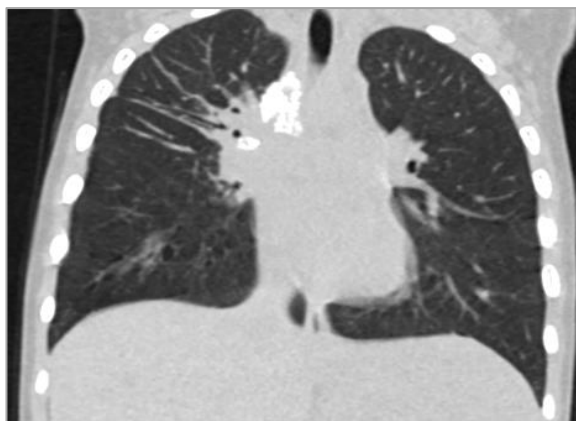


Рисунок 5.5-а



Рисунок 5.5-б

Рисунок 5.5 – КТ пациентки И. к завершению основного курса лечения (корональная проекция, а – легочное окно, б – абдоминальное окно. Крупный конгломерат частично кальцинированных ВГЛУ правой паратрахеальной группы. Незначительное расширение корня правого легкого и мелкий кальцинат в правой бронхопульмональной группе. Фиброателектаз в С3 правого легкого

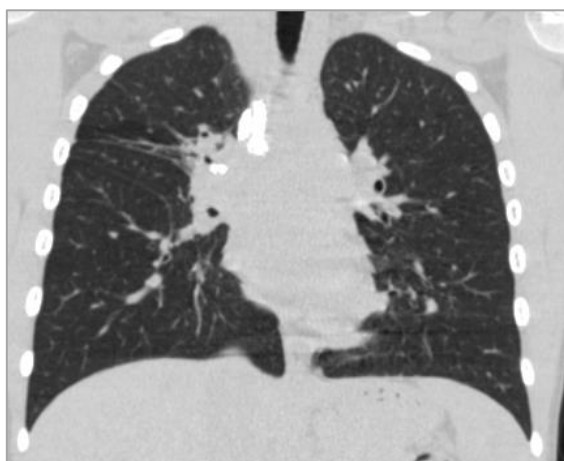


Рисунок 5.5-в



Рисунок 5.5-г

Рисунок 5.5 – КТ пациентки И. к завершению основного курса лечения , корональная проекция (в – легочное окно, г – абдоминальное окно). Крупный конгломерат частично кальцинированных ВГЛУ правой паратрахеальной группы сохраняется без существенной динамики

В данном случае хирургическое лечение было предложено своевременно – в возрасте 4-х лет, когда большой объем остаточных изменений не вызывал сомнений. Дальнейшая выжидательная тактика, связанная с отказом матери, привела к проведению многократных КТ-исследований, а из-за впервые выявленной из операционного материала МЛУ пришлось проводить длительный повторный курс лечения с отрывом ребенка от общеобразовательной школы.

В группе 2 (n=4) хирургическое лечение было проведено до назначения ПТП. У детей отмечались незначительные или умеренно выраженные симптомы интоксикации. Воспалительные изменения в общем анализе крови и бактериовыделение отсутствовали у всех пациентов. Патологические изменения во ВГЛУ на момент выявления по данным КТ-исследования характеризовались как массивные конгломераты частично кальцинированных ВГЛУ. В легочной ткани патологические изменения отсутствовали или были представлены плотными и кальцинированными немногочисленными очагами (3 чел.). Таким образом, противопоказаний к операции не было выявлено. По результатам гистологического исследования операционного материала в 3 случаях имелась минимальная активность специфического воспаления, в 1 случае активность отсутствовала (Рисунок 5.8 на стр.138).

Клинический пример 5.2

Пациент А., 7 лет (2009г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного №936

Поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 24.07.2017

Диагноз: остаточные посттуберкулезные изменения в виде массивного конгломерата кальцинированных ВГЛУ паратрахеальной группы справа, множественных кальцинатов в трахеобронхиальной, паравазальной, бронхопульмональной группах справа, бифуркационной группе, мелких кальцинированных очагов в С₄ правого и С₅ левого легкого, МБТ (–).

С рождения состоял на учете в противотуберкулезном диспансере по контакту с больными туберкулезом родителями. Неоднократно обследовался методом рентгенографии и получал превентивную химиотерапию в условиях санатория двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид и пиразинамид). В октябре 2014г. (в возрасте 5 лет) на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки впервые выявлены множественные кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах. Данные изменения расценены как остаточные после спонтанно излеченного туберкулеза, в связи с чем основной курс лечения не проводился. КТ ОГК впервые проведена в марте 2015г., затем в феврале 2017г., рентгенологическая картина стабильная. Направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса об оперативном лечении. На КТ ОГК от 08.06.2017 определяется массивный конгломерат частично кальцинированных ВГЛУ паратрахеальной группы справа, неправильной формы размерами до 30x21x13 мм, множественные кальцинаты в трахеобронхиальной, паравазальной, бронхопульмональной группах справа, бифуркационной группы размерами до 7 мм. В легочной ткани мелкие кальцинированные очаги в С₄ правого и С₅ левого легкого (Рисунок 5.6). В общем анализе крови патологических

изменений не выявлено. При поступлении в отделение жалоб не предъявляет. Симптомы интоксикации выражены умеренно: физическое развитие ниже среднего (10–25 центиль), тургор тканей снижен, сухость и мраморный оттенок кожи, снижен аппетит. Патологических изменений внутренних органов при осмотре не выявлено. В связи с наличием массивного конгломерата кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов со стабильной рентгенологической картиной на протяжении 2 лет, отсутствием воспалительных изменений в периферической крови было принято решение о проведении оперативного вмешательства до начала химиотерапии. 31.07.2017 проведена операция: ВАТС-справа, удаление паратрахеальных внутригрудных лимфатических узлов. В процессе операции удалено около 10 мл казеозных масс, содержащих кальцинаты. Системой «Синтол» по выявлению мутаций в геноме определена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину. Посев на жидкую питательную среду в системе BACTEC MGIT 960 роста не дал. В послеоперационном периоде проведено лечение по IV режиму химиотерапии. Полный регресс симптомов интоксикации был достигнут к 7 мес. после операции. Через 5 лет рецидива туберкулеза не выявлено.



Рисунок 5.6 – КТ ОГК пациента А., 7 лет при поступлении (корональная проекция, мягкотканое окно): массивный конгломерат кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размерами 30х21х13 мм

В группе 3 (n=9) операция проведена через 2–3 мес. от начала химиотерапии. У этих детей на момент поступления в ФГБНУ «ЦНИИТ» на КТ определялись массивные конгломераты частично кальцинированных ВГЛУ. В легочной ткани патологические изменения отсутствовали или были представлены плотными и кальцинированными немногочисленными очагами. Бактериовыделение у всех детей отсутствовало. Симптомы интоксикации были

незначительными или умеренно выраженными. В общем анализе крови определялись воспалительные изменения: повышение уровня лейкоцитов (максимально – до $11,2 \times 10^9$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 25–32 мм/ч, что свидетельствовало об активности туберкулезного воспаления и требовало проведения противотуберкулезной терапии. В процессе лечения указанные воспалительные изменения у всех пациентов регрессировали через 2 мес., и дети были прооперированы. При гистологическом исследовании активность туберкулезного воспаления отсутствовала у 3 чел., была минимальной – у 5 чел. В 1 случае выявлены признаки реактивации (Рисунок 5.8. на стр. 138).

Группу 4 (n=26) составили пациенты, которые были направлены на операцию через 6–14 мес. от начала ХТ, т. е. к завершению основного курса лечения. Средний срок от начала лечения до операции составил 8,2 мес. Эта группа пациентов была разнородной по КТ-проявлениям. У 12 чел. имелись крупные ВГЛУ с выраженной кальцинацией. Клинически определялись незначительно выраженные симптомы интоксикации и/или минимальные лабораторные признаки воспаления. Бактериовыделение отсутствовало. Эти пациенты могли бы быть направлены на хирургическое лечение раньше (через 2–3 мес. от начала лечения). У другой части пациентов (14 чел.) имелись объективные предпосылки к проведению оперативного лечения в поздние сроки. Так, у 8 чел. кальцинация во ВГЛУ отсутствовала или определялись единичные мелкие включения кальция, что изначально позволяло рассчитывать на эффект от консервативной терапии. Кроме массивных конгломератов ВГЛУ имелся активный туберкулез легких (первичный аффект в фазе инфильтрации или распада, бронхогенные очаги диссеминации). В 3 случаях был выявлен активный туберкулез бронхов. К 6–9 мес. отмечено его заживление (1 случай) или персистенция бронхонодулярного свища (2 случая). В 3 случаях наряду с ТБ ВГЛУ имел место активный туберкулез периферических лимфатических узлов, который также требовал хирургического лечения. У 1 ребенка одновременно с ТВГЛУ была выявлена ВИЧ-инфекция, и до проведения

операции необходимо было достигнуть снижения вирусной нагрузки, восстановления уровня CD₄ и подавления популяции МБТ. В перечисленных случаях срок оперативного лечения определялся индивидуально по достижении стабилизации легочного или внелегочного процесса, эндоскопического излечения туберкулеза бронхов или подтверждения персистенции бронхонодулярного свища, которые определялись по данным компьютерной томографии и бронхоскопии, выполненных через 6, 9, 12 мес. от начала противотуберкулезной терапии (Клинический пример 5.3). Результаты гистологического исследования в группе 4 показали отсутствие активности в 4 случаях (15,4%), минимальную активность – в 12 случаях (46,2%), умеренную – у 10 пациентов (38,4 %), Рисунок 5.8 на стр. 138.

Клинический пример 5.3

Пациент Н., 2-х лет (2015г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного № 161

Поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 31.01.2018

Диагноз: первичный туберкулезный комплекс С₄ правого легкого в фазе инфильтрации с поражением внутригрудных лимфатических узлов бифуркационной и паратрахеальной группы справа в фазе инфильтрации и частичной кальцинации, осложненный туберкулезом бронха В₅ справа, МБТ (-).

Ребенок не вакцинирован против туберкулеза. Имеется контакт с больным туберкулезом соседом по коммунальной квартире (диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, МБТ (+), пре-ШЛУ МБТ). На момент выявления заболевания ребенок находился в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Реакция на пробу с АТР положительная – 15 мм папула. На КТ от 08.02.2018г. определяются массивные конгломераты лимфатических узлов в паратрахеальной группе справа до 26х18х19мм, в бифуркационной до 18х18х14мм с кальцинацией по капсуле лимфатических узлов (Рисунок 5.7.-а). В С₄ правого легкого визуализируется участок перибронхиальной инфильтрации легочной ткани (Рисунок 5.7-б).

При бронхоскопии в В₅ справа определяется инфильтрация слизистой с бронхонодулярным свищем. При исследовании бронхоальвеолярного смыва методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, при исследовании тест-системой «Синтол» выявлена лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Получал лечение в соответствии с данными о лекарственной устойчивости. Купирование симптомов интоксикации, излечение туберкулеза бронха, достигнуты к 6 мес. лечения. К этому сроку размеры частично кальцинированных ВГЛУ оставались прежними, выросла краевая кальцинация (Рисунок 5.7-в), что свидетельствовало о

нецелесообразности дальнейшего консервативного лечения. Наблюдалось уменьшение в размерах и уплотнение первичного аффекта в С₄ правого легкого с формированием плотного очага (Рисунок. 5.7-г).

Через 6 мес. от начала лечения проведена операция: ВАТС-справа, удаление ВГЛУ паратрахеальной группы справа и бифуркационной группы. По результатам микробиологического исследования операционного материала методом ПЦР подтверждена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960 роста не дал. В послеоперационном периоде ХТ продолжена до 18 мес., достигнуто клиническое излечение. Через 3 года рецидива туберкулеза не выявлено.

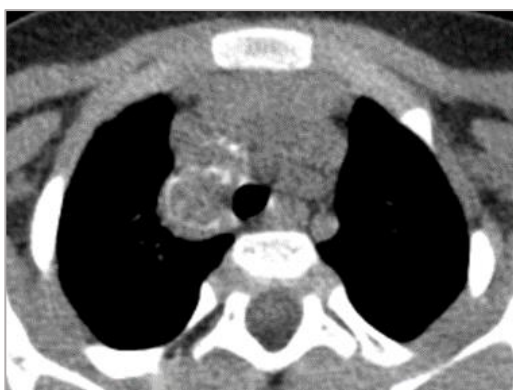


Рисунок 5.7-а

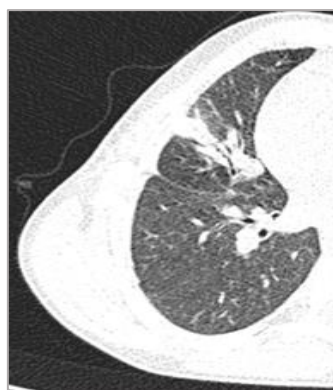


Рисунок 5.7-б

Рисунок 5.7 – КТ ОГК пациента Н., 2-х лет при поступлении (а – аксиальная проекция, мягкотканое окно, б – аксиальная проекция, легочное окно): массивный конгломерат лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размером 26х18х19мм с кальцинацией по капсуле лимфатического узла, первичный аффект С₄ правого легкого



Рисунок 5.7-в



Рисунок 5.7-г

Рисунок 5.7 – КТ ОГК пациента Н., 2-х лет через 6 мес. противотуберкулезной терапии (в – аксиальная проекция, мягкотканое окно, г – аксиальная проекция, легочное окно): массивный конгломерат лимфатических узлов паратрахеальной группы справа размером 26х18х19 мм с кальцинацией по капсуле лимфатического узла, очаг в С₄ правого легкого

По результатам ТЛЧ, выполненных из операционного материала, у 21 пациента (33,3%) режим химиотерапии был изменен в связи с получением новых данных о лекарственной устойчивости, в т.ч. у 13 чел. (21,3%) впервые выявлена МЛУ или пре-ШЛУ МБТ. В послеоперационном периоде противотуберкулезная терапия во всех группах проводилась в соответствии со спектром сохраненной лекарственной чувствительности МБТ. Прогрессирования туберкулеза в послеоперационном периоде не отмечалось ни у одного пациента. Во всех случаях впоследствии достигнуто клиническое излечение.

Таким образом, при наличии сформированных крупных кальцинатов ВГЛУ как у пациентов, направленных на хирургическое лечение в отдаленные сроки, так и у впервые выявленных, прооперированных на различных сроках лечения, гистологически выявлялась различная степень активности туберкулезного воспаления (Рисунок 5.8).

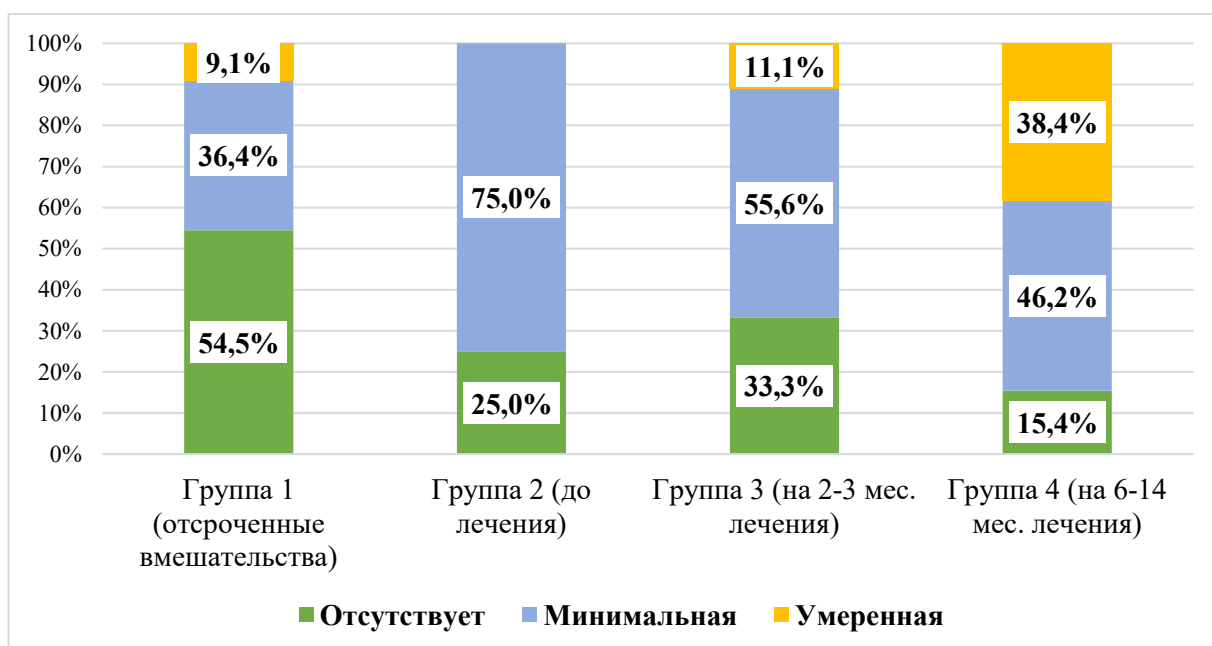


Рисунок 5.8 – Степень активности туберкулезного воспаления по результатам исследования гистологического материала у пациентов групп 1, 2, 3, 4 (%)

Результаты КТ в случае отсутствия признаков прогрессирования (увеличение размеров ВГЛУ, появление новых очагов) не позволяло судить о степени активности. При этом в большинстве случаев активность

гистологически определялась как минимальная или умеренная и не приводила к осложненному течению послеоперационного периода в условиях адекватной ХТ. При отсутствии лабораторных признаков воспаления проведение хирургического вмешательства без предварительной химиотерапии имело преимущества благодаря раннему определению ЛУ МБТ и не сопровождалось прогрессированием ТБ в послеоперационном периоде. Наличие лабораторных признаков воспаления требовало предоперационной ХТ в течение 2–3 мес. для подавления микробной популяции. При наличии «туморозного» бронхоаденита без выраженной кальцинации срок ХТ в дооперационном периоде определялся моментом прекращения рассасывания и нарастания кальцинации, когда рассчитывать на успех консервативной терапии уже не приходилось, а в случае активного ТБ легких или бронхов – стабилизацией легочного процесса или заживления туберкулеза бронха. Персистенция бронхиального свища является абсолютным показанием для удаления ВГЛУ, т. к. препятствует излечению заболевания, являясь причиной возобновления бактериовыделения. Срок операции при наличии активного туберкулеза ВГЛУ (наличие массивных конгломератов без кальцинации), активного туберкулеза легких или бронхов определялся индивидуально с учетом предела возможностей консервативной терапии. Отсроченное направление на хирургическое лечение было необходимым у детей раннего возраста в связи с возможностью пролонгированной выраженной положительной динамики. Однако после стабилизации рентгенологической картины длительное наблюдение в III группе диспансерного учета было нецелесообразным, так как в ряде случаев сохранялась активность ТБ воспаления или даже отмечалось прогрессирование, а в случае выявления после оперативного вмешательства ранее неизвестной МЛУ приходилось начинать длительное лечение по IV РХТ. С практической точки зрения в таких случаях оперативное вмешательство может быть проведено по мере стабилизации рентгенологической картины, обычно в возрасте не ранее 3–4 лет и желательно не позже 6 лет в связи с достаточным сроком для

стабилизации процесса, предстоящим ростом легкого и возможностью завершить наблюдение в I группе диспансерного учета до поступления в школу.

На основании проведенных обследований как на момент установления диагноза, так и в процессе проведения химиотерапии и после хирургического лечения были сформированы критерии выбора оптимального срока оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей: до начала противотуберкулезной терапии, на ранних сроках противотуберкулезной терапии (через 2 месяца), на поздних сроках противотуберкулезной терапии (через 6, 9, 12 месяцев), (Патент на изобретение №2776772 «Способ определения сроков оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей» от 26.07.2022).

Оперативное лечение у пациентов с массивными конгломератами ВГЛУ до начала противотуберкулезной терапии целесообразно проводить при отсутствии активного туберкулеза легких или бронхов и отсутствии воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови.

Оперативное лечение через 2 месяца противотуберкулезной терапии возможно проводить при отсутствии активного туберкулеза легких или бронхов и при регрессии воспалительных изменений в общеклиническом анализе крови через 2 мес. химиотерапии.

Оперативное лечение в более поздние сроки (через 6, 9, 12 месяцев противотуберкулезной терапии) показано при наличии активного ТБ ВГЛУ с исходно неясным объемом остаточных изменений, активного туберкулеза легких или бронхов на момент выявления заболевания. Конкретный срок оперативного лечения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов при наличии активного туберкулеза легких или бронхов должен определяться индивидуально по прекращении рассасывания ВГЛУ, достижении стабилизации легочного процесса, эндоскопического излечения туберкулеза бронхов или устранения прочих факторов, являющихся противопоказанием к операции (Рисунок 5.9).

При наличии конгломератов внутригрудных лимфатических узлов с угрозой перфорации оперативное лечение должно проводиться по жизненным показаниям на любом этапе консервативного лечения и независимо от наличия активного туберкулеза другой локализации.

С учетом разработанных критериев было успешно прооперировано в ранние сроки (до начала ХТ или через 2–3 мес.) 13 из 61 пациента (21,3%) с ТБ ВГЛУ. Ретроспективный анализ показал, что еще у 34 чел. (55,7%) оперативное вмешательство могло быть проведено аналогично на ранних сроках лечения.

С точки зрения определения сроков оперативного вмешательства, данные КТ при выявлении заболевания позволяют определить категорию пациентов, которым операция может быть выполнена до начала химиотерапии или в короткие сроки (через 2–3 мес.), а у пациентов с наличием активного туберкулезного процесса в легких или ВГЛУ – определиться с наличием показаний к хирургическому лечению уже в зависимости от формирующихся в исходе остаточных изменений. Проведение только рентгено-томографического исследования в ряде случаев не позволяло сразу полностью оценить объем патологических изменений, что приводило к позднему направлению детей на хирургический этап лечения.

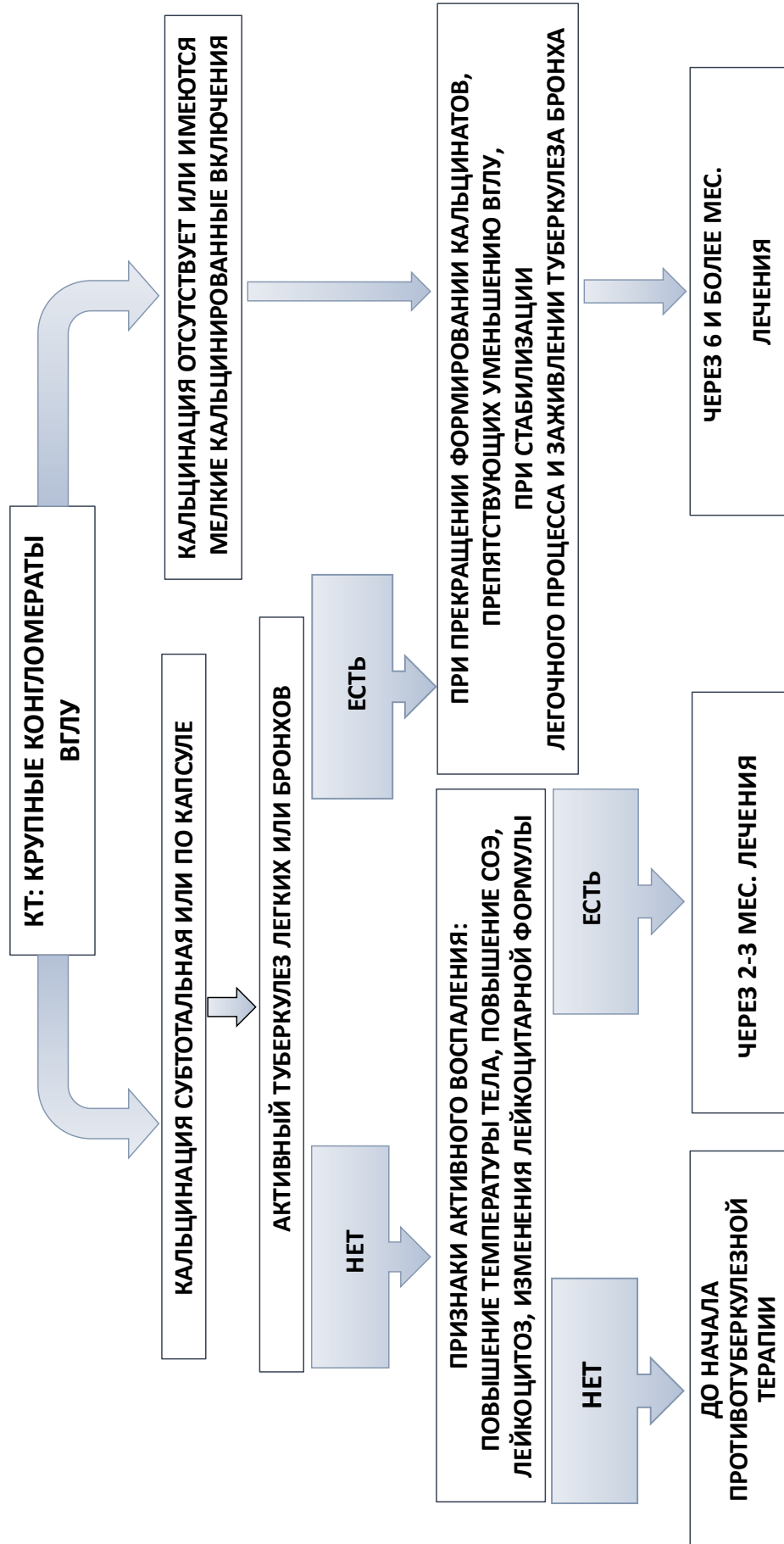


Рисунок 5.9 – Алгоритм выбора срока оперативного лечения при туберкулезе ВГЛУ

Определение сроков оперативного лечения при туберкулезном плеврите

Значимое поражение плевры (как единственная локализация туберкулеза или как локализация, требующая оперативного вмешательства) определялось у 39 чел. из выборки. Более чем в половине случаев заболевание манифестировало остро под маской пневмонии: отмечались повышение температуры тела до фебрильных цифр, кашель, одышка, боль в грудной клетке (22 чел., 56,4%). Эти пациенты были выявлены в общей лечебной сети и поступали в соматические стационары. Однако достаточно часто (17 чел., 43,6%) типичные клинические проявления плеврита отсутствовали, и пациенты выявлялись при профилактических обследованиях по результатам иммунодиагностики или по контакту на стадии осумкования.

С помощью лучевых методов визуализировались различные варианты поражения плевры. Экссудативный плеврит без признаков осумкования определялся в 11 случаях (28,2%). У 4 чел. (10,3%) в плевральной полости одновременно обнаруживались свободная и осумкованная жидкость. Более чем в половине случаев (24 чел., 61,5%) свободная жидкость в плевральной полости отсутствовала. У этих пациентов имела место ультразвуковая и КТ-картина сформированной распространенной эмпиемы плевры (уменьшение объема грудной клетки на стороне поражения, смещение средостения в сторону поражения, утолщение и уплотнение листков плевры, наличие плевральных осумкований, неоднородность плеврального экссудата) или картина осумкованной эмпиемы плевры (16 и 8 чел. соответственно). Данные представлены на Рисунке 5.10.

Также, как и при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов, вопрос об оперативном вмешательстве у пациентов с туберкулезным поражением плевры решался в разные сроки. С целью определения оптимальных сроков хирургического вмешательства и оптимального выбора лучевых методов контроля проанализирована клинико-рентгенологическая динамика заболевания в зависимости от исходных патологических изменений плевры.

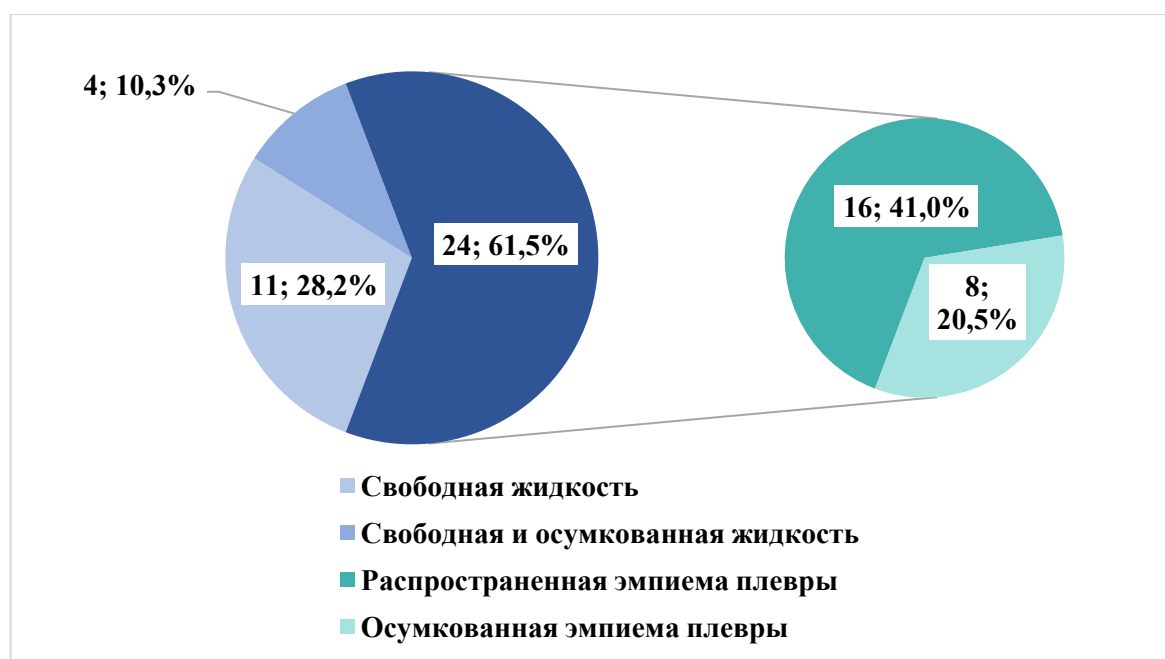


Рисунок 5.10 – Виды патологических изменений в плевральной полости

Пациенты ретроспективно разделены на 3 группы в зависимости от изменений в плевральной полости. Группу 1 (11 чел.) составили пациенты с экссудативным плевритом. В группе 2 (4 чел.) в плевральной полости определялась как свободная, так и осумкованная жидкость. В группе 3 (24 чел.) имелись признаки сформированной распространенной или осумкованной эмпиемы плевры (уменьшение объема грудной клетки на стороне поражения, смещение средостения в сторону поражения, утолщение и уплотнение листков плевры, наличие плевральных осумкований, неоднородность плеврального экссудата).

В группе 1 (n=11) у 5 чел. через 2 месяца химиотерапии была достигнута выраженная положительная динамика в виде купирования симптомов интоксикации, нормализации картины периферической крови, прекращения накопления экссудата в плевральной полости, значительного уменьшения толщины плевральных листков, отсутствия осумкования плевральной жидкости. Показаний для оперативного лечения не было, была продолжена консервативная химиотерапия и во всех случаях достигнуто клиническое излечение. В 6 случаях также отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, но сформировались плевральные осумкования, требующие хирургического

лечения. Из них в 3 случаях операция была проведена через 2 мес. от начала химиотерапии. В 1 случае отмечалась некоторая положительная динамика, и вопрос об операции был отложен до 4 мес. лечения (Клинический пример 4.8). У 2 пациентов кроме плеврита, имел место активный туберкулез легких (инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез), служивший временным противопоказанием к хирургическому вмешательству. Эти пациенты прооперированы после достижения значительной положительной динамики легочного процесса, через 8 и 12 мес. от начала ХТ.

Клинический пример 5.4

Пациентка С., 5 лет (2016 г. рождения)

Поступила в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 20.04.2020

Медицинская карта стационарного больного №525

Диагноз: первичный туберкулезный комплекс С₆ левого легкого, осложненный левосторонним осумкованным плевритом, МБТ (–).

Девочка из асоциальной семьи, но достоверных сведений о контакте с больным туберкулезом не получено. Заболевание выявлено 29.01.2021 при обращении с жалобами на повышение температуры тела до 39,5° С. На 7-й день заболевания направлена на рентгенографию, выявлен левосторонний экссудативный плеврит. Госпитализирована в соматический стационар с диагнозом: левосторонняя полисегментарная пневмония, осложненная экссудативным плевритом. Проводилось лечение антибиотиками широкого спектра действия без эффекта. Заподозрена туберкулезная этиология плеврита. Проба с АТР поставлена 22.02.2021, реакция гиперергическая (16 мм инфильтрат). На КТ ОГК от 18.02.2021 в левом гемитораке на всем протяжении определяется утолщение плевральных листков, большое количество свободной жидкости с частичным осумкованием и компрессия легочной ткани. Корень левого легкого расширен в проекции бронхопульмональных лимфатических узлов, имеет полициклические контуры. В С₆ левого легкого визуализируется округлый участок консолидации с нечеткими контурами диаметром 10мм, частично сливающийся с корнем легкого. Поставлен диагноз: первичный туберкулезный комплекс С₆ левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный левосторонним экссудативным плевритом. Девочка получала лечение с 17.03.2021 в противотуберкулезном диспансере по I режиму химиотерапии, в комбинации изониазид + рифампицин + пиразинамид + амикацин в течение 2-х месяцев. За время лечения достигнута нормализация температуры тела, нормализация самочувствия. В общеклиническом анализе крови сохранялся умеренный лейкоцитоз ($14,3 \times 10^9$). По данным КТ ОГК от 20.04.2021 – выраженная положительная динамика в виде полного рассасывания свободной жидкости, уменьшения толщины плевры на протяжении всего левого гемиторака и уменьшения размера плевральных

осумкований. Девочка переведена в ФГБНУ «ЦНИИТ» для продолжения лечения. Учитывая выраженную положительную динамику, продолжено лечение по I режиму химиотерапии до 3-х месяцев. При контрольном КТ-исследовании от 17.05.2021 отмечается дальнейшее уменьшение толщины плевры на протяжении всего левого гемиторакса с формированием двух осумкований в проекции нижней доли размерами 22х11х25 мм и 13х13х27мм (Рисунок 5.11-а), а также определяется первичный аффект диаметром 10 мм в С₆ слева вблизи расширенного корня легкого, Рисунок 5.11-б.

Принято решение о проведении оперативного вмешательства, учитывая формирование осумкованной эмпиемы плевры. Проведена VATS-плеврэктомия слева. При ревизии плевральная полость тотально заращена, определяются осумкования плевры по заднекостальной и костодиафрагмальной поверхности, заполненные неуплотненным казеозом. Течение послеоперационного периода неосложненное. Гистологическое исследование операционного материала: париетальная плевра утолщена за счет фиброза, с участками разновозрастной грануляционной ткани. В грануляционной ткани имеются эпителиоидноклеточные гранулемы (Рисунок 5.11-в). В участках фиброза – очаги лейкоцитарной инфильтрации.



Рисунок 5.11-а



Рисунок 5.11-б

Рисунок 5.11-а — КТ ОГК ребенка С., 5 лет от 17.05.2021. Легочное окно, аксиальная проекция. Ограниченные плевральные осумкования, сформировавшиеся после рассасывания свободной жидкости к 2 мес. от начала противотуберкулезной терапии

Рисунок 5.11-б. — КТ ОГК ребенка С., 5 лет от 17.05.2021. Легочное окно, аксиальная проекция. Первичный туберкулезный комплекс: корень левого легкого расширен в зоне бронхопульмональных лимфатических узлов. В С₆ определяется округлый участок консолидации диаметром 10мм (первичный аффект)

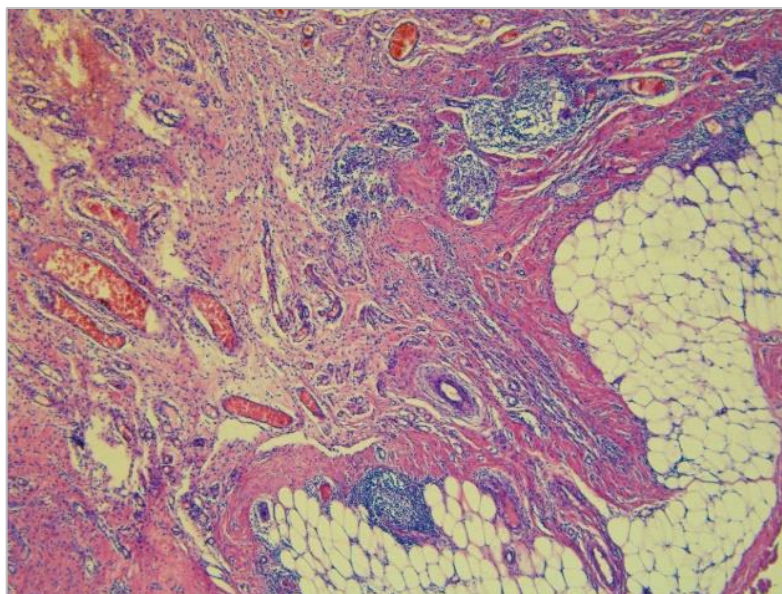


Рисунок 5.11-в — Гистологический препарат пациентки С., 5 лет. Окраска гематоксилином и эозином, х50. Туберкулезный плеврит, фрагмент листка утолщенной париетальной плевры. Эпителиоидноклеточные гранулемы в составе грануляционной ткани

При молекулярно-генетическом исследовании операционного материала тест-системой «Синтол» выявлена ЛУ МБТ к изониазиду. Чувствительность к рифампицину и фторхинолонам сохранена. В послеоперационном периоде в связи с полученными данными о лекарственной устойчивости получала лечение по II режиму химиотерапии в комбинации: левофлоксацин + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + протионамид в возрастных дозировках в течение 3 мес., далее в комбинации левофлоксацин + рифампицин + пиразинамид + этамбутол в течение 6 мес. Общий срок лечения в послеоперационном периоде составил 9 мес. Полный регресс симптомов интоксикации достигнут к 4 мес. после операции. Девочка выросла на 4 см, прибавила в весе 1,9 кг. По данным КТ в динамике отмечено значительное рассасывание послеоперационных плевральных наслоений, уменьшение ширины корня правого легкого, дальнейшее рассасывание и уплотнение первичного аффекта в С6 левого легкого. Курс лечения расценен как эффективный.

В данном случае быстрая положительная динамика в начале лечения позволяла надеяться на успех консервативной терапии. К 2 мес. ХТ и 4 мес. от выявления заболевания несмотря на значительное улучшение рентгенологической картины, было подтверждено формирование ограниченной осумкованной эмпиемы плевры, что требовало хирургического вмешательства.

Группа 2 (n=4). У всех пациентов с сочетанием свободной и осумкованной жидкости к 2-м мес. также была достигнута положительная клинико-лабораторная динамика, а свободная жидкость рассосалась. Плевральные осумкования сохранялись без существенной динамики. Из них 3 чел.

прооперированы в сроки до 3-х мес. лечения. У 1 чел. имелся активный туберкулез ВГЛУ с множественными очагами отсева. Этот пациент прооперирован на 8-м мес. лечения по достижении стабилизации основного процесса.

Группа 3 (n=24). Из пациентов с сформированной ЭП на момент выявления 7 чел. прооперированы до начала противотуберкулезной терапии. Все эти дети были переведены в ФГБНУ «ЦНИИТ» из соматических стационаров после установления туберкулезной этиологии плеврита в сроки от 2 недель до 1,5 мес. До перевода в специализированное учреждение все пациенты получали лечение антибиотиками широкого спектра действия, и им проводилась дезинтоксикационная терапия. На момент поступления в ФГБНУ «ЦНИИТ» у всех отмечались незначительно выраженные симптомы интоксикации (слабость, бледность, снижение тургора тканей). Температура тела была нормальной или с эпизодами повышения не более $37,5^0$ С. Значимое поражение легких или ВГЛУ, которое могло бы послужить противопоказанием к операции, отсутствовало. Таким образом, противопоказаний к оперативному лечению на момент госпитализации у этих пациентов не выявлено (Клинический пример 5.6.).

В 4-х случаях помимо туберкулезной эмпиемы плевры наблюдался доминирующий активный распространенный туберкулезный процесс в легких или других органах (диссеминированный туберкулез легких, инфильтративный туберкулез легких, туберкулез множественных локализаций), определявший тяжесть состояния и представлявший опасность с точки зрения возможного прогрессирования в случае проведения операции на ранних сроках химиотерапии. Эмпиема плевры у этих детей была осумкованной, не оказывала существенного влияния на общее состояние ребенка и была стабильной за все время противотуберкулезной терапии, предшествующей хирургическому вмешательству. Свободная жидкость в плевральной полости стойко отсутствовала. Значительное рассасывание патологических изменений в легких, которое и определяло возможность проведения операции, было достигнуто в

индивидуальные сроки: прооперированы через 6 мес. химиотерапии 2 чел., через 9 мес. – 1 чел., через 12 мес. – 1 чел. (Клинический пример 5.7). Еще 13 чел. были прооперированы в поздние сроки при отсутствии доминирующего туберкулезного процесса другой локализации. У этих пациентов так же, как и в остальных случаях, клиническое улучшение наступало еще при лечении в соматических стационарах или не позднее 2-х мес. от начала ХТ. Пролонгированная дооперационная ХТ не приводила к значимой положительной рентгенологической динамике. Таким образом, ретроспективно можно сказать, что они могли быть прооперированы на несколько месяцев раньше.

Клинический пример 5.5

Пациент 3., 8 лет (2010г. рождения)

Поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 15.05.2019

Медицинская карта стационарного больного № 798

Диагноз: Хроническая туберкулезная эмпиема плевры слева

Из анамнеза известно, что гражданский муж матери болел туберкулезом, МЛУ (изониазид, рифампицин, этионамид, офлоксацин). Со слов матери, контакт разоборчен 3 года назад. Мальчик по поводу контакта не наблюдался. Ребенок заболел остро 29.01.2019: $T 39^{\circ}C$, кашель (диагноз: ОРВИ). Лечился амбулаторно симптоматическими средствами. Состояние улучшилось, посещал школу. С 18.02.2019 состояние вновь ухудшилось: $T 38^{\circ}C$, боль в правой половине грудной клетки. Повторно обратились к педиатру 28.02.2019 с жалобами на боли в грудной клетке. Проведено УЗИ органов грудной клетки, выявлен экссудативный плеврит слева. Ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение соматического стационара по месту жительства. Проводился торакоцентез. Получал антибиотики широкого спектра действия: цефатоксим, амикацин, линкомицин. Отмечалось улучшение самочувствия, нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома. В связи с выраженной облитерацией плевральной полости, наличием участков осумкования 01.03.2019 был консультирован фтизиатром, рекомендован перевод в стационар фтизиатрического профиля. На КТ ОГК от 09.04.2019 левое легкое уменьшено в объеме, средостение смещено влево. Плевра резко утолщена. На протяжении всего левого гемиторакса и по междолевой щели определяются плевральные осумкования различной величины (Рисунок 5.12-а, б).

Инфильтративных изменений в легких не выявлено. В прикорневой зоне левого легкого определяется мелкий кальцинат размером 2 мм. Патологических изменений внутригрудных лимфатических узлов не выявлено. После заочной консультации ребенок госпитализирован в ФГБНУ «ЦНИИТ» (14.05.2019).

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Жалоб не предъявляет. Т36,7° С. Кожные покровы бледные, чистые. Симптомы интоксикации умеренные: бледность кожных покровов, «тени» под глазами, тургор тканей снижен. В легких справа дыхание везикулярное, хрипов нет, слева – дыхание ослаблено на всем протяжении, больше в нижних отделах. Патологических изменений других органов физикально не выявлено. Показатели ОАК в норме. По данным КТ ОГК от 17.05.2019 рентгенологическая картина без динамики.



Рисунок 5.12-а



Рисунок 5.12-б

Рисунок 5.12-а,б – КТ ОГК пациента З., 8 лет от 09.04.2019. (при выявлении заболевания). Легочное окно, аксиальная проекция. Признаки хронической распространенной эмпиемы плевры слева: объем левой половины грудной клетки уменьшен, средостение смещено влево. Множественные плевральные осумкования в проекции верхней и нижней доли

Учитывая наличие сформированной туберкулезной эмпиемы плевры, которая определяла клиническую картину, принято решение о проведении оперативного вмешательства без предварительной противотуберкулезной терапии. 20.05.2019 проведена VATC слева тотальная плеврэктомия с декортикацией легкого. Плевральная полость тотально заращена. Легкое выделено из спаек тупым и острым путем в экстраплевральном и экстрафасциальном слоях. Плевральные листки утолщены до 5 см с вкраплениями очагов казеозного некроза. Выполнена тотальная плеврэктомия и декортикация легкого. Кровопотеря составила 620 мл, проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы в объеме 300 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании операционного материала париетальная плевра утолщена за счет склероза, с разными по размеру, возрасту и плотности очагами инкапсулированного казеозного некроза (Рисунок 5.12-в) и гранулемами эпителиоидно-клеточного состава (Рисунок 5.12-г). Последние лежат рассеянно и образуют скопления с

казеификацией и без нее. При окраске по Цилю-Нильсену в очагах казеозного некроза обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы.

По данным ПЦР-исследования операционного материала определена лекарственная чувствительность к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам. В последующем в системе ВАСТЕС MGIT 960 выявлен рост МБТ, подтверждена лекарственная чувствительность к препаратам основного ряда. После получения данных ПЦР-исследования получал лечение по I РХТ в течение 12 месяцев. Купирование симптомов интоксикации, стабилизация рентгенологической картины достигнуты к 6 мес. Основной курс лечения расценен как эффективный. Через 1 год после завершения основного курса лечения рецидива туберкулеза не выявлено.

В данном примере у ребенка уже при выявлении заболевания при рентгенологическом исследовании имелись признаки распространенной хронической эмпиемы плевры (значительное утолщение листков плевры на всем протяжении с множественными осумкованиями, уменьшение объема гемиторакса, смещение средостения в сторону патологического процесса за счет спаек), поэтому ожидать эффекта от консервативной терапии не приходилось. Необратимость изменений в плевре подтвердили результаты гистологического исследования (склероз, липоматоз и ангиоматоз плевры). Отложенное оперативное вмешательство было бы еще более травматичным. Своевременное проведение хирургического лечения и определение лекарственной чувствительности МБТ непосредственно у ребенка в первые дни после операции позволило избежать неоправданного длительного лечения по IV режиму химиотерапии в дооперационном периоде.

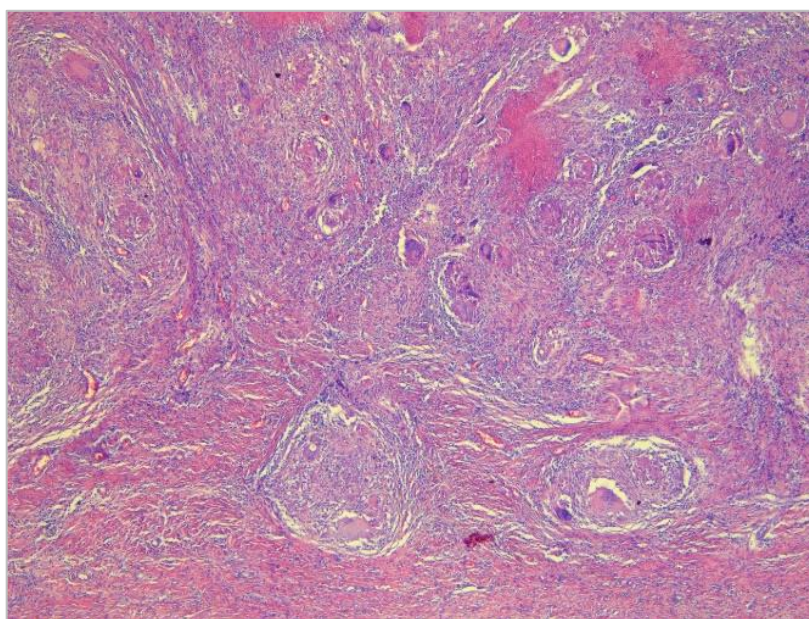


Рисунок 5.12-в — Гистологический препарат пациента 3,8 лет. Окраска гематоксилином и эозином, х50. Туберкулезный плеврит, фрагмент утолщенного листка париетальной плевры. Инкапсулированные очаги казеозного некроза

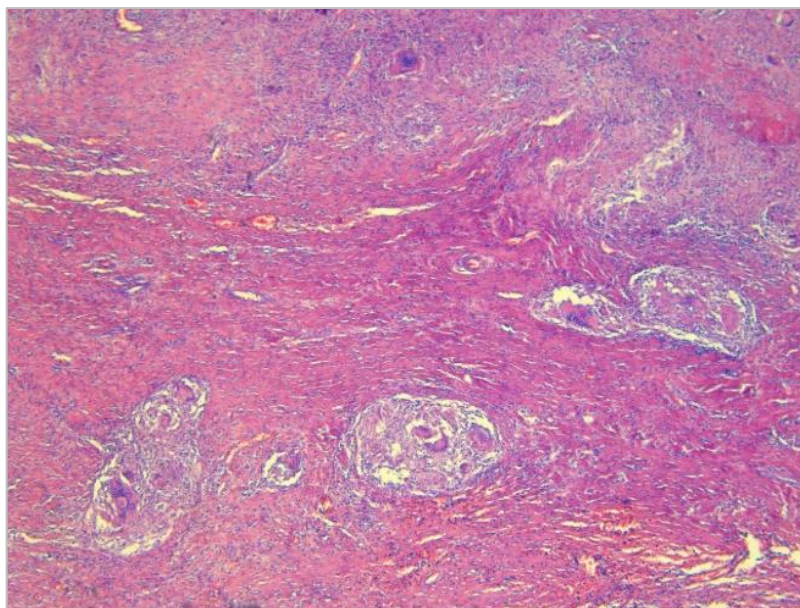


Рисунок 5.12-г – Гистологический препарат пациента З., 8 лет. Окраска гематоксилином и эозином, х50. Эпителиоидноклеточные гранулемы с казеификацией и без в составе фиброзной ткани

Клинический пример 5.6

Пациент С., 11 лет (2008 г. рождения)

Поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 05.09.2019

Медицинская карта стационарного больного № 1399

Диагноз: Диссеминированный туберкулез легких, МБТ(+). Хроническая осумкованная туберкулезная эмпиема плевры слева.

Контакт с больным туберкулезом не установлен. Туберкулез у ребенка выявлен при обращении за медицинской помощью по поводу кашля, снижения аппетита, слабости в течение 2-х недель в октябре 2018г. Амбулаторно получал симптоматическую терапию в течение 2 недель без эффекта. При проведении рентгенограммы органов грудной клетки выявлена диссеминация в легких. Госпитализирован в туберкулезное отделение по месту жительства. На КТ 11.10.2018 в обоих легких, преимущественно в верхних отделах, определяется множество очагов диссеминации мелких, средних и крупных размеров, местами склонных к слиянию. На протяжении нижней доли левого легкого определяется массивное плевральное осумкование с четкими контурами. Свободная жидкость в плевральной полости не определяется (Рисунок 5.13-а). При исследовании промывных вод желудка от 18.10.2018 получен рост МБТ, лекарственная чувствительность к основным противотуберкулезным препаратам сохранена. Получал лечение по I стандартному режиму химиотерапии в течение 9 мес. (с ноября 2018г. по август 2019г.) с положительной динамикой: прекращение бактериовыделения через 1 мес., нормализация гемограммы, уменьшение симптомов интоксикации (в т. ч. прибавка в весе 3 кг) отмечены через 3 месяца. Накопления свободной жидкости за все время лечения не отмечалось. По данным КТ 27.08.2019 (через 9 мес. лечения) отмечена выраженная положительная динамика со стороны

доминирующего легочного процесса: значительное рассасывание очагов диссеминации в легких. Осумкование жидкости в плевральной полости слева сохраняется (Рисунок 5.13-б).

Поступил в ФГБНУ «ЦНИИТ» для оперативного лечения. Проведена VATS-тотальная плеврэктомия слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании париетальная плевра утолщена, фиброзирована, с участками кровоизлияний и разрастаний разновозрастной грануляционной ткани. Видны отдельные эпителиоидноклеточные гранулемы в фазе фибротизации (Рисунок 5.13-в). Определяется несколько крупных очагов казеозного некроза, окруженных эпителиоидноклеточной сливной реакцией (Рисунок 5.13-г).

По данным молекулярно-генетических методов лекарственная чувствительность к основным противотуберкулезным препаратам сохранена, в связи с чем не потребовалось проведения коррекции химиотерапии в послеоперационном периоде. Продолжительность ХТ после операции составила 12 мес. Основной курс лечения расценен как эффективный. Через 2 года после операции рецидива туберкулеза не выявлено.

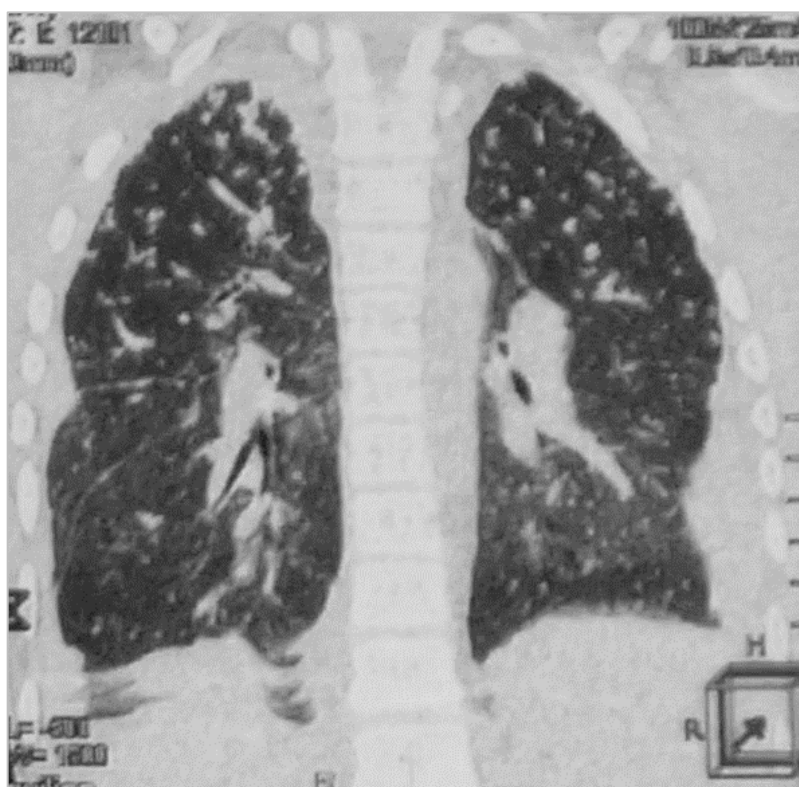


Рисунок 5.13-а – КТ ОГК ребенка С., 11 лет от 11.10.2018 (при выявлении заболевания). Легочное окно, корональная проекция. Множество очагов диссеминации в обоих легких, осумкованная эмпиема плевры слева



Рисунок 5.13-б — КТ ОГК ребенка С., 11 лет от 27.08.2019 (через 9 мес. от начала противотуберкулезной терапии). Легочное окно, корональная проекция. Практически полное рассасывание очагов диссеминации в обоих легких. Плевральное осумкование в левом гемитораксе сохраняется

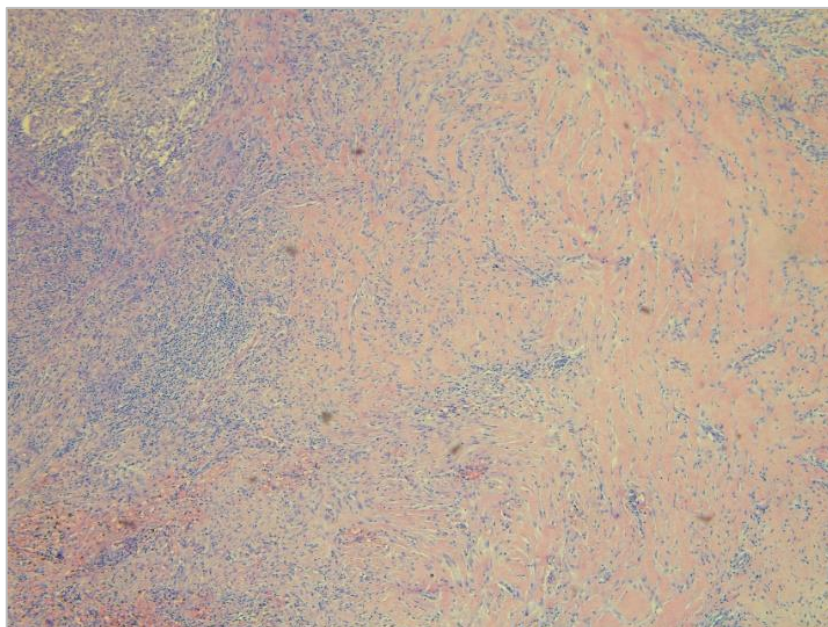


Рисунок 5.13-в — Гистологический препарат пациента С., 11 лет. Окраска гематоксилином и эозином x100. Фрагмент утолщенного листка париетальной плевры. Туберкулезный плеврит. Эпителиоидноклеточные гранулемы в фазе фибротизации

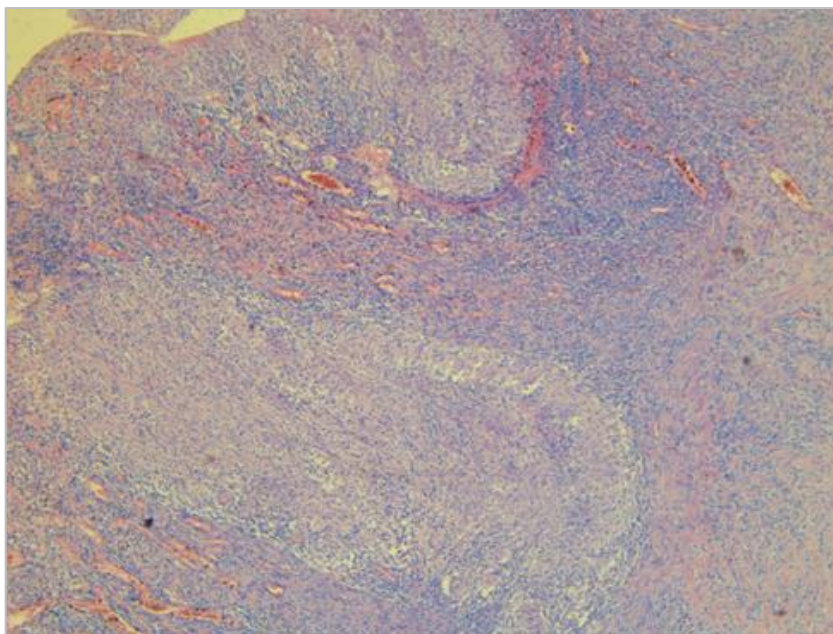


Рисунок 5.13-г — Гистологический препарат пациента С., 11 лет. Окраска гематоксилином и эозином x100. Фрагмент утолщенного листка париетальной плевры. Туберкулезный плеврит. Очаг казеозного некроза, окруженный грануляционной тканью с эпителиоидноклеточными гранулемами

Таким образом, у данного пациента осумкованная эмпиема плевры справа явилась осложнением доминирующего по значимости туберкулезного процесса – диссеминированного туберкулеза легких. Активный распространенный туберкулезный процесс в случае раннего операционного вмешательства мог послужить причиной прогрессирования туберкулеза в послеоперационном периоде. Ограниченная эмпиема не имела признаков прогрессирования. Это позволило провести оперативное вмешательство только после значительного рассасывания очагов диссеминации в легких и достижения стабилизации туберкулезного поражения легких.

Результаты гистологического исследования показали, что независимо от длительности ХТ в дооперационном периоде, в большинстве случаев активность туберкулезного воспаления была умеренной или выраженной. (Рисунок 5.14). Необратимые морфологические изменения плевры, характерные для хронической туберкулезной эмпиемы (фиброз, гиалиноз, кальцинация, ангиоматоз, липоматоз, разновозрастные гранулемы), в различных сочетаниях определялись у 32 чел. (94,1%), у 2 детей (5,9%) имела место картина фибринозно-гнойного плеврита.

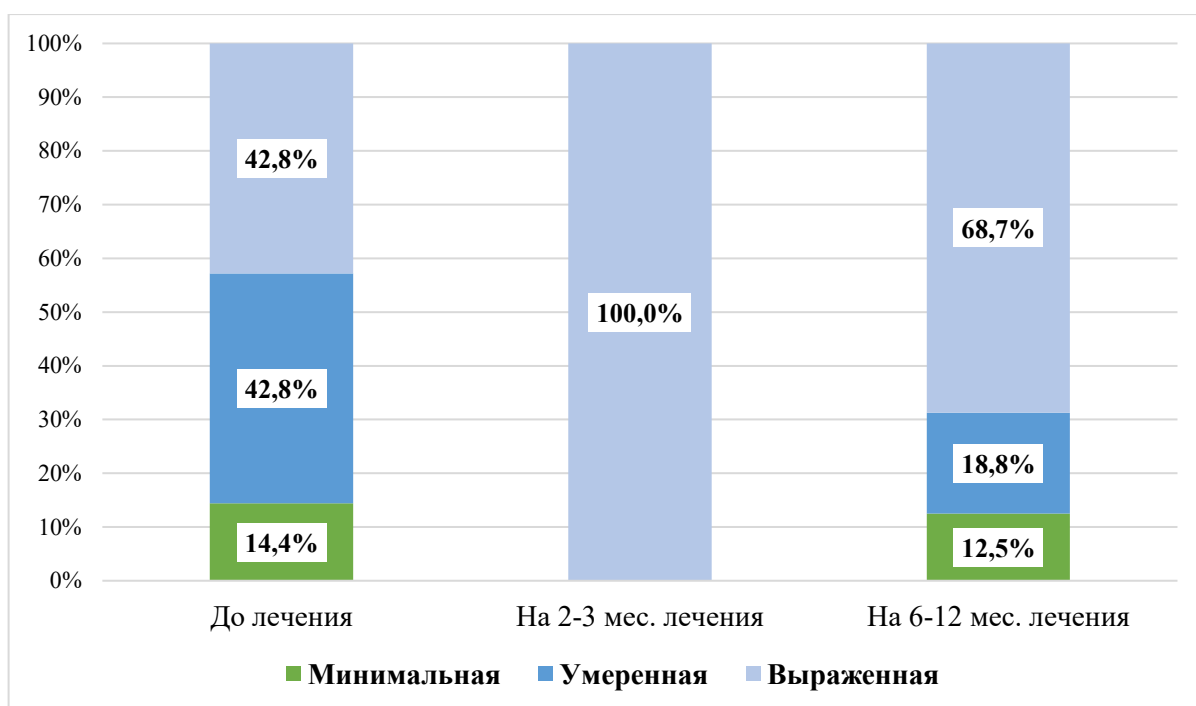


Рисунок 5.14 – Степень активности туберкулезного воспаления у пациентов с туберкулезной эмпиемой плевры, прооперированных в различные сроки (%)

По результатам микробиологического исследования операционного материала у 14 пациентов (41,2%) получены новые данные о ЛУ МБТ, в т. ч. выявлена МЛУ или пре-ШЛУ у 12 пациентов (35,3%).

Таким образом, у пациентов с туберкулезной эмпиемой плевры необходимо проводить хирургическое лечение в ранние сроки, если позволяет клиническое состояние и отсутствует активный туберкулезный процесс другой локализации, доминирующий в клинической картине. В то же время, необходимо убедиться в необратимости патологических изменений, чтобы избежать неоправданного травматичного оперативного вмешательства – плевроэктомии. На основании анализа клинических характеристик, лучевых методов обследования детей с туберкулезным поражением плевры были разработаны критерии, позволившие определить оптимальные сроки проведения оперативного лечения (Патент на изобретение RU 2756371 «Способ определения сроков оперативного лечения туберкулезной эмпиемы плевры» от 29.09.2021). Наличие необратимых морфологических изменений плевры у абсолютного большинства пациентов независимо от срока операции и необходимость

изменения схемы ХТ после получения результатов исследования операционного материала в 41,2% случаев ретроспективно подтвердили целесообразность проведения оперативного лечения до начала противотуберкулезной терапии в том случае, если клинико-рентгенологические данные свидетельствуют о сформировавшейся эмпиеме плевры и отсутствует доминирующее туберкулезное поражение легких. При наличии свободной жидкости есть вероятность практически полного рассасывания плеврита, поэтому при наличии положительной динамики целесообразно проведение противотуберкулезной терапии и повторная оценка показаний к оперативному вмешательству через 2 мес. Если тяжесть клинической картины определялся не эмпиемой плевры, а распространенным туберкулезом легким, срок оперативного вмешательства выбирался индивидуально при стабилизации легочного процесса. На Рисунке 5.15 приведен алгоритм выбора сроков хирургического лечения у пациентов с туберкулезным поражением плевры, разработанный с учетом указанных факторов.

С учетом разработанных критериев на ранних сроках лечения (до начала ХТ или через 2-3 мес.) успешно прооперированы 13 пациентов с ЭП (37,1%) и могли бы быть прооперированы раньше при своевременном направлении еще 13 чел. (37,1%).

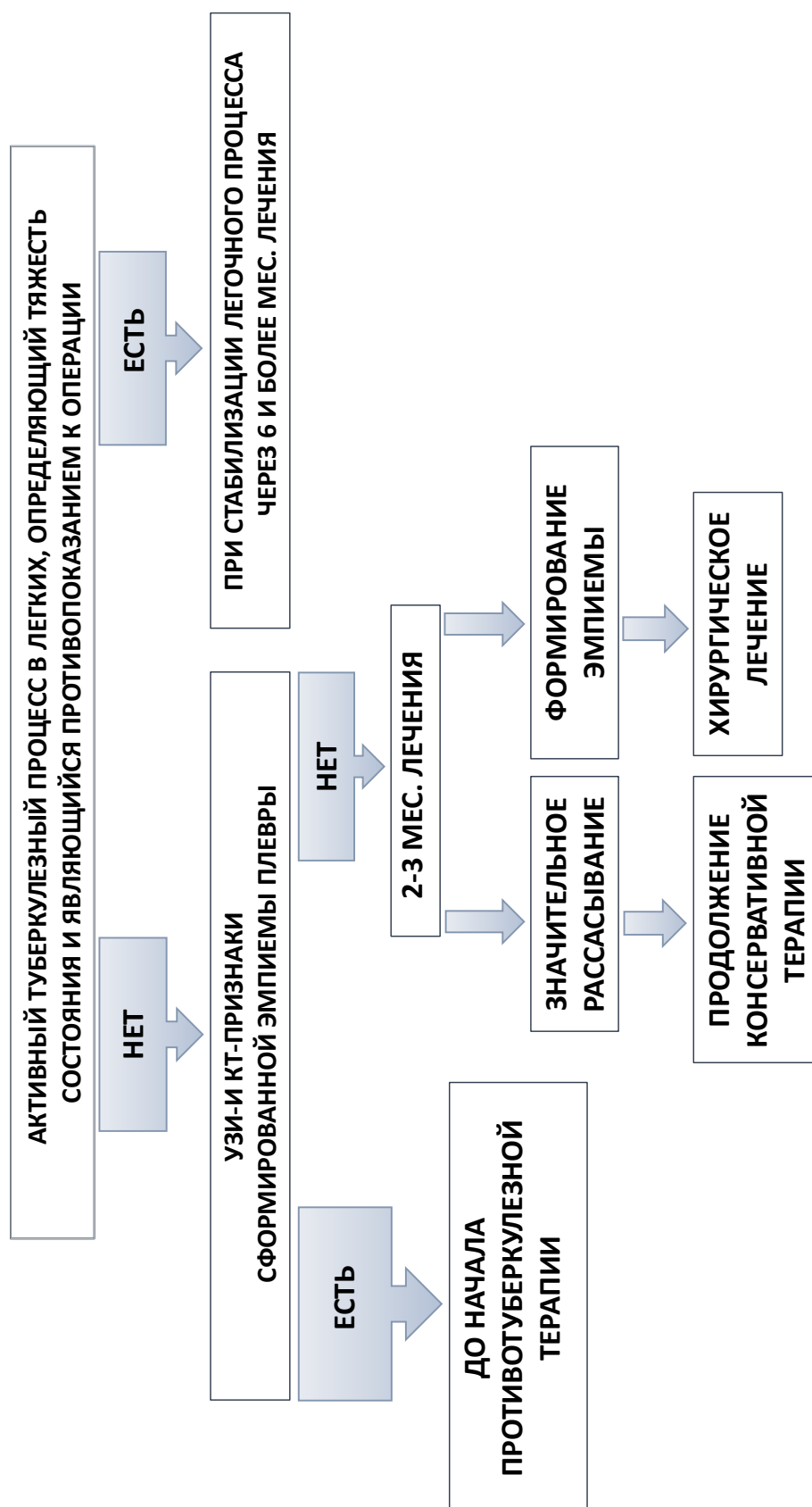


Рисунок 5.15 – Алгоритм выбора срока оперативного лечения при туберкулезном плеврите

Выбор сроков оперативного лечения при туберкулемах

Туберкулемы были удалены у 73 пациентов. Чаще всего (42 чел., 57,6%) они являлись исходом инфильтративного туберкулеза, реже – исходом ПТК (23 чел., 31,5%), в единичных случаях – очагового туберкулеза или диссеминированного ТБ (2 чел., 2,7% и 2 чел., 2,7%). У 4 пациентов (5,5%) установить исходную форму туберкулеза не представлялось возможным. Туберкулемы были единичными у 42 чел. (57,5%), множественными – у 31 чел. (42,5%). У 52 пациентов (71,2%) они были мелкими (1–2 см), у 20 пациентов (27,4%) – средними (2–4 см), у 1 пациентки (1,4%) туберкулема была крупной (более 4 см).

Размеры исходных инфильтратов и первичных аффектов сильно варьировали по протяженности, плотности, степени отграничения. Поэтому формирование туберкулем и, соответственно, направление на операцию происходили в индивидуальные сроки, когда прекращалось значительное рассасывание участков консолидации и очагов в окружающей ткани. До назначения ХТ прооперированы 3 чел. (4,1%). через 2–3 мес. лечения – 13 чел. (17,8%), 6–9 мес. – 29 чел. (39,7%), 10–14 мес. – 28 чел. (38,4%). Проанализирована активность туберкулезного воспаления на разных сроках оперативного лечения. Доля умеренной и выраженной активности по данным гистологического исследования у пациентов с разным сроком дооперационной ХТ не различалась (χ^2 для произвольных таблиц = 0,51, $p > 0,05$), Таблица 5.1.

Далее активность туберкулезного воспаления по результатам гистологического исследования сопоставлена с КТ-характеристиками туберкулем на момент операции: размера, фазы, наличия динамики между двумя последними исследованиями, проведенными с промежутком 2–3 мес. При туберкулемах мелких и средних размеров умеренная или выраженная активность туберкулезного воспаления определялись в 30–45% случаев, $p > 0,05$ (Таблица 5.2).

Таблица 5.1 – Активность туберкулезного воспаления по данным гистологического исследования у пациентов с туберкулемами, прооперированных в разные сроки от начала химиотерапии

Степень активности	Срок хирургического вмешательства			
	до лечения	2–3 мес. лечения	6–9 мес. лечения	10 и более мес. лечения
Отсутствует	1 (33,3%)	–	1 (3,4%)	3 (10,7%)
Минимальная	–	5 (38,5%)	7 (24,1%)	6 (21,4%)
Умеренная	1(33,3%)	3 (23,0%)	9 (31,0%)	12 (42,9%)
Выраженная или реактивация	1(33,4%)	5 (38,5%)	12 (41,4%)	7 (25,0%)
Всего	3 (100%)	13 (100%)	29 (100%)	28 (100%)

Таблица 5.2 – Активность туберкулезного воспаления по данным гистологического исследования при различных размерах туберкулем

Степень активности	Размер туберкулем		
	Мелкие (до 2 см)	Средние (2–4 см)	Большие (более 4 см)
Отсутствует	4 (7,7%)	1 (5,0%)	–
Минимальная	14 (26,9%)	4 (20,0%)	–
Умеренная	17 (32,7%)	6 (30,0%)	1 (100%)
Выраженная или реактивация	17 (32,7%)	9 (45,0%)	–
Всего	52 (100%)	20 (100%)	1 (100%)

Не было также выявлено достоверных различий степени активности туберкулезного воспаления в зависимости от фазы процесса (Таблица 5.3)

Таблица 5.3 – Активность туберкулезного воспаления по данным гистологического исследования при различных фазах туберкулем

Степень активности	Фаза процесса		
	Уплотнение	Уплотнение и кальцинация	Распад
Отсутствует	2 (4,1%)	2 (15,4%)	–
Минимальная	12 (24,5%)	4 (30,8%)	3 (27,3%)
Умеренная	15 (30,6%)	2 (15,4%)	1 (9,1%)
Выраженная или реактивация	20 (40,8%)	5 (38,5%)	7 (63,6%)
Всего	49 (100%)	13 (100%)	11 (100%)

Положительная динамика КТ-картины была представлена уменьшением и ограничением участков консолидации, рассасыванием и уплотнением очагов в окружающей легочной ткани, закрытием полостей распада. Как отрицательную динамику здесь рассматривали слияние очагов, появление или увеличение деструкции в имевшихся участках консолидации, появление перифокальной инфильтрации, хотя эти признаки могут быть и проявлением естественного течения туберкулеза. Нужно отметить, что и положительная, и отрицательная динамика к моменту операции были выражены минимально, т. к. в противоположном случае операция была бы не показана. Достоверных различий активности в зависимости от наличия динамики КТ-картины (Таблица 5.4) не выявлено.

Таким образом, КТ-картина при формировании туберкулем не позволяла судить о гистологической активности туберкулезного процесса. Это иллюстрируют рисунки 5.16-а,б и 5.17-а,б.

Таблица 5.4 – Активность туберкулезного воспаления по данным гистологического исследования в зависимости от наличия динамики КТ-картины к моменту операции

Степень активности	Динамика КТ-картины к моменту операции		
	Отсутствует	Положительная	Отрицательная или разнонаправленная
Отсутствует	3 (12,5%)	1 (2,9%)	—
Минимальная	8 (33,3%)	8 (23,5%)	3 (20,0%)
Умеренная	6 (25,0%)	10 (29,4%)	8 (53,3%)
Выраженная или реактивация	7 (29,2%)	15 (44,2%)	4 (26,7%)
Всего	24 (100%)	34 (100%)	15 (100%)

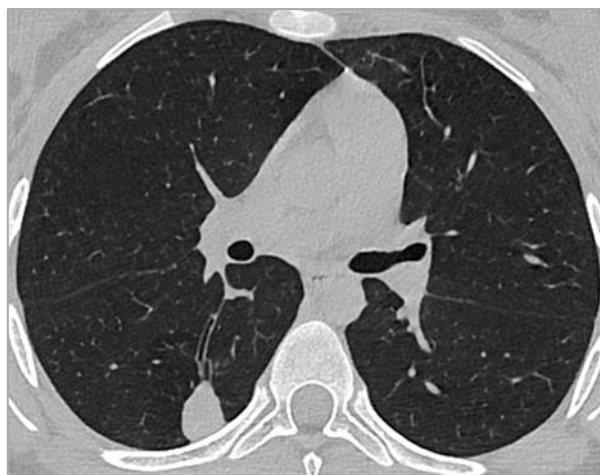


Рисунок 5.16-а



Рисунок 5.16-б

Рисунок 5.16 – КТ пациентки Ф., 12 лет., аксиальная проекция (а – легочное окно, б – абдоминальное окно). Туберкулема, сформировавшаяся к 6 мес. лечения с учетом ЛУ МБТ. Гистологически – туберкулез в стадии заживления.



Рис. 5.17-а

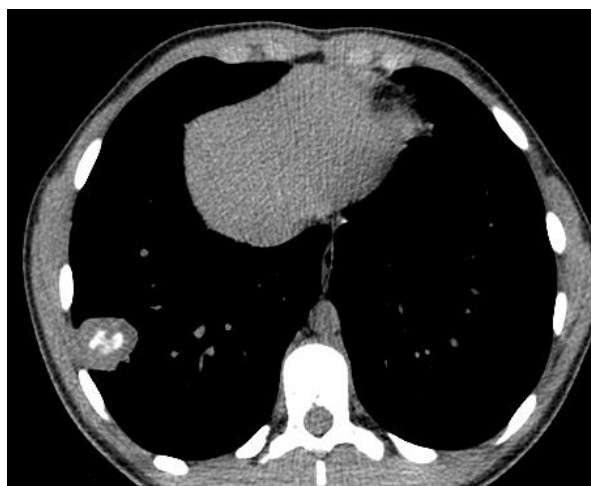


Рис. 5.17-б

Рисунок 5.17 – КТ пациентки С., 15 лет, аксиальная проекция (а – легочное окно, б – абдоминальное окно). Туберкулема, сформировавшаяся к 6 мес. лечения с учетом ЛУ МБТ. Гистологически – туберкулез в стадии прогрессирования.

В связи с этим сроки хирургического вмешательства по поводу туберкулем были индивидуальны и определялись либо ее отграничением (при формировании из инфильтрата смешанного типа), либо рассасыванием перикавитарной инфильтрации и очагов в окружающей ткани (при округлых инфильтратах). Хирургическое вмешательство в ранние сроки (до лечения или после 2–3 мес. лечения) проведено у 16 из 73 пациентов (21,9%).

Выбор сроков хирургического лечения при деструктивном ТБ и фиброателектазах

Более редкими причинами хирургических вмешательств были деструктивный туберкулез у 17 (фиброзно-кавернозный – 14 чел., разрушенное легкое вследствие казеозной пневмонии – 3 чел., кавернозный – 4 чел., цирротический – 1 чел.) и фиброателектазы (у 11 чел.). Исходными клиническими формами при фиброзно-кавернозном туберкулезе была КП (5 случаев), ИТ (4 случая), ДТ (1 случай). У 4 пациентов ФКТ диагностирован при выявлении заболевания. Исходной формой при кавернозном и цирротическом ТБ у 4 чел. был ИТ, у 1 чел. – ПТК. Имели в анамнезе период неэффективного лечения 13 из 22 пациентов (35,3%). Срок хирургического лечения определялся индивидуально по достижении улучшения общего

состояния, улучшения показателей ОАК и достижения максимальной рентгенологической динамики. Для пациентов с уже сформированным ФКТ он составил от 5 до 10 мес., в остальных случаях – от 10 до 22 мес. от момента выявления заболевания и от 10 до 14 мес. с момента начала эффективной химиотерапии.

Фиброателектазы в 10 из 11 случаев формировались в исходе ТБ ВГЛУ или ПТК, осложненного бронхолегочным поражением, у 1 пациентки – в исходе ИТ, осложненного туберкулезом бронха. Поступили в ФГБНУ «ЦНИИТ» со сформированными фиброателектазами 6 чел., в остальных случаях их формирование было завершено к 6–12 мес. лечения, что и определило срок операции.

В целом, оперативное лечение на ранних сроках (до операции или через 2–3 мес. от начала ХТ) проведено у 48 из 208 пациентов (23,1%). По ретроспективной оценке, эта доля могла быть почти в 2 раза выше и составить 95 чел. (45,7%) при своевременном направлении на хирургический этап пациентов с большими остаточными изменениями после перенесенного первичного туберкулеза и сформированной эмпиемой плевры.

5.2. ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

При контроле течения послеоперационного периода оценивали клиническую симптоматику, показатели ОАК, результаты лучевых методов исследования (рентгенография, УЗИ, КТ). В ходе наблюдения необходимо было выявить послеоперационные осложнения, исключить прогрессирование туберкулезного процесса в зоне оперативного вмешательства и оценить динамику оставшихся туберкулезных изменений, не подлежащих удалению. На протяжении 1-го месяца всем пациентам (n=208) проводились обзорная рентгенография и УЗИ грудной полости. Обзорную рентгенографию в 1-е сутки

после операции выполняли в 100% случаев, затем – в зависимости от особенностей течения послеоперационного периода, обычно от 1 до 3 раз. УЗИ выполняли через 10–14 дней после операции, при наличии клинических признаков плеврита – раньше. Объем жидкости далее контролировали с помощью УЗИ. КТ органов грудной клетки в плановом порядке проводилась к 2 мес. после операции, при наличии клинических показаний или неудовлетворительной рентгенологической динамике – раньше. Далее кратность КТ определялась продолжительностью интенсивной фазы и общим сроком лечения, которые были различными. Длительность ХТ в послеоперационном периоде составила 3 мес. у 35 чел. (16,8%), 6 мес. – у 88 чел. (42,3%), 8–9 мес. – 43 чел. (20,7%), 12 мес. – 39 чел. (18,8%), 15–18 мес. – у 3 чел. (1,4%). КТ к 4 мес. проводилась у 84 чел., к 6 – у 113 чел., к 8–9 мес. – 45 чел., к 10–12 мес. – у 20 чел. У пациентов, получавших 2-этапное хирургическое лечение, 2-й этап проводился через 2–6 мес. после 1-й операции.

В первые сутки после операции осложнения выявлены в 2 случаях из 221 операции (0,9%): 1 случай острого респираторного дистресс-синдрома, потребовавшего реанимационных мероприятий, 1 случай внутриплеврального кровотечения, потребовавшего реторакотомии и устранения источника кровотечения. Оба случая имели благоприятный исход и требовали дополнительного контроля методом рентгенографии только в течение недели после операции.

Показатели общеклинического анализа крови (СОЭ, общее число лейкоцитов, лейкоцитарная формула) после большинства операций (169; 76,4%) нормализовались в сроки от 1 до 4 недель после операции, реже (48; 21,7%) – на 2–3 мес. и в единичных случаях (4; 1,8%) сохранялись в течение 6 и более мес. Длительное сохранение воспалительных изменений в ОАК преимущественно объяснялось вовлечением в воспалительный процесс плевральных листков как у пациентов с исходной ЭП, так и с послеоперационным плевритом (37 чел.), реже (у 15 чел.) – активностью оставшихся туберкулезных изменений в тех случаях,

когда оперативное вмешательство проводилось как этапное при активном туберкулезном процессе и не планировалось как радикальное.

В течение 1-го месяца по результатам рентгенографии и УЗИ в большинстве случаев (181 случай, 81,9%) констатировалось благоприятное течение послеоперационного периода. Осложнения отмечались в 15 случаях (6,8%). Из них у 11 (5,0%) пациентов выявлен экссудативный плеврит. Выраженность клинической симптоматики при плеврите зависела от объема жидкости и скорости ее накопления. У 3 (1,4%) пациентов выявлены ателектазы, не дававшие клинической симптоматики. У 1-й пациентки (0,4%) на 3-й неделе после комбинированной резекции легкого возник спонтанный пневмоторакс малого объема, который протекал бессимптомно. Эти осложнения были визуализированы и в дальнейшем контролировались с помощью рентгенографии и УЗИ. В 25 случаях (11,3%) осложнений не диагностировано, однако объем послеоперационных изменений по данным рентгенографии был больше обычного, и в ряде случаев было затруднительно оценить, чем они обусловлены. Результаты рентгенографии и УЗИ на 1-м мес. после операции представлены на Рисунке 5.18.



Рисунок 5.18 – Результаты рентгенографии и УЗИ на 1-м месяце после операции

Для уточнения причины неудовлетворительной рентгенологической динамики в 11 случаях (5,0%) КТ проведена ранее запланированного срока. Подобная клиническая ситуация проиллюстрирована на Рисунке 5.19-а, б, в.

В 14 случаях динамика признана допустимой, и КТ проводилась планово к 2 мес. после операции.



Рисунок 5.19-а

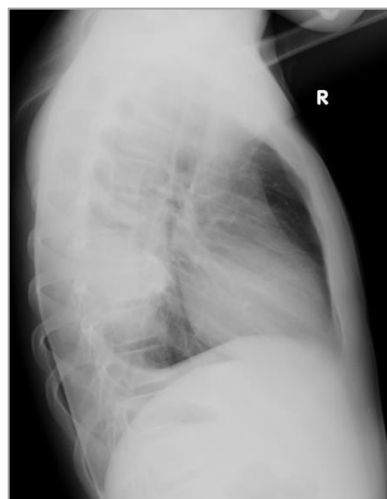


Рисунок 5.19-б

Рисунок 5.19 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (а – в прямой проекции, б – в левой боковой проекции) пациента Г., 12 лет, выполненная на 4-й день после комбинированной резекции правого легкого (анатомическая резекция С₆ и атипичная резекция С₁₀) по поводу фиброателектаза. Ателектаз С₉ левого легкого

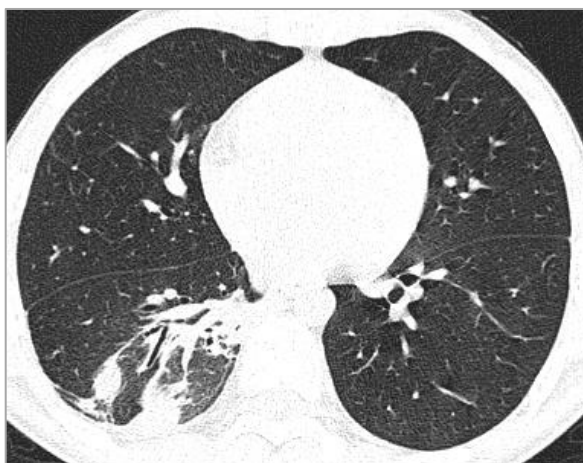


Рисунок 5.19-в – КТ того же пациента (1 мес. после операции). Легочное окно, аксиальная проекция. Ателектатические изменения в С₉, С₁₀ левого легкого. Просвет бронха В₉ сужен. По данным бронхоскопии подтвержден воспалительный стеноз В₉, проводились ингаляции с будесонидом. В дальнейшем – постепенное восстановление просвета бронхов и воздушности в С₉, С₁₀.

К 2 мес. после операции КТ проводилась во всех случаях, за исключением тех, когда была проведена в 1-й месяц после операции (n=210).

Из них в 17 случаях (8,1%) были впервые выявлены послеоперационные изменения, требовавшие присоединения патогенетической терапии или дальнейшего динамического наблюдения. Это были: перибронхиальная инфильтрация в зоне имевшегося ранее пневмосклероза (4 чел.), изменения ребер (5 чел.), инфильтративные изменения в зоне операции (4 чел.), плевральные осумкования (3 чел.), остаточная полость (1 чел.), сочетание инфильтративных, ателектатических изменений и плевральных наслоений (5 чел.).

В 29 случаях (13,8%) при КТ было необходимо оценить послеоперационные патологические изменения, которые требовали повышенного внимания при рентгенографии и УЗИ в течение 1-го месяца после операции. В 6 из 29 случаев КТ дала новую информацию (у 1 чел. выявлены изменения ребра, у 5 чел. большой объем патологических изменений при рентгенографии был обусловлен сочетанием зон инфильтрации, ателектаза и плевральных наслоений), а в 23 случаях КТ-картина расценена как соответствующая виду оперативного вмешательства к данному сроку.

После 164 операций (78,1%) данные всех лучевых методов (рентгенографии, УЗИ и КТ) демонстрировали гладкое течение послеоперационного периода, что подтверждалось результатами КТ: определялись незначительно или умеренно выраженные инфильтративные изменения в зоне операции, локальное утолщение листков плевры до 1см, которые не требовали дополнительных назначений.

Результаты КТ к 2 мес. после операции представлены на Рисунке 5.20.

Выявленные методом КТ патологические изменения имели разные причины и клиническое значение.

Необходимо отметить, что умеренные и выраженные инфильтративно-ателектатические изменения в зоне оперативного вмешательства по данным как рентгенографии, так и КТ у детей младше 7 лет определялись в 22 из 48 случаев

(45,8%), в то время как у более старших пациентов преобладали незначительно выраженные изменения, а умеренные или выраженные встречались только после 23 из 173 вмешательств (13,5%), $\chi^2 = 24,5$, $p < 0,001$. В большинстве случаев они расценивались не как осложнения, а как особенности течения послеоперационного периода, связанные с возрастной склонностью к экссудативным реакциям у детей младшего возраста. В 4 случаях инфильтративно-ателектатические изменения в зоне швов на легком определялись только на КТ, а впоследствии в единичных случаях (у 2 пациентов) отмечено формирование кальцинатов, что указывало на оживление туберкулезного процесса в послеоперационном периоде.



Рисунок 5.20 – Результаты КТ к 2 месяцам после операции

Появление перибронхиальной инфильтрации в зонах пневмосклероза, сформировавшегося в исходе бронхолегочных поражений при туберкулезе, перенесенном в раннем возрасте, было расценено как неспецифическое

воспаление (Рисунок 5.21-а,б). Зоны пневмосклероза в этих случаях занимали до 1 сегмента и не подлежали хирургическому удалению. В таких случаях проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия и бронхолитиками с положительным эффектом.



Рисунок 5.21-а



Рисунок 5.21-б

Рисунок 5.21 – КТ пациента Н., 5 лет., легочное окно, аксиальная проекция (а – до операции удаления ВГЛУ паратрахеальной группы справа, б – через 2 мес. после операции). Перибронхиальное уплотнение легочной ткани в зоне имевшегося ранее пневмосклероза в С₅ правого легкого. Данные изменения не сопровождались клинической симптоматикой.

При сочетанных патологических изменениях легких и плевры данные КТ позволяли оценить вклад каждого компонента в скиалогическую картину и определить необходимые методы патогенетической терапии, при необходимости запланировать бронхоскопию. Такие ситуации преимущественно возникали после операций большого объема – комбинированных резекций, лобэктомий, тотальных плеврэктомий (14 из 56 случаев, 25,0%), а при других видах оперативных вмешательств значительно реже (11 из 165 случаев, 6,7%), $\chi^2=14,0$, $p < 0,001$. Ретроспективно можно сказать, что КТ в подобных ситуациях было более целесообразно проводить, не дожидаясь 2-х месяцев после операции. Это позволяло использовать такие патогенетические средства как глюкокортикостероиды и физиотерапию во время интенсивной фазы ХТ, что важно для профилактики прогрессирования ТБ, а более своевременное

воздействие на инфильтративно-ателектатические изменения и плевральные наслоения приводило к быстрой положительной динамике.

Повторное формирование плевральных осумкований после плеврэктомии произошло у 3 человек, что составило 8,8% из 34 случаев плеврэктомий и 1,4% от общего числа операций. Из них в 2-х случаях при последующем наблюдении продолжалось накопление казеоза, и потребовалась повторная операция (Рисунок 5.22–а, б, в). В 1 случае достигнуто рассасывание осумкования при консервативном лечении.

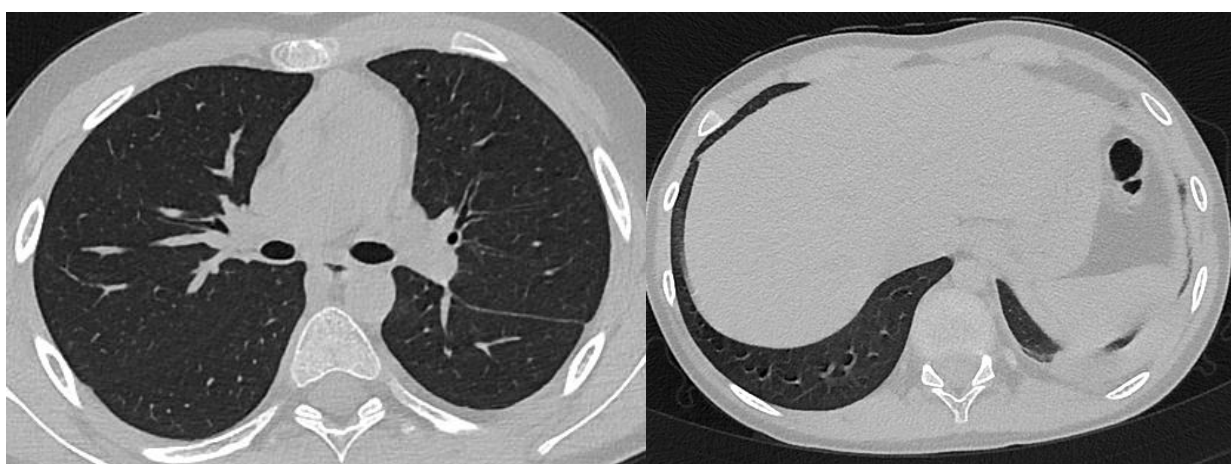


Рис. 5.22-а – КТ пациента О., 11 лет. до операции (30.06.2019г.). Легочное окно, аксиальная проекция. Осумкованная эмпиема плевры в проекции нижней доли левого легкого

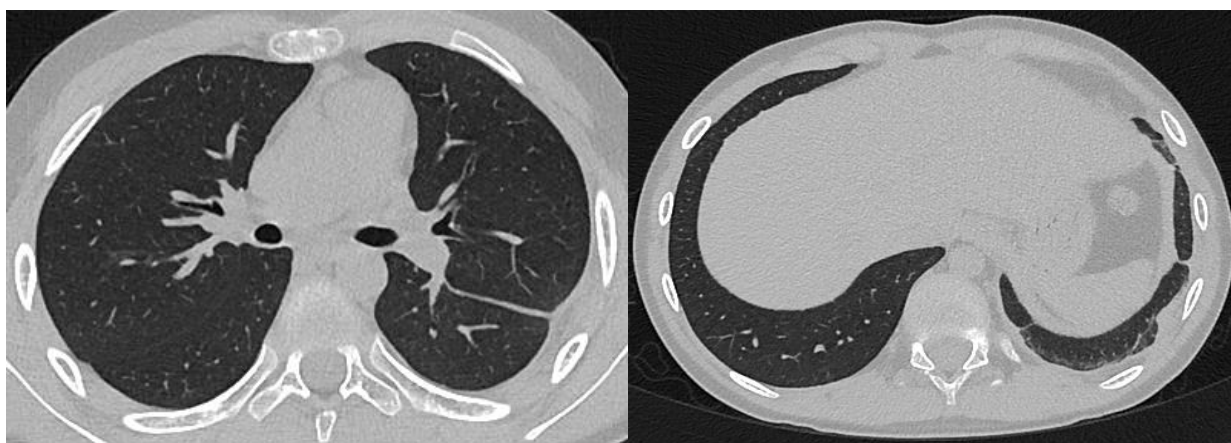


Рисунок 5.22-б – КТ того же пациента через 2 мес. после VATC – частичной плеврэктомии слева. Появилось утолщение плевральных листков на границе C1-2 и C6

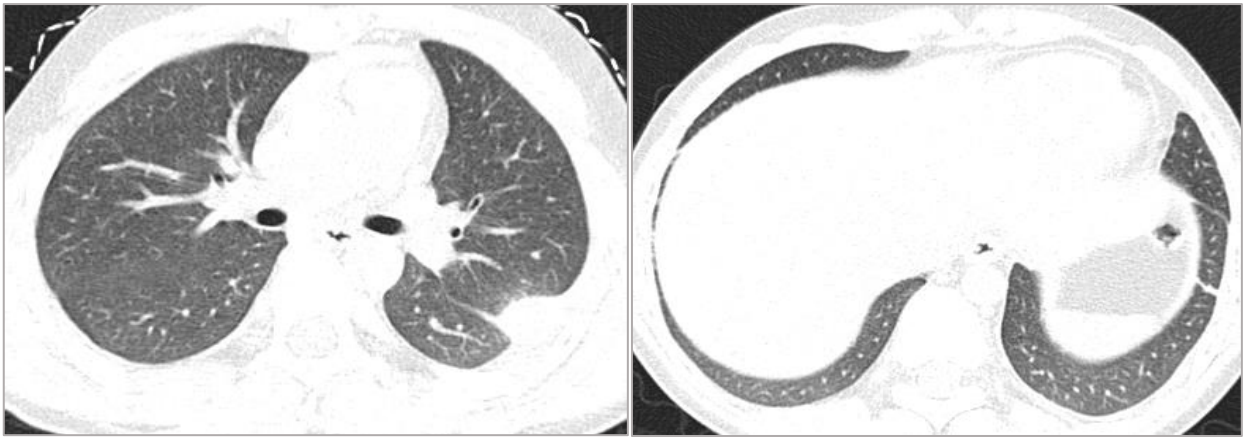


Рисунок 5.22-в – КТ того же пациента через 4 мес. после VATC – частичной плеврэктомии слева. Рассасывание послеоперационных изменений в нижней доле левого легкого. Формирование плеврального осумкования на границе С₁₋₂ и С₆, несмотря на адекватную ХТ. Проведена тотальная плеврэктомия

Патологические изменения ребер в виде периостальной реакции с последующим формированием экзостоза или сращения ребер (у 4 чел.), консолидирующихся переломов (у 2 чел.), выявлялись у пациентов, перенесших плеврэктомию (Рисунок 5.23). Эти изменения объяснялись высокой травматичностью операции при гиалиновой плотности плевры и экстрафасциальном выделении легкого. Эти изменения при рентгенографии не определялись и требовали дальнейшего контроля методом КТ из-за риска присоединения специфического остеомиелита.

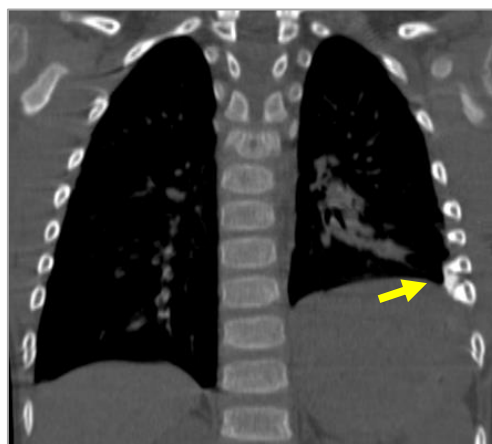


Рисунок 5.23 – КТ пациентки М., 6 лет. Костное окно, корональная проекция. Формирующийся синостоз ребер (4 мес. после тотальной плеврэктомии с экстрафасциальным выделением и декортикацией легкого)

Таким образом, в послеоперационном периоде для выявления осложнений в течение 1-го месяца после операции ультразвуковое исследование и рентгенография в большинстве случаев давали достаточную информацию. КТ позволяла уточнить генез патологических изменений при неудовлетворительной рентгенологической динамике. Ретроспективный анализ также позволил выделить пациентов, которым был необходим КТ-контроль к 2 мес. после операции в плановом порядке независимо от результатов рентгенографии и УЗИ. Это пациенты, перенесшие резекционные операции большого объема или плеврэктомию, дети раннего возраста, пациенты с участками пневмосклероза, не подлежащими хирургическому удалению. Именно у этих категорий пациентов ряд патологических изменений явился «находкой» на КТ к 2 мес. после операции. Кроме этого, КТ необходимо было проводить в тех случаях, когда по результатам посева операционного материала получали новые данные о ЛУ, свидетельствующие о неадекватности проводимой ранее ХТ, что повышало вероятность прогрессирования ТБ в послеоперационном периоде. В нашей выборке такая ситуация имела место у 4 пациентов (в 1 случае выявлено прогрессирование ТБ).

В более поздние сроки после операции по поводу ТБ ВГЛУ или легких у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом не давала дополнительной информации. Исключение составляли пациенты, перенесшие плеврэктомию, т. к. у 3 из 34 чел. (8,8%) к 2 или 4 мес. после операции отмечалось повторное формирование плевральных осумкований, не определявшихся при ультразвуковом исследовании и рентгенографии.

Обобщая результаты, изложенные в главах 4 и 5, мы провели расчет потребности в КТ пациента при благоприятном и неблагоприятном течении туберкулезного процесса (Рисунок 5.24).

Как следует из данной схемы, при своевременном выявлении и благоприятном течении ТБ курс лечения не превышает 6–8 мес., а для решения основных клинических задач во время основного курса лечения достаточно 3-х КТ-исследований (до начала лечения, к 2–3мес. от начала ХТ и к завершению

лечения). По ретроспективной оценке, таких пациентов в нашей выборке было 113 чел. (28,2%).

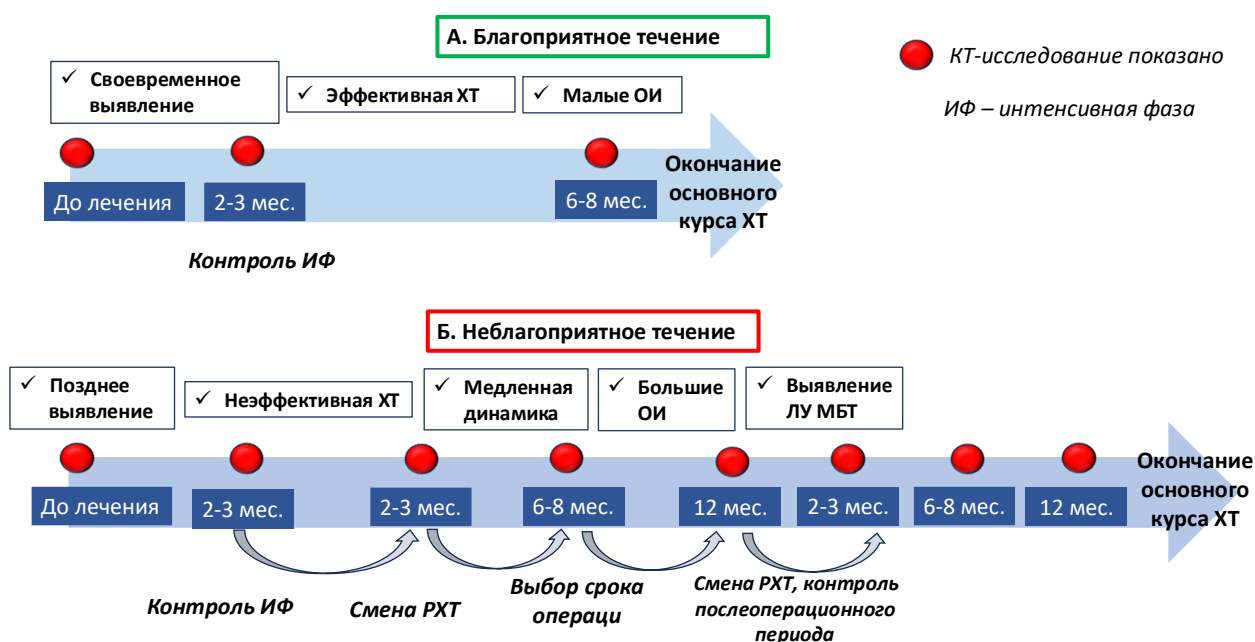


Рисунок 5.24 – Потребность в КТ-исследованиях в процессе основного курса лечения при благоприятном и неблагоприятном течении туберкулеза

При позднем выявлении, неэффективности ХТ, выявлении ЛУ МБТ возникают ситуации, удлинняющие срок лечения и требующие обязательного проведения КТ: контроль эффективности нового режима ХТ, выбор сроков оперативного вмешательства, контроль течения послеоперационного периода. В таких случаях (288 чел., 71,8%) число КТ-исследований определялось индивидуально и в ряде случаев достигало 10–14 за курс, но сокращение кратности КТ-исследований привело бы к потере значимой диагностической информации.

Резюме: Ретроспективный анализ случаев хирургического лечения у 208 пациентов показал, что с учетом необходимости раннего получения данных ТЛЧ плановое хирургическое лечение при наличии показаний необходимо проводить в максимально ранние сроки, если отсутствуют клинико-лабораторные и рентгенологические признаки выраженной активности

туберкулезного процесса. Это позволяет существенно уменьшить срок неэффективной химиотерапии в дооперационном периоде.

Для определения показаний к хирургическому лечению наибольшее значение имело КТ-исследование до начала лечения, позволявшее определиться с показаниями у поздно выявленных пациентов и к 6–8 мес. лечения, позволявшее определить показания по объему остаточных изменений, сформировавшихся на этапе консервативного лечения у пациентов с активным ТБ. Таким образом, отбор пациентов для хирургического лечения в большинстве случаев не требует дополнительных КТ-обследований и согласуется со сроками КТ-контроля при консервативной терапии.

В послеоперационном периоде для выявления осложнений в течение 1-го месяца показано проведение ультразвукового исследования и рентгенографии, которые в большинстве случаев давали достаточную информацию. КТ была необходима на 1–2 мес. после операции при неудовлетворительной клинической или рентгенологической динамике, а также в плановом порядке к 2 мес. после операции у отдельных категорий пациентов:

- перенесшие резекционные операции большого объема или плеврэктомию,
- дети раннего и дошкольного возраста
- имеющие участки пневмосклероза, не подлежащие хирургическому удалению
- пациенты, у которых полученные фенотипическими методами ТЛЧ операционного материала требуют изменения схемы ХТ.

У остальных пациентов при гладком течении послеоперационного периода после 2-х месяцев от момента операции КТ не давала дополнительной информации. В остальные сроки рентгенологический контроль может проводиться методом рентгенографии в сроки, установленные нормативными документами. КТ к завершению основного курса во всех случаях была необходима для адекватной оценки динамики туберкулезного процесса при последующем наблюдении в III группе диспансерного учета.

ГЛАВА 6. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ЧАСТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

6.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПОВТОРНЫМ КТ-ИССЛЕДОВАНИЯМ

Один из способов оптимизации лучевой нагрузки – соблюдение принципа преемственности, передача рентгенологического архива из одного медицинского учреждения в другое, что способствует уменьшению числа необоснованных повторных КТ-исследований. Необходимость точного установления диагноза туберкулеза связана с длительной многокомпонентной этиотропной терапией данного заболевания и с определенными социальными ограничениями для больных активным туберкулезом, которые особенно тяжело воспринимаются пациентами детского и подросткового возраста. В настоящее время КТ является доступным и неинвазивным диагностическим методом, часто проведение контрольного КТ-исследования кажется удачным выбором для повышения качества диагностики. В нашей выборке повторным КТ-исследованиям на этапе диагностики или при госпитализации/перевode в нашу клинику с уже установленным диагнозом туберкулеза подвергался каждый третий пациент (166 из 490 чел., 33,9%). Повторными считали плановые исследования, проведенные раньше, чем предусмотрено при наблюдении в соответствующих диспансерных группах по туберкулезу (ранее 2-х мес. при активном туберкулезе, 6 мес. – при впервые выявленных посттуберкулезных изменениях) или на этапе диагностики. В связи с этим был необходим анализ обоснованности повторных КТ-исследований в разных клинических ситуациях.

Повторные КТ-исследования на этапе диагностики

С целью диагностики КТ в сроки от 10 дней до 6 мес. проводилась повторно у 87 из 490 пациентов (17,8%): у 31 с преимущественным поражением ВГЛУ (туберкулез ВГЛУ, ПТК с преобладанием лимфаденопатии), 53 чел. с преимущественным поражением легких (инфильтративный и очаговый

туберкулез, ПТК с преобладанием легочного компонента, туберкулез ВГЛУ с бронхолегочным поражением), 3 чел. с туберкулезным плевритом. Причины проведения повторных КТ-исследований у пациентов с разной локализацией изменений представлены на Рисунке 6.1.

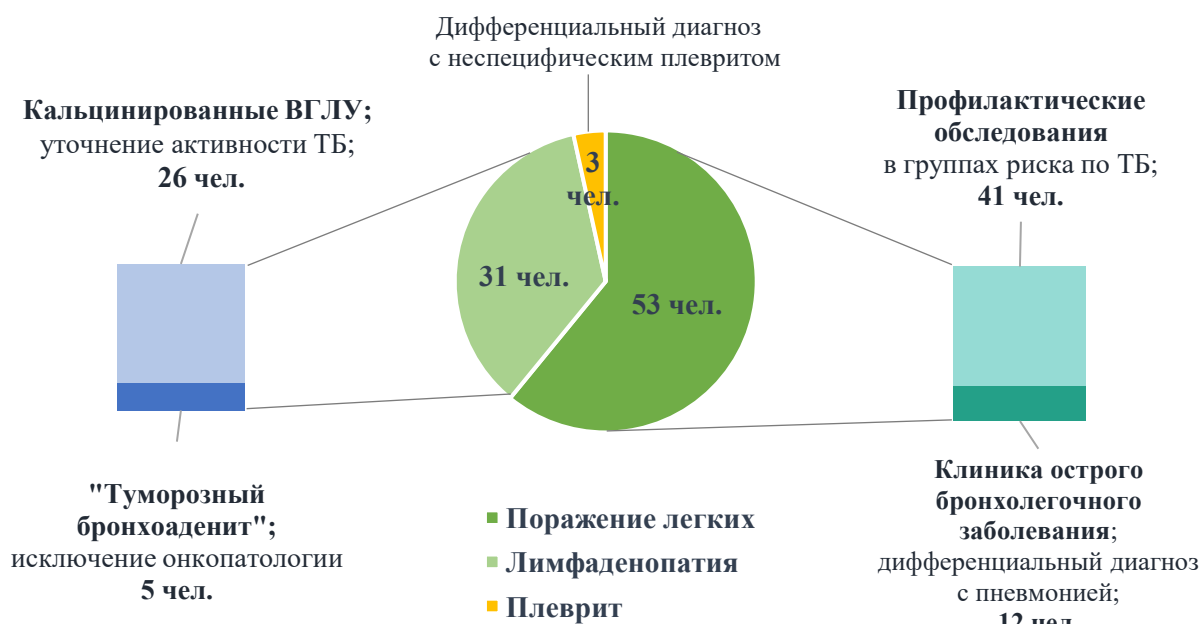


Рисунок 6.1 – Причины проведения повторных КТ-исследований на этапе диагностики

Пациентам с преобладанием лимфаденопатии повторные КТ-исследования были выполнены в 31 случае. У 5 детей (16,1%) определялась выраженная внутригрудная лимфаденопатия (так называемый туморозный бронхоаденит), который требовал дифференциальной диагностики прежде всего с онкологическими заболеваниями. Этим пациентами не позже, чем через 1 мес. проводилась повторная КТ с контрастным усилением, результаты которой в сочетании с другими клиническим данными позволили установить диагноз туберкулеза.

У 26 из 31 чел. (83,9%) с ТВГЛУ и ПТК туберкулезный процесс был выявлен в фазе уплотнения и кальцинации. В данных случаях повторная КТ проводилась через 1–3 мес. для решения вопроса о группе диспансерного учета

(для больных активным туберкулезом или для пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями) или по настоянию родителей, выразивших несогласие с диагнозом туберкулеза. Однако повторное КТ-исследование в этих случаях не давало дополнительной информации, т. к. рентгенологическая картина оставалась стабильной и не позволяла судить об активности туберкулезного процесса. Тактика ведения пациента в таких случаях зависела от клинико-лабораторных данных (наличия симптомов интоксикации, динамики туберкулиновой чувствительности, результатов пробы с АТР, наличия воспалительных изменений в ОАК). Рисунки 6.2, 6.3, 6.4. демонстрируют, что при схожей КТ-картине (наличие мелких кальцинатов ВГЛУ) решение об активности туберкулезного процесса было принято на основании других клинико-лабораторных данных. Эти пациенты нуждались в разной тактике ведения.



Рисунок 6.2 – КТ пациентки С., 2-х лет. Абдоминальное окно, аксиальная проекция. Мелкий кальцинат в проекции бронхопульмональных лимфатических узлов справа. Туберкулезный процесс расценен как активный на основании малого возраста, недостаточного для спонтанного заживления, раннего периода первичной туберкулезной инфекции по данным иммунологических тестов, наличия симптомов интоксикации (бледность и сухость кожи, снижение тургора тканей, периферическая микрополиаденопатия, замедленная прибавка массы тела)

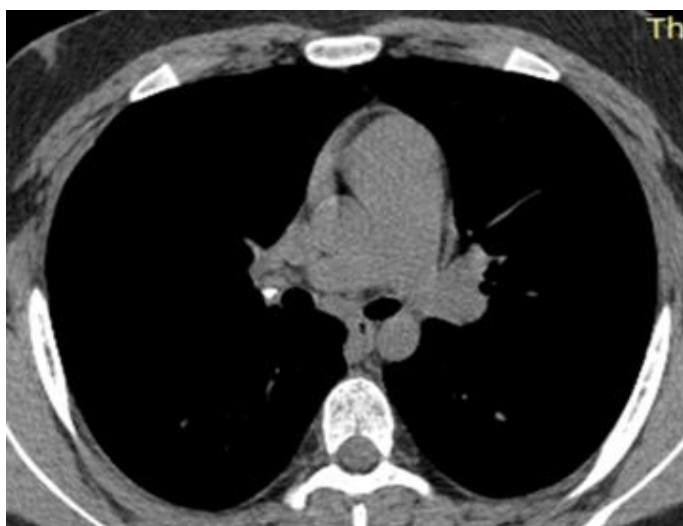


Рисунок 6.3 – КТ пациента С., 13 лет, абдоминальное окно, аксиальная проекция. Симптомы интоксикации и лабораторные признаки воспаления отсутствовали. Активный туберкулез диагностирован на основании наличия бактериовыделения и последующего обнаружения бронходулярного свища при бронхоскопии



Рисунок 6.4 – КТ пациента М., 11 лет, абдоминальное окно, аксиальная проекция. Учитывая «вираж» туберкулиновых реакций 5 лет назад, отсутствие контакта с больным туберкулезом, отсутствие симптомов интоксикации, лабораторных признаков воспаления и бактериовыделения, выявленные изменения расценены как спонтанно излеченный туберкулез. Принято решение о наблюдении по VI-б группе диспансерного учета

Пациентам с преимущественно легочной локализацией туберкулезного процесса повторные КТ-исследования с целью дифференциальной диагностики проводились в 53 случаях.

Из них 12 чел. (22,6%) выявлены при обращении в общую лечебную сеть с признаками острого бронхолегочного заболевания. Все пациенты, выявленные при обращении за медицинской помощью, имели КТ-картину, не позволявшую

исключить диагноз туберкулеза: инфильтративные или инфильтративно-ателектатические изменения в легких в сочетании с бронхогенными очагами. Деструкция легочной ткани определялась у 6 пациентов. Кальцинаты во ВГЛУ визуализировались у 1 пациентки. Отягощенный эпидемиологический анамнез по туберкулезу имел место у 10 из 12 чел., 83,3% (4 чел. ранее наблюдались фтизиатром по контакту без проведения КТ, у 3 чел. контакт с больным туберкулезом выявлен при дополнительном сборе анамнеза, 3 чел. с неустановленным контактом проживали в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом). В процессе обследования у 11 из 12 чел., 91,7% выявлена положительная реакция на пробу с АТР. Необходимо отметить, что у 11 пациентов после проведения лечения антибиотиками широкого спектра действия и дезинтоксикационной терапии отмечалось уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и кашля, а также лихорадки. Отсутствие ожидаемой динамики КТ-картины в сочетании с эпидемиологическим анамнезом и результатами пробы с АТР дали основание продолжить обследование в противотуберкулезных учреждениях. Срок наблюдения в ОЛС до установления диагноза туберкулеза составил от 0,5 до 4 мес. [$M_e=2,5$, $M_o=0,5$] и зависел прежде всего, от выявления факторов риска по туберкулезу – установления факта контакта с больным и проведения пробы с АТР. Максимальный срок установления диагноза наблюдался в тех случаях, когда факторы риска не были установлены, а КТ проведена через 2 и более месяца. При дальнейшем обследовании в противотуберкулезных учреждениях диагноз туберкулеза был верифицирован микробиологически у 8 из 12 пациентов, 66,7% (бактериовыделение обнаружено у 5 пациентов, ДНК МБТ в мокроте или БАЛ – 3 чел.).

У 41 из 53 чел. (77,4%) заболевание выявлено при профилактических исследованиях (скрининговых обследованиях здорового населения и обследовании диспансерных групп риска). У этих пациентов на момент выявления и в течение месяца до него отсутствовали признаки острого бронхолегочного заболевания. Отягощенный эпидемиологический анамнез по

туберкулезу имели 26 из 41 чел., 63,4% (у 21 чел. установлен контакт с больным ТБ, 5 чел. проживали в эпидемиологически неблагополучных по туберкулезу территориях). Проба с АТР дала положительный результат у большинства пациентов – 39 из 41 чел. (95,1%).

У 33 пациентов из 41 (80,4%), которые находились в препубертатном и пубертатном возрасте (от 10 до 17 лет) и были инфицированы МБТ более 2 лет, на КТ выявлялись инфильтративные изменения различной протяженности (13 случаев), округлые участки консолидации (9 случаев), группы бронхогенных очагов (11 случаев). Имели характерные для туберкулеза рентгенологические признаки 14 из 33 пациентов (42,4%): деструкция легочной ткани определялась у 6 чел., кальцинаты в легких и ВГЛУ были обнаружены у 8 чел.

Остальные 8 пациентов из 41 (19,5%) в возрасте от 3 до 9 лет были инфицированы МБТ (находились в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции). Они имели менее выраженные патологические изменения на КТ в виде немногочисленных очагов в легких, которые по рентгенологическим характеристикам не соответствовали внутрилегочным лимфатическим узлам, или изменения по типу «деревя в почках» субсегментарной протяженности. Достоверных патологических изменений ВГЛУ при нативном исследовании в этих случаях не определялось, средостение и корни легких не были расширены. Во всех случаях имелись незначительно или умеренно выраженные симптомы интоксикации. В 4 случаях из 8 определялось незначительное повышение уровня лейкоцитов в периферической крови.

После выявления патологических изменений на КТ 23 пациентам из 41 (56,1%) проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия (1–2 курса), у 18 чел. было принято решение о продолжении наблюдения в диспансерных группах риска. Повторная КТ позволяла удостовериться в сохранении патологических изменений в динамике, после чего диагноз туберкулеза устанавливался с учетом клинических, лабораторных и эпидемиологических данных. Среди 33 пациентов препубертатного и пубертатного возраста диагноз туберкулеза был верифицирован

микробиологически в 14 случаях (42,4%): у 7 чел. выделена культура МБТ, еще в 7 случаях в БАЛ обнаружена ДНК МБТ. (*Клинический пример 6.1.*). Из 8 пациентов более младшего возраста положительных результатов микробиологических исследований получено не было (0%), точный критерий Фишера = 0,035. Правомочность диагноза туберкулеза была подтверждена в процессе проведения противотуберкулезной терапии формированием мелких кальцинатов во ВГЛУ у 7 пациентов, рассасыванием очаговых изменений с формированием очага Гона у 1 пациента на 4–6 мес. лечения. Срок до установления диагноза у пациентов, выявленных при профилактических обследованиях, зависел от выбранной тактики. В случае проведения лечения антибактериальными препаратами широкого спектра действия составлял от 0,5 до 7,5 мес. [$M_e=4$, $M_o=0,5$] и был меньше, чем в случае выбора выжидательной тактики – от 1 до 7 мес. [$M_e=4$, $M_o=2$] (Критерий Манна-Уитни=290,0, $p < 0,05$)

Клинический пример 6.1

Пациентка Я., 16 лет (2004 г. рождения)

Поступила в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 20.04.2021

Медицинская карта стационарного больного № 524

Подросток из неустановленного контакта. По данным динамики реакций на пробу Манту с 2 ТЕ, инфицирована МБТ с 7-летнего возраста. В возрасте 9 лет отмечалось нарастание туберкулиновой чувствительности до 13 мм, к фтизиатру не направлялась. На проверочной рентгенографии от 06.08.2020 выявлено округлое образование верхней доли правого легкого. При рентгенографии через 1 месяц изменения сохранялись. КТ впервые проведена 17.11.2020 (Рисунок 6.5-а,б), подтверждено наличие в С₁ правого легкого участка консолидации с четкими контурами и кальцинированным включением в структуре. Микробиологическое исследование не проводилось. Принято решение о динамическом наблюдении. Лечение не проводилось. Проба с АТР от 29.01.2021 – 15мм инфильтрат. Через 6 мес. по данным КТ (02.02.2021), рентгенологической динамики не отмечено. При дообследовании в противотуберкулезном диспансере методом посева из мокроты выделена МБТ с множественной лекарственной устойчивостью. В данном случае у ребенка без клинико-лабораторных симптомов заболевания туберкулезные изменения в легких были выявлены при рентгенологических исследованиях, подтверждены повторными КТ-исследованиями. Наблюдательная тактика была выбрана на основании данных КТ без проведения микробиологического исследования. Выявленные изменения ошибочно расценены как посттуберкулезные. Активность туберкулезного процесса установлена через 5 мес. обнаружением в мокроте МБТ.

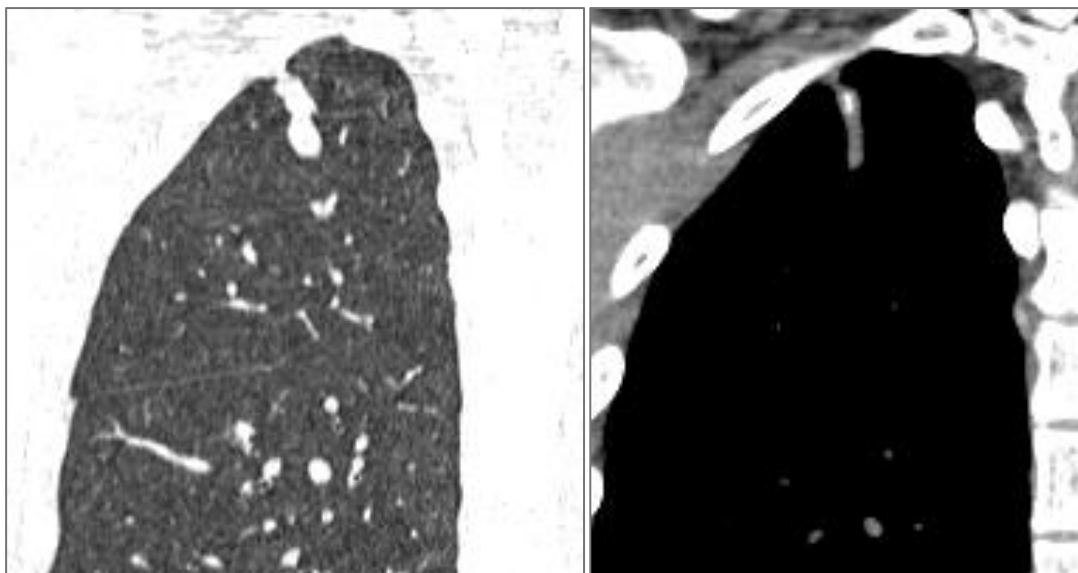


Рисунок 6.5-а

Рисунок 6.5-б

Рисунок 6.5— КТ пациентки Я., 16 лет, от 17.11.2020 (а – легочное окно, б – абдоминальное окно). Туберкулема С1 правого легкого

Пациентам с туберкулезным плевритом (3 чел.) повторные КТ-исследования через 1 мес. проведены для оценки эффективности неспецифической антибактериальной терапии и решении вопроса о переводе в туберкулезный стационар. В этих случаях первое КТ-исследование проводилось в условиях соматического стационара для исключения деструктивной пневмонии, но не играло роли с точки зрения оценки туберкулезного процесса, т. к. компрессия не позволяла детально оценить легочную ткань. Увеличение ВГЛУ могло быть реактивным при неспецифическом воспалительном процессе. По этой причине КТ, выполненная после проведения терапии антибиотиками широкого спектра действия и эвакуации/рассасывания экссудата (через 1–2 мес.), была более информативной для дифференциальной диагностики.

Таким образом, потребность в повторных КТ-исследованиях зависела от цели исследования и КТ-картины. При ретроспективной оценке повторные КТ-исследования не играли решающей роли у пациентов с ТБ ВГЛУ или ПТК в фазе уплотнения и кальцинации и у бессимптомных пациентов, выявленных при обследовании групп риска по туберкулезу.

У пациентов с кальцинатами повторное КТ-исследование, проведенное с целью подтверждения активности туберкулезного процесса через 1–3 мес. от предыдущего, было нецелесообразным, так как инфильтративные изменения и гиперплазия ВГЛУ исходно отсутствовали, а нарастания кальцинации за этот срок не происходило. Вопрос об активности туберкулезного процесса и назначении противотуберкулезной терапии решался на основании других данных (наличия симптомов интоксикации, динамики туберкулиновой чувствительности, результатов пробы с АТР, изменений в общеклиническом анализе крови).

Для пациентов из групп риска с наличием бессимптомных изменений в легких рациональным было бы направление сразу в ПТД, т. к. бессимптомное течение не характерно для пневмонии, с которой проводилась дифференциальная диагностика.

Важная для определения лечебной тактики информация при повторных КТ-исследованиях была получена у пациентов с выраженной внутригрудной лимфаденопатией, а также при минимальных изменениях в легочной ткани у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Для пациентов с плевритом в период проведения неспецифической антибактериальной терапии УЗИ и рентгенография давала достаточно информации для оценки динамики, а КТ с точки зрения дифференциальной диагностики туберкулеза была более значимой после рассасывания или эвакуации экссудата.

Для пациентов, выявленных в общей лечебной сети с клинической картиной острого бронхолегочного заболевания обследованиях, контрольное КТ-обследование после проведения лечения антибиотиками широкого спектра действия было необходимым. Однако принятие решения только на основании данных контрольной КТ, без учета факторов риска развития ТБ, в ряде случаев приводило к удлинению процесса диагностики до нескольких месяцев. Своевременное выявление факторов риска позволяло заподозрить ТБ и делало возможным быстрый перевод в противотуберкулезное учреждение и качественное микробиологическое обследование, т. к. именно при существенном

вовлечении в патологический процесс легочной ткани возрастает вероятность обнаружения возбудителя.

Исключение составили дети в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с минимальными изменениями в легочной ткани, когда возможности получить микробиологическое подтверждение диагноза малы, а протекающие в легкой форме острые респираторные заболевания не всегда диагностируются, поэтому проведение повторной КТ имело смысл с точки зрения исключения неспецифического воспалительного процесса. Применение контрастного усиления в таких случаях возможно, но его необходимость для выявления лимфатических узлов размером менее 1 см сомнительна, если имеются другие клинико-лабораторные данные [28].

В целом, на этапе диагностики у пациентов с выраженными изменениями в легочной ткани, а также с первичным туберкулезом, выявленным в фазе уплотнения и кальцинации (71 из 87 чел., 81,6%) результаты повторных КТ-исследований не играли решающей роли, а позволяли установить диагноз туберкулеза или определить активность туберкулезного процесса только с учетом других клинико-лабораторных данных.

На основании проведенного анализа разработан алгоритм определения показаний к повторным КТ-исследованиям на этапе диагностики. (Рисунок 6.6)

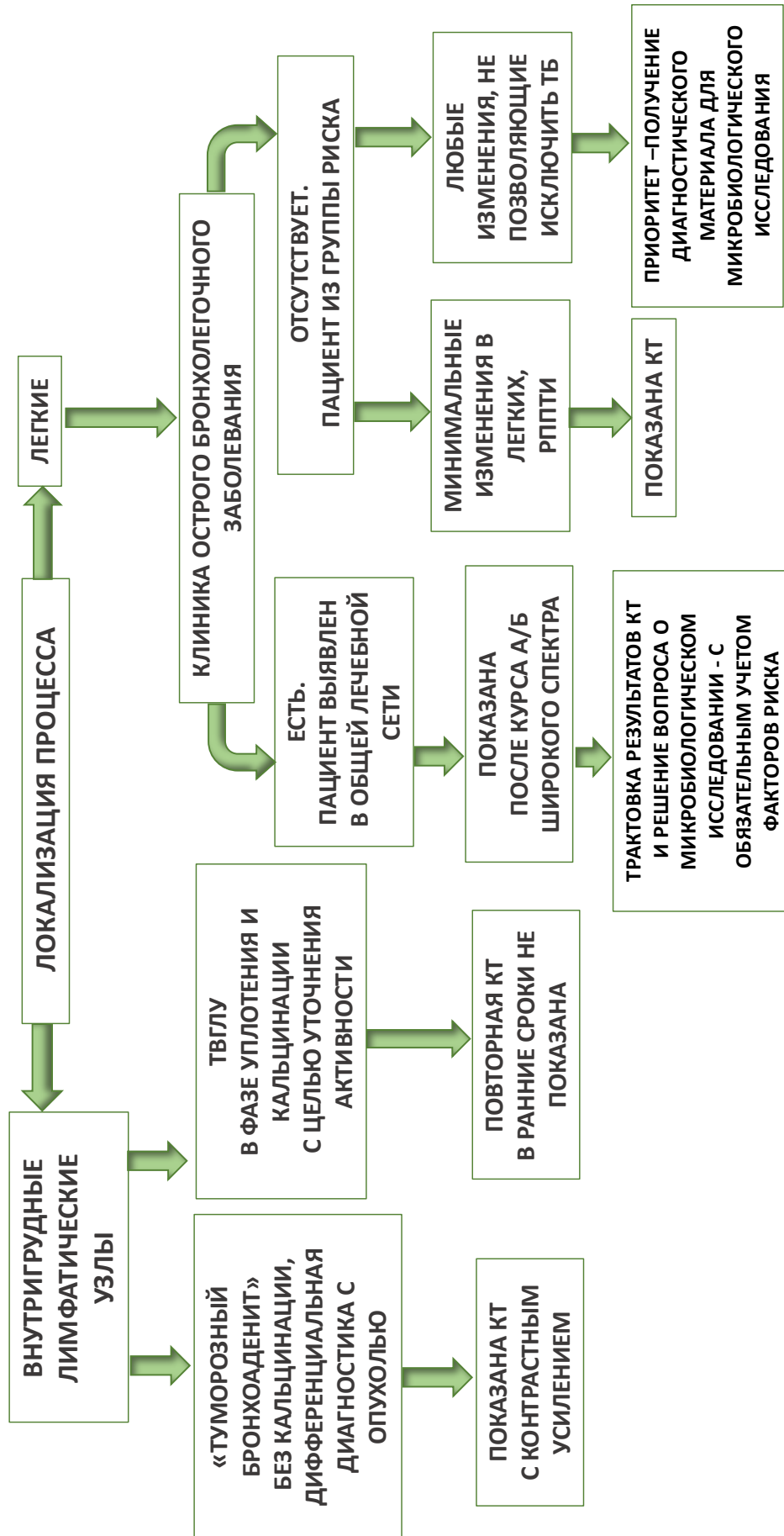


Рисунок 6.6. – Алгоритм выбора показаний к проведению повторной компьютерной томографии на этапе диагностики у пациентов с туберкулезом легких и ВГЛУ.

Повторные КТ-исследования при госпитализации в стационар

В связи с задержкой госпитализации более 1 мес. по различным причинам в стационар по месту жительства или перевода в нашу клинику при установленном диагнозе туберкулеза КТ повторно проводилась у 79 из 490 чел. (16,1%). Из них поступил для консервативной терапии 41 чел. с активным туберкулезом (как впервые выявленные, так и ранее получавшие неэффективное лечение пациенты): с туберкулезом легких – 22 чел., с туберкулезом ВГЛУ – 19 чел. (неосложненным – 12 чел., с осложненным – 7 чел.). На момент госпитализации у 26 чел. срок от предыдущего КТ-исследования составил 1 мес., у 15 чел. – 2 мес. Отрицательной клинико-лабораторной динамики за это время не отмечалось. Целью повторного КТ-исследования были исключение прогрессирования туберкулезного процесса в отсутствие адекватной химиотерапии и точная оценка объема патологических изменений перед началом лечения. Через 1 мес. от предыдущего исследования при неосложненном ТВГЛУ динамики КТ-картины не выявлено ни в одном случае (0%). При осложненном ТВГЛУ и туберкулезе легких уже к этому сроку динамика КТ-картины в большинстве случаев имела у 2 из 3 и 11 из 17 чел. соответственно, всего 13 из 20 чел. (65,0%). Различия с пациентами, имевшими неосложненное течение ТБ ВГЛУ, достоверны (точный критерий Фишера=0,0005). Фактические данные представлены в Таблице 6.1 на стр. 189. Целесообразность проведения КТ через 1 мес. у подростка с ИТ иллюстрирует Клинический пример 6.2.

Клинический пример 6.2

Пациент М., 14 лет (2007 г. рождения)

Поступил в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 10.11.2021

Медицинская карта стационарного больного № 949

При обследовании по поводу семейного контакта с больными туберкулезом на КТ от 16.03.2021 выявлены признаки инфильтративного туберкулеза правого легкого в фазе распада и обсеменения: на протяжении С₂ определяется участок консолидации легочной ткани с симптомом “воздушной бронхографии” и полостью неправильной формы, размерами 21х12х25мм. На остальном протяжении всей верхней доли, средней доли, С₆, верхних отделов С_{8,9,10} визуализируется множество мелких центрилобулярных очагов, склонных к слиянию. Реакция на пробу с АТР от 12.03.2021. – 18мм папула. В мокроте

выявлена ДНК МБТ, определена МЛУ МБТ (к изониазиду, рифампицину). Проводилась противотуберкулезная терапия в соответствии с данными о ЛУ МБТ, в комбинации линезолид + левофлоксацин + амикацин + протионамид. Лечение проводилось амбулаторно, прием лекарств был нерегулярным. При контрольной КТ от 08.09.2021 (6 месяцев лечения) положительной динамики не получено: в верхней доле правого легкого сохраняются участки консолидации легочной ткани, обширная зона матового стекла, множественные бронхогенные очаги (Рисунок 6.7-а). В связи с неэффективностью лечения направлен в ФГБНУ «ЦНИИТ», куда госпитализирован через 1 месяц. (07.10.2021). В связи с плохой приверженностью к лечению для исключения прогрессирования заболевания 08.10.2021. повторно выполнена КТ ОГК: при сравнении с исследованием от 08.09.2021. отмечается дальнейшее увеличение размеров и плотности инфильтрата, увеличение количества очагов в обоих легких (Рисунок 6.7-б). Повторное КТ-исследование через 1 мес. от предыдущего в данном случае позволило точно оценить объем патологических изменений на момент начала противотуберкулезной терапии.

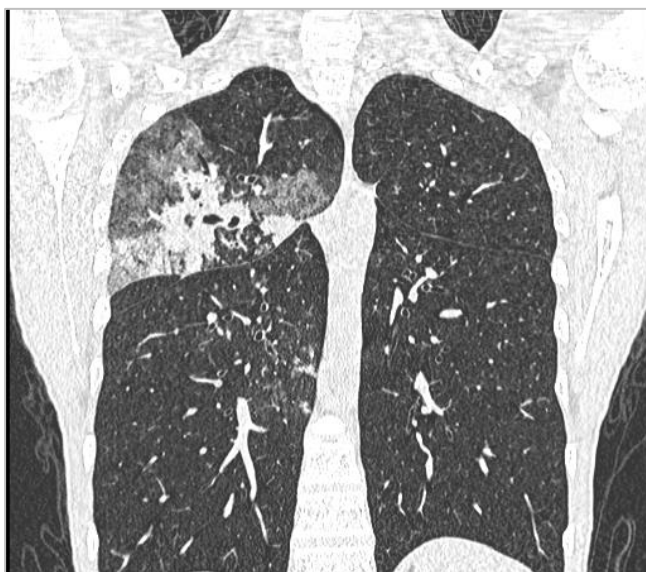


Рисунок 6.7-а



Рисунок 6.7-б

Рисунок 6.7-а – КТ органов грудной клетки пациента М., 14 лет (легочное окно, корональная проекция): а- исследование от 08.09.2021. Инфильтративные изменения верхней доли, множественные очаги нижней доли правого легкого, б – исследование от 08.10.2021г. Увеличение объема и плотности инфильтрата верхней доли, увеличение количества очагов в нижней доле правого легкого

Таким образом, при задержке госпитализации проведение повторной КТ показано: пациентам, поступившим на консервативное лечение по поводу туберкулеза легких и осложненного туберкулеза ВГЛУ через 1 мес. от

предыдущего исследования, при неосложненном ВГЛУ и пациентам, поступившим на хирургическое лечение по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений – через 2 мес.

При проведении КТ через 2 мес. от предыдущего исследования (15 чел.) динамика отмечалась у всех категорий пациентов в большинстве случаев. Данные представлены в Таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Наличие динамики КТ-картины у пациентов, поступивших на консервативное лечение в зависимости от срока между КТ-исследованиями

Срок между КТ-исследованиями	ТВГЛУ неосложненный (n=12)		ТВГЛУ осложненный (n=7)		Туберкулез легких (n=22)	
	Есть динамика	Нет динамики	Есть динамика	Нет динамики	Есть динамика	Нет динамики
1 мес.	0	6	2	1	11	6
2 мес.	4	2	4	0	5	0

Госпитализированы для планового хирургического лечения по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений (туберкулем, крупных конгломератов частично кальцинированных лимфатических узлов, фиброателектазов) 38 пациентов со стабильными клинико-лабораторными показателями. Повторные КТ-исследования были проведены для уточнений показаний целесообразности проведения хирургического вмешательства на момент госпитализации и исключения противопоказаний (прежде всего – прогрессирования туберкулеза). В 17 случаях срок от предыдущего КТ-исследования составил 1 мес. У всех этих пациентов КТ-картина не изменилась, что свидетельствует об отсутствии необходимости проведения КТ через 1 мес. от предыдущего исследования у данной категории пациентов. У 21 чел. срок от предыдущего КТ-исследования составил 2 мес. Из них КТ-картина оставалась стабильной в 15 случаях. У 3 пациентов зафиксирована положительная динамика КТ-картины. Эти пациенты нуждались в дальнейшем

наблюдении для уточнения показаний к операции и объема оперативного вмешательства.

У 3 чел. отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования специфического процесса: появление новых бронхогенных очагов отсева, признаки формирования бронхонодулярного свища. В этих случаях потребовалось дообследование и коррекция химиотерапии, оперативное вмешательство было отложено. Таким образом, среди пациентов, у которых срок от предыдущего КТ-исследования составил 2 мес., в 6 из 21 чел. (28,6%) повторная КТ дала важную информацию, повлиявшую на определение показаний к операции в текущий момент, что было достоверно выше, чем при сроке от предыдущего КТ-исследования 1 мес. (0 из 17 чел.), точный критерий Фишера=0,024.

У пациентов без отрицательной клинико-лабораторной динамики, поступивших на консервативное лечение по поводу туберкулеза легких и осложненного туберкулеза ВГЛУ, из-за быстрой динамики туберкулезного процесса при отсутствии клинико-лабораторных признаков ухудшения, повторная КТ давала дополнительную информацию более чем в половине случаев (13 из 20 пациентов, 65,0%) уже через 1 мес. от предыдущего исследования, а при неосложненном ВГЛУ и у больных, поступивших на хирургическое лечение по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений, динамика КТ-картины к 1 мес. не определялась (0 из 23 чел.) и фиксировалась не ранее чем через 2 месяца, точный критерий Фишера=0,0000.

Проведение повторной КТ при задержке госпитализации являлось следствием различных организационных и социальных проблем. Однако если по каким-либо причинам обеспечить своевременную госпитализацию не удалось, проведение КТ при наличии соответствующих показаний было необходимо.

Алгоритм выбора показаний к проведению повторной КТ при задержке госпитализации представлен ниже (Рисунок 6.8).

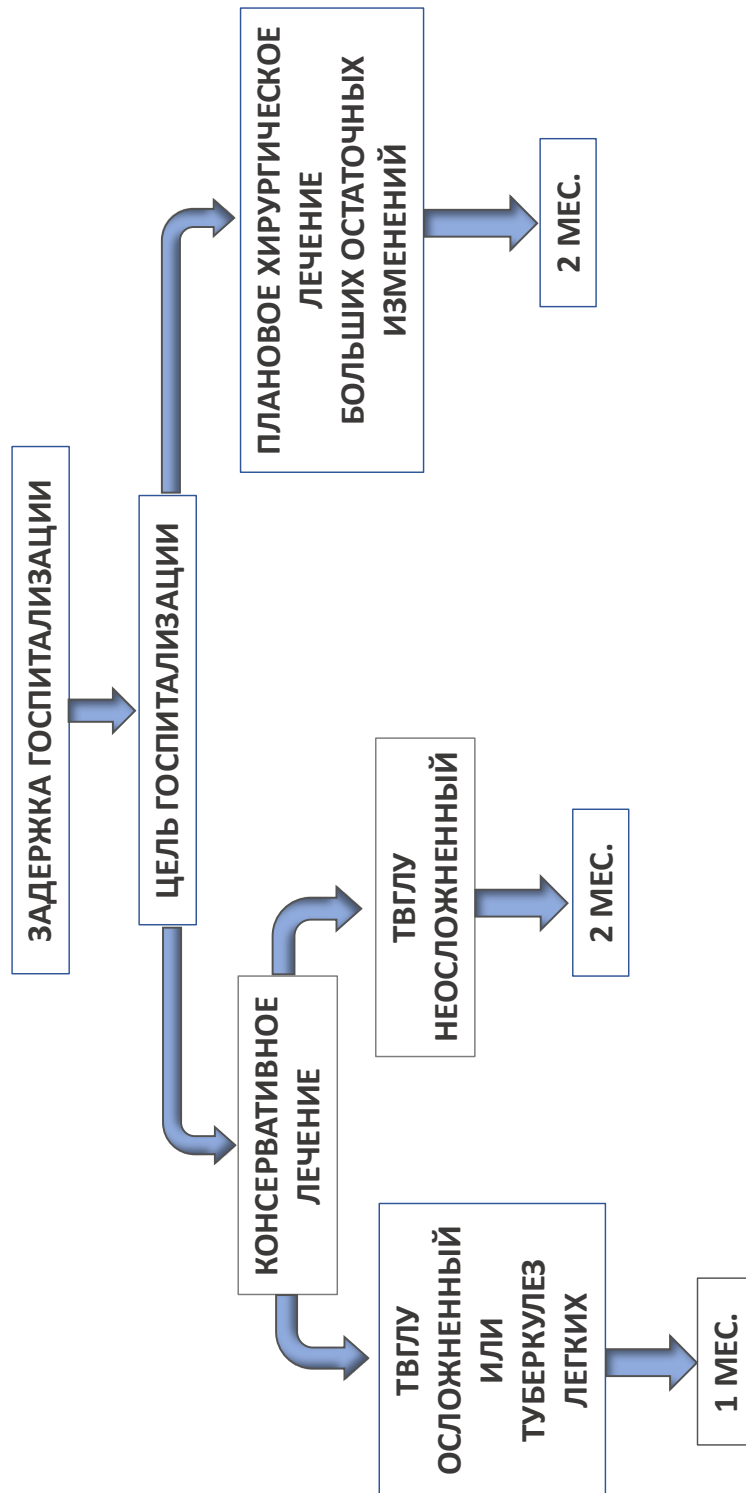


Рисунок 6.8 – Алгоритм выбора показаний к проведению повторной компьютерной томографии при задержке госпитализации

6.2. АНАЛИЗ РАЗНОНАПРАВЛЕННОЙ ДИНАМИКИ КТ-КАРТИНЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Анализ причин разнонаправленной динамики по данным КТ-исследования проведен у 53 (13,2%) из 401 пациента, получавших противотуберкулезную терапию. Разнонаправленную динамику фиксировали на различных сроках лечения: через 2–3 мес. – у 21 человек (39,6%), через 6 мес. – у 23 (43,4%), через 8–12 мес. – у 9 человек (17,0%). Положительная динамика у всех пациентов соответствовала установленной клинической форме ТБ и проявлялась рассасыванием инфильтративных и очаговых изменений разной степени, уменьшением и закрытием полостей распада, уменьшением размеров ВГЛУ. Отрицательная динамика проявлялась также различно, и ее анализировали в зависимости от рентгенологических паттернов (очаги, инфильтрация, внутригрудная лимфаденопатия, полость).

При любой основной локализации туберкулезных изменений (как в легочной ткани, так и во ВГЛУ) наиболее часто отмечалось появление новых очагов разного типа в легочной ткани (у 22 из 53 человек, 41,5%). В 12 из 22 случаев (54,5%) к 2–3 или к 6 мес. лечения определялось появление центрилобулярных очагов с симптомом «дерева в почках», характерных для бронхогенного распространения инфекции. Из них у 11 человек (91,7%) их появление было связано с течением туберкулезного процесса. Так, в 9 случаях отмечалось прогрессирование в результате неадекватной химиотерапии, после коррекции которой было достигнуто улучшение. У 2 человек появление немногочисленных бронхогенных очагов в сочетании с положительной динамикой было расценено как естественное течение заболевания, не требующее коррекции лечения. У этих пациентов стойкая положительная динамика была достигнута позже. У 1 пациентки (8,3%) появление бронхогенных очагов совпало с клиническими проявлениями пневмонии; был получен положительный эффект после лечения антибиотиками широкого спектра действия. Появление немногочисленных очагов с другими характеристиками (центрилобулярные

очаги низкой плотности, хаотично расположенные очаги) отмечалось у 10 из 22 человек (45,5%) в различные сроки и вызывало сомнения в их туберкулезной этиологии. Из них у 4 пациентов за 1–2 недели до КТ определялись минимальные признаки острого респираторного заболевания, и в дальнейшем через 1–2 месяца у этих детей отмечалось полное спонтанное рассасывание очагов. Данные изменения были расценены как проявление неспецифического воспаления. У 2 детей имелись сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит – 1 человек, аллергический ринит – 1 человек. Мы предполагаем, что данные очаги могли быть субклиническим проявлением аллергического воспаления нижних дыхательных путей, т. к. у детей с аллергической конституцией в патологический процесс, как правило, вовлекается не один орган. Эти пациенты наблюдались у нас в течение 4 и 5 лет после завершения основного курса лечения. При контрольных КТ-исследованиях у них периодически выявлялись аналогичные немногочисленные очаги, что служило причиной их неоднократного направления из ПТД в ФГБНУ «ЦНИИТ» с подозрением на рецидив туберкулеза. Однако данных за рецидив туберкулеза у обоих детей получено не было. У одного ребенка кроме атопического дерматита при положительной динамике туберкулезного процесса рецидивировала кольцевидная гранулема, и через 2 года развился ювенильный пауциартикулярный артрит, что подтверждает наличие иммунопатологического процесса нескольких локализаций. В 2 случаях серологически был подтвержден токсокароз

Перечисленные состояния не влияли на тактику противотуберкулезной терапии. У 2 человек с ранее неблагоприятным течением туберкулезного процесса появление очагов отмечалось после перенесенной ветряной оспы. Несмотря на то, что рентгенологические характеристики очагов в данных случаях не позволяли четко склониться к их туберкулезной этиологии, противотуберкулезная терапия была усилена в рамках выбранного РХТ, т. к. после перенесенных детских инфекций имеется риск прогрессирования ТБ. Последующий КТ-контроль до завершения основного курса химиотерапии

показал, что эти очаги сохранялись без динамики или рассасывались частично, но их этиология осталась неясной.

У пациентов с преимущественной локализацией патологических изменений во ВГЛУ определялось дальнейшее увеличение их размеров (у 4 чел.) или формирование новых участков бронхолегочного поражения (у 3 чел.), в то время как меньшие по объему изменения – первичный аффект или очаги отсева подвергались рассасыванию. Данные изменения были связаны с накоплением казеоза во ВГЛУ и компрессией бронхов, естественных для первичного ТБ, и наблюдались, несмотря на проведение адекватной химиотерапии у 6 из 7 детей (85,7%) (*Клинический пример 6.3*). В 1 из 7 случаев была установлена лекарственная устойчивость (ЛУ) у источника инфекции, что явилось причиной неэффективности стартового РХТ и прогрессирования ТБ. Проводилась коррекция схемы химиотерапии. Дальнейшее течение заболевания во всех случаях зависело от типа заживления: в 5 случаях сформировались крупные кальцинированные конгломераты ВГЛУ, и было проведено хирургическое лечение, а у 2 детей при консервативном лечении отмечалось постепенное уменьшение ВГЛУ, и было достигнуто клиническое излечение с малыми остаточными изменениями.

Клинический пример 6.3

Пациентка Л., 2 года (2016 г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного №324

Поступила в младшее детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 30.01.2019

Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп справа в фазе инфильтрации, «туморозная форма» МБТ (-). Осложнение: туберкулез верхнедолевого бронха справа, «свищевая форма». Бронхолегочное поражение верхней доли и С₆ правого легкого.

Получала противотуберкулезную терапию по IV РХТ в соответствии с данными о ЛУ МБТ у отца в комбинации: пиразинамид + ПАСК + циклосерин + моксифлоксацин + протионамид + линезолид. КТ до лечения представлена на Рисунке 6.9-а.

Через 3 мес. лечения отмечалось уменьшение объема бронхопульмональных лимфатических узлов за счет эвакуации казеозных масс через свищ. Формирующиеся при этом инфильтративно-ателектатические изменения в верхней доле правого легкого (Рисунок 6.9-б) были расценены как

естественное течение туберкулезного процесса, т. к. несмотря на уменьшение ВГЛУ, компрессия и воспалительные изменения бронха еще сохранялись.

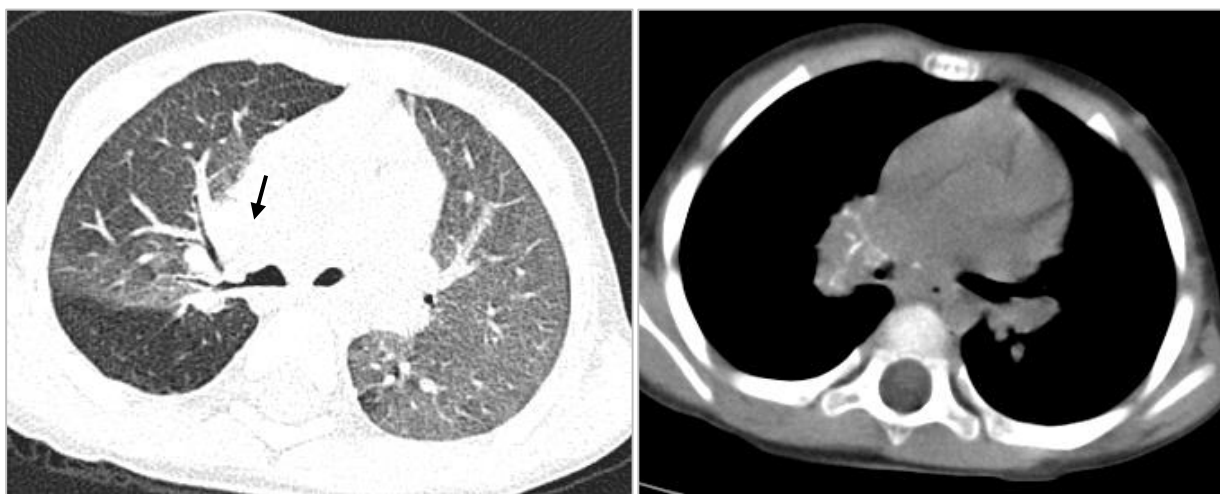


Рисунок 6.9-а – КТ пациентки Л., 2-х лет (01.02.2019), аксиальная проекция, легочное и абдоминальное окно. Увеличенные ВГЛУ правой бронхопульмональной группы с включениями кальция. Казеозные массы в просвете правого главного бронха. Обтурационное вздутие S₆ правого легкого

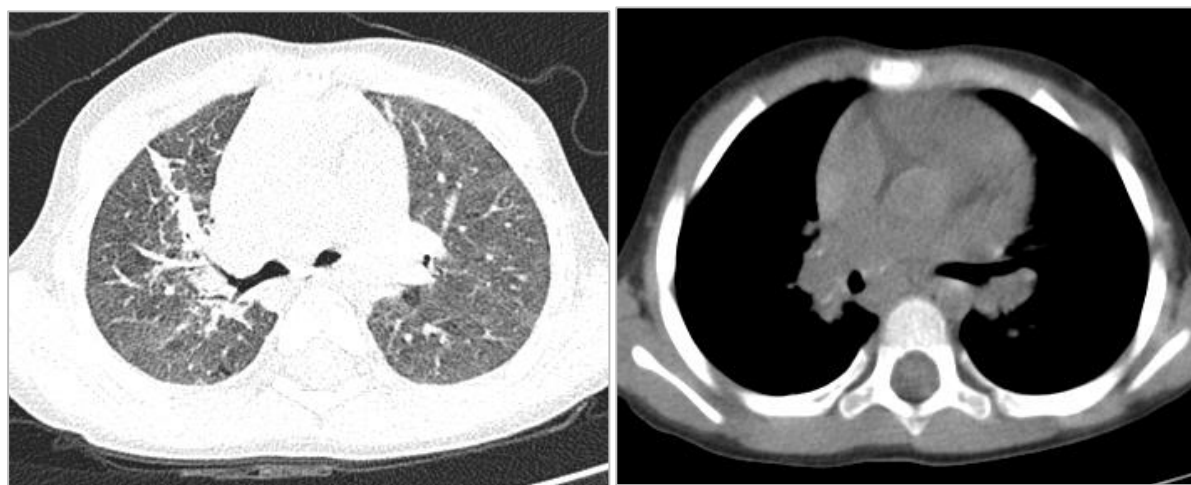


Рисунок 6.9-б – КТ ОГК пациентки Л., 2-х лет (21.05.2019), аксиальная проекция, легочное и абдоминальное окно. Уменьшение ВГЛУ бронхопульмональной группы. Регресс обтурационного вздутия S₆ правого легкого. Формирование инфильтративно-ателектатических изменений в верхней доле правого легкого

При преимущественно легочной локализации патологических изменений наблюдали нарастание инфильтративных изменений (7 человек), появление или увеличение участков деструкции (11 человек), слияние имевшихся ранее очагов (6 человек). Нарастание инфильтрации во всех случаях было связано с ТБ. При этом у 4 из 7 пациентов увеличение или появление новых участков инфильтрации

на 2–3 мес. лечения было связано с прогрессированием ТБ при несоответствии выбранного РХТ спектру ЛУ МБТ (*Клинический пример 6.4*). У 3 из 7 человек при казеозной пневмонии вовлечение в патологический процесс новых небольших внешне интактных участков ткани при существенной положительной клинико-лабораторной динамике на разных сроках лечения не рассматривали как дальнейшее прогрессирование заболевания, т. к. при данной клинической форме ТБ отсутствует четкая морфологическая граница между здоровой и пораженной легочной тканью.

Клинический пример 6.4

Пациентка Т., 8 лет (2011 г. рождения)

Поступила в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 21.12.2019

Медицинская карта стационарного больного № 718

Диагноз: первичный туберкулезный комплекс верхней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+), пре-ШЛУ (изониазид, рифампицин, фторхинолоны).

Ребенок из контакта с больной ТБ родственницей, данных о ЛУ МБТ у источника инфекции нет. При выявлении заболевания бактериовыделения у девочки не отмечалось, в течение 4-х мес. проводилось лечение по III стандартному РХТ (изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол) без клинического улучшения: сохранялись симптомы интоксикации, периодический кашель с отделением небольшого количества мокроты. Рентгенологической динамики также не отмечалось. На 4-м мес. лечения из мокроты был получен рост МБТ, методом GeneXpert определена ЛУ МБТ к рифампицину, схема лечения была изменена. В течение 8 мес. проводилось лечение по IV РХТ: 3 мес. – пиразинамид + этамбутол + левофлоксацин + ПАСК + амикацин, затем 5 мес. пиразинамид + этамбутол + левофлоксацин + ПАСК. По данным КТ отмечалась разнонаправленная динамика: значительное рассасывание очаговых изменений в верхней доле левого легкого, увеличение размеров первичного аффекта (Рисунок 6.10-а,б), появление новой группы бронхогенных очагов в С₁₋₂ левого легкого. Проведенная бронхоскопия не выявила туберкулезных изменений и существенной компрессии бронхов. Рентгенологическая динамика была расценена как неэффективность лечения. Девочка эмпирически была переведена на индивидуальную схему химиотерапии: пиразинамид + капреомицин + моксифлоксацин + линезолид + протионамид + циклосерин. Через 6 мес. была достигнута положительная динамика в виде значительного рассасывания очагов, уменьшения размеров первичного аффекта и его дальнейшего отграничения с формированием туберкулемы. Было проведено оперативное лечение 28.07.2020: видеоассистированная торакоскопическая резекция С₁₋₂, части С₃ левого легкого по поводу туберкулемы. При исследовании операционного материала тест-системой «Синтол» была обнаружена ДНК

МБТ, устойчивых к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам. Таким образом, разнонаправленная динамика в данном случае отражала неэффективность лечения, которая была связана с не полностью известным спектром ЛУ МБТ.

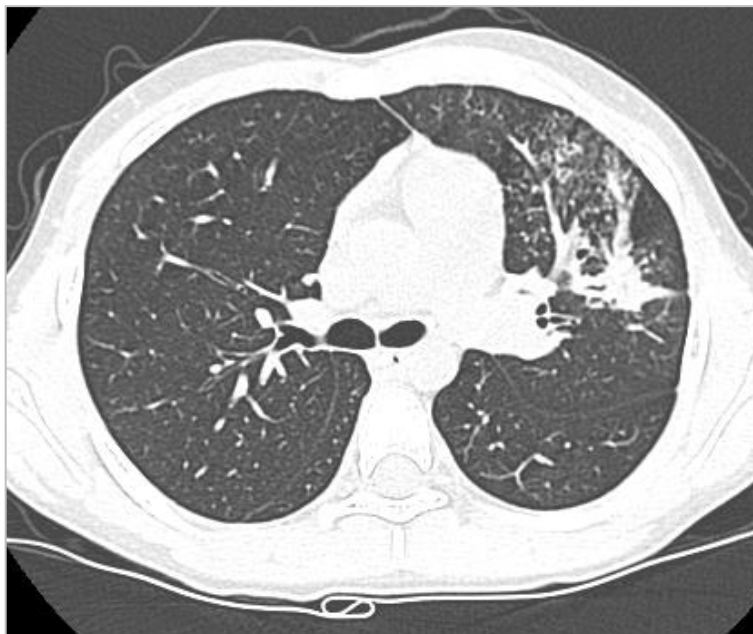


Рисунок 6.10-а – КТ ОГК пациентки Т., 8 лет (19.06.2019), аксиальная проекция, легочное окно. Первичный аффект в С1-2 левого легкого. Расширение корня левого легкого в проекции бронхопульмональных лимфатических узлов. Бронхогенные очаги на протяжении верхней доли левого легкого

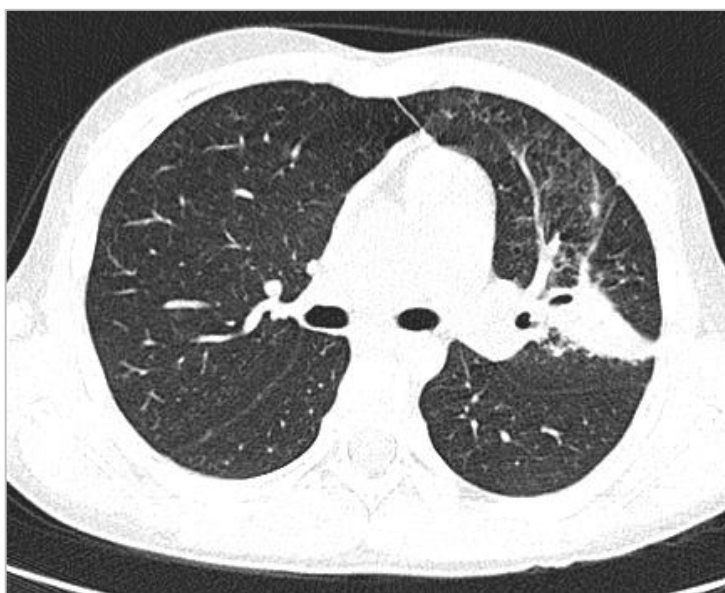


Рисунок 6.10-б – КТ ОГК пациентки Т., 8 лет (24.12.2019), аксиальная проекция, легочное окно. Частичное рассасывание очагов в легочной ткани. Увеличение размеров первичного аффекта как проявление неэффективной противотуберкулезной терапии

Формирование и увеличение полостей отмечалось у 11 пациентов. Но прогрессирование процесса при этом имело место в 1 из 11 случаев (выявлена МЛУ МБТ). У 10 из 11 человек появление полости распада на различных сроках лечения при адекватной химиотерапии происходило вследствие опорожнения исходно некротического фокуса. Несмотря на возникновение инфильтрации стенок дренирующего бронха в некоторых случаях, дальнейшей отрицательной динамики не наблюдалось. Исходом заболевания были туберкулемы или очаговый ТБ.

У 6 пациентов после адекватной химиотерапии одновременно со значительной положительной динамикой в виде рассасывания очаговых и инфильтративных изменений происходило слияние группы очагов, что расценивалось как естественное течение ТБ и не потребовало коррекции лечения. Впоследствии в этих случаях произошло дальнейшее уплотнение очагов с исходом в мелкие конгломератные туберкулемы или очаговый ТБ.

Таким образом, в исследованной группе разнонаправленная динамика проявлялась различными КТ-паттернами и имела разную клиническую значимость. Так, появление новых бронхогенных очагов или участков инфильтрации, как правило, было связано с ТБ и требовало уточнения данных о ЛУ МБТ и пересмотра схемы химиотерапии. Такие изменения наблюдались к 2–3 либо к 6 мес. лечения. Исключение составляли те случаи, когда объем патологических изменений был настолько значительным, что патологический процесс не мог быть остановлен сразу даже при проведении полноценного лечения.

Появление очагов с другими характеристиками, менее типичными для ТБ, не вызывало опасений в плане прогрессирования ТБ, т. к. в нашей выборке они возникли у иммунокомпетентных пациентов. При анализе сопутствующей патологии можно было предположить нетуберкулезный генез очагов, возможную причину их возникновения и занять выжидательную тактику, либо, при наличии эозинофилии, провести десенсибилизирующую терапию и обследование на наличие гельминтов.

В случаях с изменениями ВГЛУ по типу «туморозного» бронхоаденита течение заболевания определялось не только адекватностью химиотерапии, но и объемом казеозных масс, состоянием бронхов, типом заживления (преобладание рассасывания или кальцинации).

Появление или увеличение полостей распада в некротических фокусах и слияние очагов на различных сроках лечения при регрессе перикавитарной инфильтрации, рассасывании менее плотных очагов у наших пациентов являлось отражением естественного течения ТБ и не требовало коррекции химиотерапии. Однако необходимо отметить, что все пациенты с такими изменениями в нашей группе получали лечение в соответствии с данными о ЛУ МБТ, но в случае неадекватной химиотерапии не исключено было последующее прогрессирование ТБ. На Рисунке 6.11 представлен алгоритм выбора тактики ведения пациента при разнонаправленной динамике КТ-картины.

Таким образом, разнонаправленная рентгенологическая динамика наблюдалась на разных сроках проведения химиотерапии ТБ органов дыхания у детей и подростков и не всегда являлась отражением неэффективного лечения. Изменения на КТ при разнонаправленной динамике требовали оценки в комплексе с клинико-лабораторными и микробиологическими показателями, данными о соответствии комбинации препаратов результатам определения лекарственной чувствительности, а также учета возможного влияния сопутствующей патологии или перенесенных в период наблюдения интеркуррентных заболеваний. Наиболее вариабельными в трактовке разнонаправленной динамики являлись очаги в легких. В целом ретроспективный анализ показал, что в 15 (28,3%) случаях разнонаправленная динамика свидетельствовала о неэффективности проводимой химиотерапии и требовала ее коррекции, в 27 (50,9%) случаях отражала естественное течение туберкулезного процесса, в 9 (17,0%) случаях была связана с наличием другой патологии. В 2 (3,8%) случаях не удалось однозначно определиться с причиной появления разнонаправленной рентгенологической динамики, а противотуберкулезная терапия была усилена по клиническим соображениям.

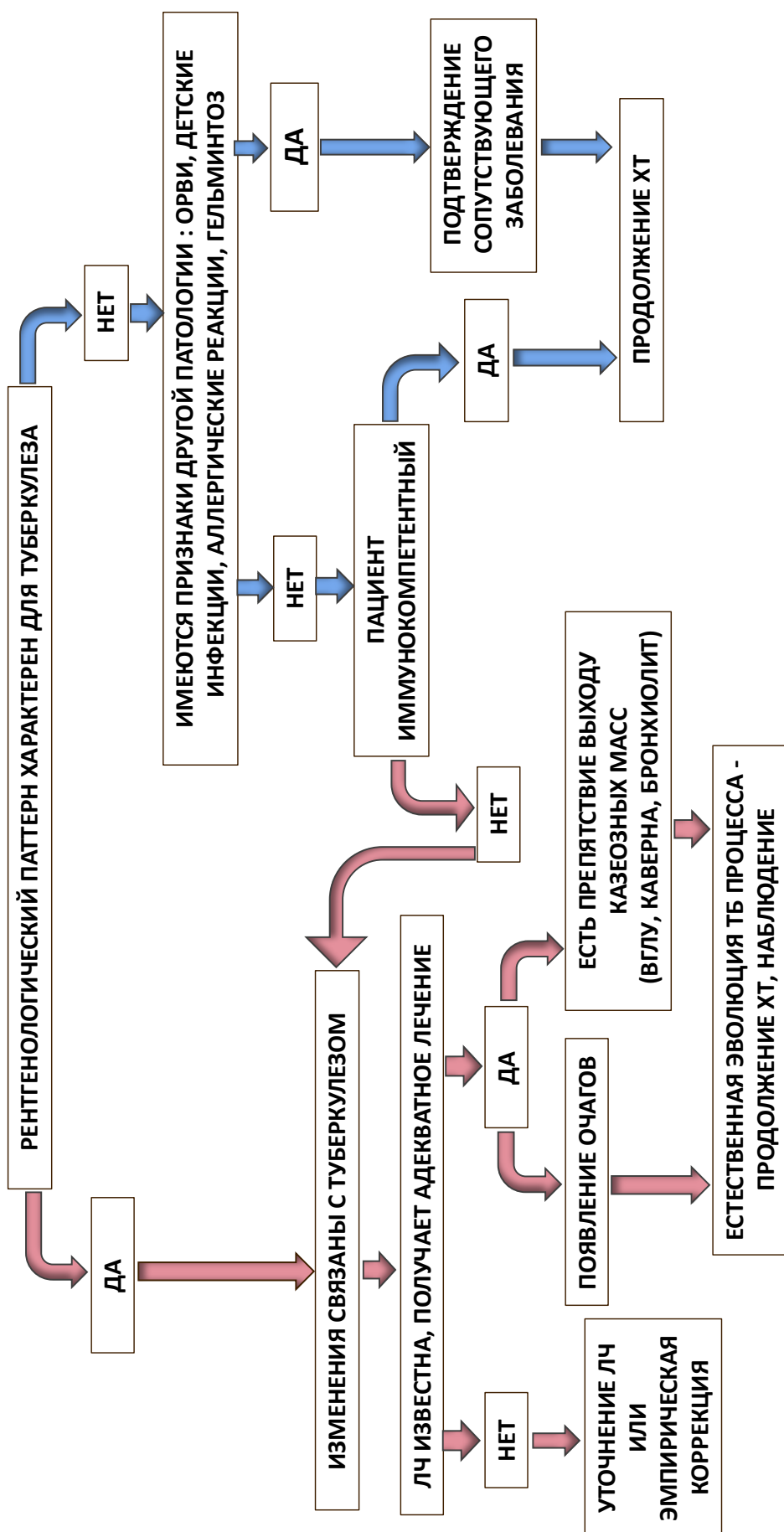


Рисунок 6.11 – Алгоритм выбора тактики ведения пациента при разнонаправленной динамике КТ-картины.

Резюме: Проведение анализа обоснованности повторных КТ-исследований и разнонаправленной рентгенологической динамики продиктовано практической необходимостью, т. к. эти клинические моменты были причиной сомнений в правильности выбранной тактики.

На этапе диагностики информация, полученная при повторных КТ-исследованиях, была решающей для определения лечебной тактики при наличии выраженной внутригрудной лимфаденопатии (с точки зрения исключения онкопатологии, в условиях контрастного усиления), а также при минимальных изменениях в легочной ткани у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (для исключения неспецифического воспалительного процесса).

При наличии выраженных изменений в легочной ткани, а также при первичном туберкулезе, выявленным в фазе уплотнения и кальцинации результаты повторных КТ-исследований могли быть верно интерпретированы только с учетом других клинико-лабораторных данных.

При задержке госпитализации целесообразность повторных КТ-исследований определялась целью госпитализации и характером имеющихся патологических изменений. Ретроспективный анализ показал необходимость проведения повторной КТ через 1 мес. от предшествующего исследования у пациентов с поражением легких и осложненным течением ВГЛУ, поступающих на консервативное лечение, в остальных ситуациях – не ранее чем через 2 мес.

Значимость разнонаправленной КТ-динамики была вариабельной в зависимости от клинических данных и рентгенологического паттерна. О неэффективности химиотерапии у наших пациентов свидетельствовало появление новых бронхогенных очагов или участков инфильтрации. Появление или увеличение полостей распада в некротических фокусах и слияние очагов на различных сроках лечения в сочетании с регрессом перикавитарной инфильтрации и рассасыванием менее плотных очагов отражали естественное течение туберкулезного процесса, что не требовало коррекции химиотерапии, но требовало динамического контроля для исключения последующего

прогрессирования очагов. Появление очагов с характеристиками, не типичными для ТБ (центрилобулярные очаги низкой плотности, единичные хаотично расположенные очаги) в основном объяснялось наличием сопутствующей патологии и не требовало дополнительного контроля, т. к. наши пациенты были иммунокомпетентными. В единичных случаях этиология очагов осталась неясной, но они не имели клинического значения за время наблюдения.

ГЛАВА 7. ОПТИМИЗАЦИЯ ПОКАЗАНИЙ К КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

Данная глава посвящена обоснованию показаний к КТ у детей и подростков с ТБ органов дыхания после завершения основного курса лечения. В настоящее время КТ у пациентов с ТБ применяется не только в процессе основного курса лечения, но и при последующем наблюдении в III группе диспансерного наблюдения с целью исключения рецидива. К факторам риска рецидива по литературным данным относят эпидемиологический фактор, иммунодефицитные состояния, неблагоприятные социально-бытовые условия, МЛУ МБТ, незавершенный основной курс лечения, выявление активного туберкулеза в препубертатном и пубертатном возрасте, торпидное или волнообразное течение заболевания, формирование больших ОИ после завершения основного курса химиотерапии или при спонтанно излеченном туберкулезе) [7, 35, 74, 140, 149, 295, 302]. В зависимости от объема ОИ и других факторов риска срок диспансерного наблюдения после завершения основного курса лечения составляет не менее 2-х лет, а некоторые пациенты должны наблюдаться до перевода во взрослую лечебную сеть с кратностью обследования 1 раз в 6 мес. [121] При этом в нормативных документах не регламентированы методы рентгенологического контроля, что при переходе с рентгенографии на КТ «по умолчанию» может привести к неоправданному росту лучевой нагрузки.

С целью обоснования показаний к КТ у пациентов, наблюдающихся в противотуберкулезных диспансерах после перенесенного туберкулеза, проведены наблюдения за 166 пациентами (158 впервые выявленных пациентов, завершивших курс лечения в ФГБНУ «ЦНИИТ» и 8 пациентов, направленных с рецидивами и завершивших основной курс лечения в ФГБНУ «ЦНИИТ»).

При катamnестическом обследовании у пациентов собирали анамнез, уделяя особое внимание интеркуррентным заболеваниям, наличию повторного контакта с больными туберкулезом, материально-бытовым условиям. Обследование включало объективный осмотр, общеклинический анализ крови,

общеклинический анализ мочи, КТ 1 раз в год. Проба с АТР ежегодно проводилась выборочно (у 56 пациентов).

7.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ, НАБЛЮДАВШИХСЯ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ОСНОВНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

В исследование включено 158 пациентов. Туберкулез был выявлен в раннем возрасте у 50 чел., в дошкольном и младшем школьном – у 61 чел., препубертатном – 37 чел., пубертатном – у 10 чел. На момент заключительного обследования 79 чел. (50,0%) находились в дошкольном или младшем школьном возрасте, 44 чел. (27,8%) – в препубертатном, 22 чел. (13,9%) – в пубертатном. Достигли взрослого возраста 13 пациентов (8,2%). Все пациенты были разделены на получавших только консервативное лечение (группа 1, n=75 чел.) и получавших консервативное и хирургическое лечение (группа 2, n=83 чел.). В группе 1 преобладающей исходной клинической формой был ТБ ВГЛУ (47 чел., 62,6%), ПТК (11 чел., 14,7%), очаговый туберкулез (11 чел., 14,7%). Другие клинические формы встречались у 6 чел., 8,0%. В группе 2 чаще всего встречались ТБ ВГЛУ (36 чел., 43,4%), ПТК (17 чел., 20,5%), ИТ (14 чел., 16,9%). Также значительную долю занимала туберкулезная эмпиема плевры (12 чел., 14,5%). Другие клинические формы имели 4 чел. (4,7%). Структура исходных клинических форм ТБ в группах представлена на Рисунке 7.1.

Химиотерапию по I или III режимам получили 71 чел. (44,9%), по II РХТ – 14 чел. (8,9%), по IV или V – у 63 чел. (39,9%), по индивидуальным схемам – 10 чел. (6,3%). Доля пациентов, получавших лечение по IV и V РХТ, составила 33,8% в группе 1 и 44,6% в группе 2, $p > 0,05$. Укороченный курс лечения в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «ЦНИИТ» получили 23 пациента группы 1 (30,7%) и 23 пациента группы 2 (27,7%), $p > 0,05$. Укорочение курса лечения применялось у пациентов с МЛУ МБТ при ограниченных туберкулезных процессах (до 9–12 мес.) и в послеоперационном периоде

(от 3 до 9 мес. в зависимости от объема остаточных изменений, гистологических признаков активности туберкулезного процесса, результатов посева операционного материала на МБТ [87].

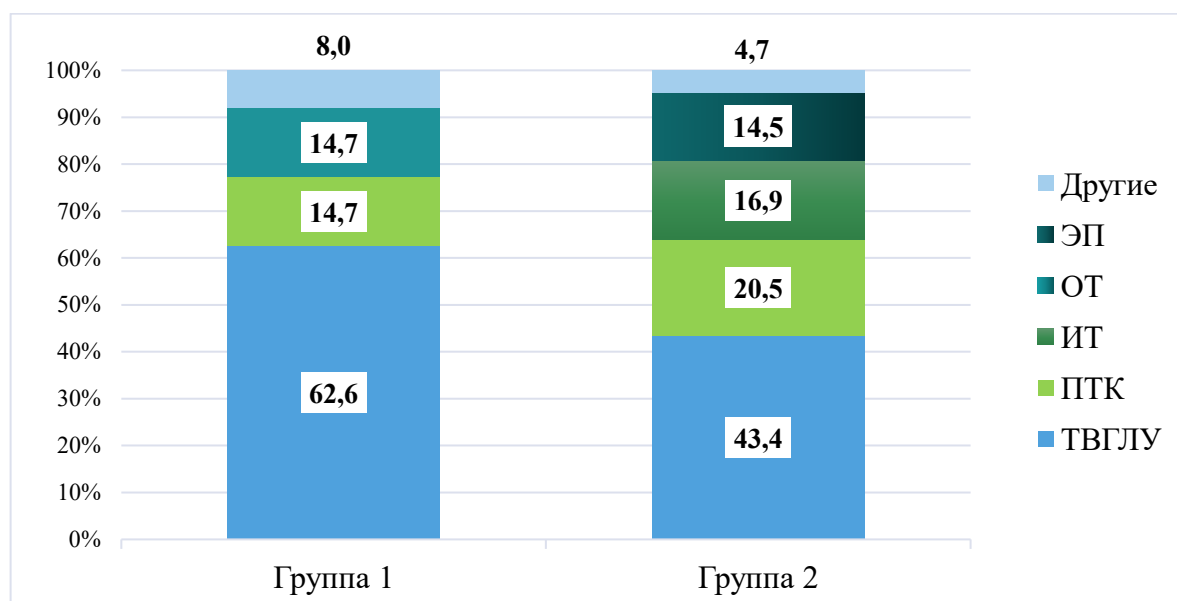


Рисунок 7.1 – Структура исходных клинических форм туберкулеза в группах 1 и 2 (%)

У прооперированных пациентов при этом общий курс лечения составлял не менее 12 мес. В единичных случаях (2 чел. в группе 1 и 1 чел. в группе 2) курс лечения был завершён ранее запланированного срока (непереносимость лекарственных препаратов – 2 чел., у 1 пациента с пре-ШЛУ МБТ лечение было завершено по получении 2-х курсов бедаквилина в связи с невозможностью составить схему не менее чем из 3-х препаратов с учетом ЛЧ). У пациентов группы 2 были проведены следующие хирургические вмешательства: удаление внутригрудных лимфатических узлов – 25 чел. (30,1%), резекции легких малого объема (не более 1–2 сегментов – 20 чел. (24,1%), резекции большого объема (в т.ч. комбинированные) или лобэктомии – 8 чел. (9,6%), удаление ВГЛУ в сочетании с резекциями малого объема – 12 чел. (14,5%), плеврэктомии частичные в сочетании с резекциями малого объема или удалением ВГЛУ – 6 чел. (7,2%), тотальная плеврэктомия – 11 чел. (13,3%), плевропульмонэктомия – 1 чел. (1,2%). Виды оперативных вмешательств у пациентов группы 2 представлены на Рисунке 7.2.

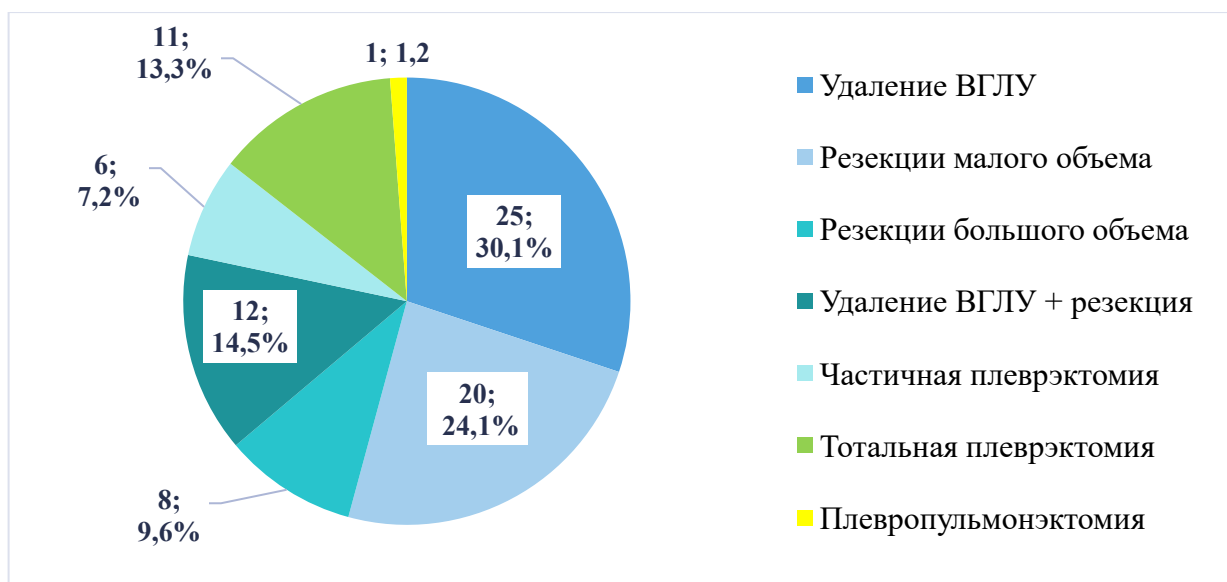


Рисунок 7.2 – Виды оперативных вмешательств у пациентов группы 2 (абс., %)

У всех пациентов основной курс лечения был признан эффективным. Показания к проведению противорецидивных курсов определялись индивидуально. Документированные сведения о проведении противорецидивных курсов имели 46 чел. (29,1%) из выборки.

К завершению основного курса лечения почти у всех пациентов (151 чел., 95,6%) сформировались остаточные изменения различного объема и локализации только в легких – у 47 чел. (29,8%), только во ВГЛУ – 34 чел. (21,5%). Сочетанная локализация ОИ имела место у 70 чел., 44,3%, в том числе: торакальной локализации (легкие, ВГЛУ или плевра) – у 55 чел. (34,8%), с внеторакальными локализациями – у 15 чел. (9,4%). ОИ внеторакальной локализации были представлены в виде кальцинатов в паренхиматозных органах (печень, селезенка) – 12 чел., в лимфатических узлах брюшной полости – у 4 чел., в периферических лимфатических узлах – 4 чел. Локализация остаточных изменений представлена ниже на Рисунке 7.3. В целом излечение без ОИ, определяемых методом КТ, имело место в единичных случаях (7 чел., 4,4%), с малыми ОИ – в 101 случае (64,0%), с большими ОИ – у 50 чел. (31,6%).

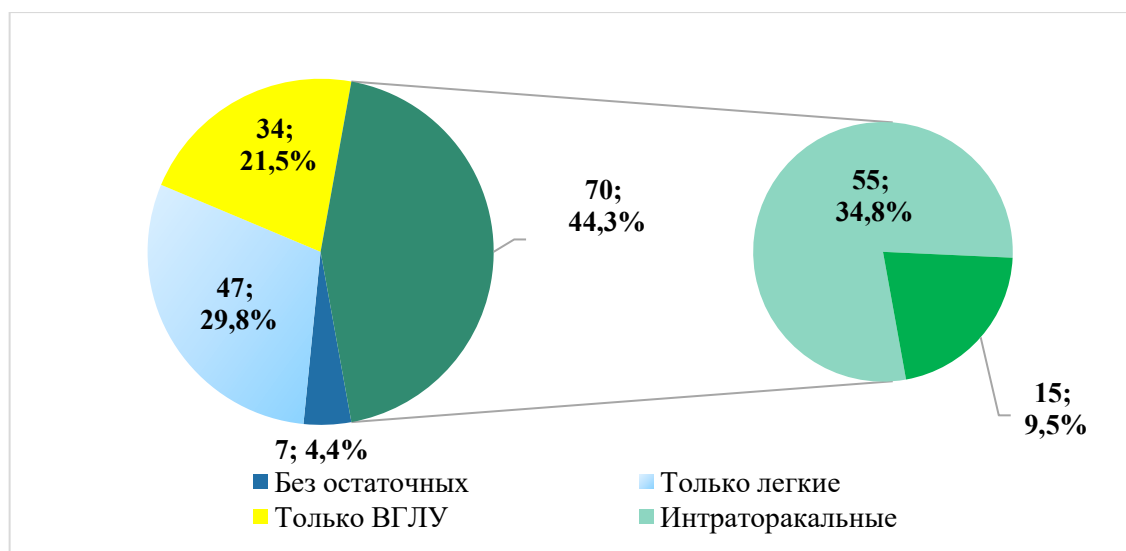


Рисунок 7.3 – Локализация остаточных изменений (абс., %)

Большие остаточные изменения в группе 1 имели 10 чел. (13,3%), в группе 2 у 25 чел. (30,1%), $p < 0,05$. Остаточные плевральные изменения в данной классификации не отражены, поэтому они были рассмотрены отдельно.

На момент завершения основного курса лечения ОИ во ВГЛУ имелись у 100 чел. (63,3%) из выборки. Из них в 7 случаях (7,0%) они представляли собой частично кальцинированные лимфатические узлы размерами 10–14 мм, что является пограничным размеров для определения показаний к хирургическому лечению, в 19 случаях (19,0%) – определялись множественные мелкие кальцинаты, у 74 чел. (74,0%) – единичные мелкие кальцинаты (Рисунок 7.4).

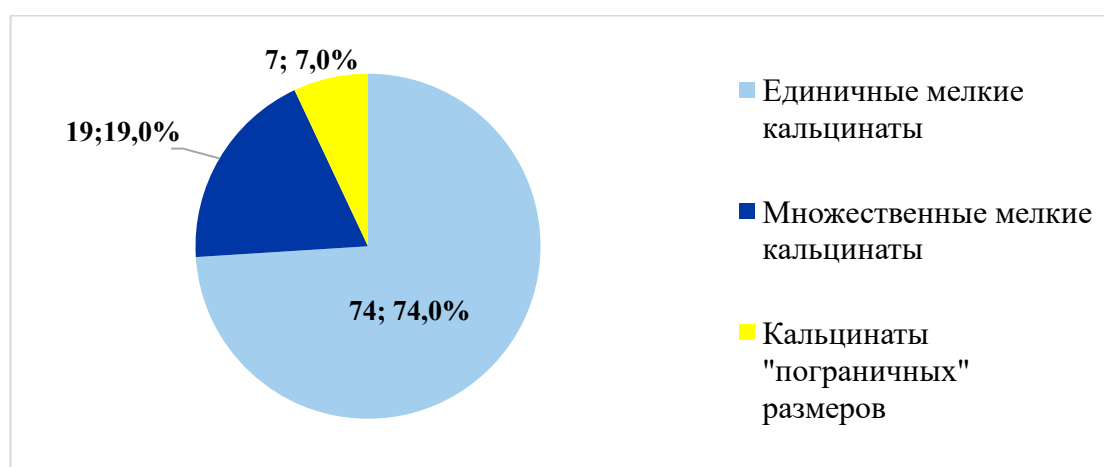


Рисунок 7.4 – Виды остаточных изменений во внутригрудных лимфатических узлах (абс.,%)

ОИ в легких имели 114 чел. (72,2%) из выборки. Преимущественно они были представлены плотными и кальцинированными очагами мелких и средних размеров (в том числе единичными – у 81 чел., 71,1%, множественными – у 12 чел., 10,5%). Пневмосклероз субсегментарной протяженности имел место у 21 пациента (18,4%), Рисунок 7.5. У 36 чел. в группе 2 также имелся механический шов на легком.



Рисунок 7.5 – Виды остаточных изменений в легких (абс.,%)

У пациентов, перенесших тотальную плеврэктомию (n=11), КТ-картина зависела от выраженности плевропневмофиброза и наличия затеков в междолевые и межсегментарные щели на момент операции, т. к. это определяло и травматичность хирургического вмешательства, и возможность восстановления анатомических соотношений. Так, у 10 из 11 чел. (90,9%) сохранялось уменьшение гемиторакса различной степени. У 6 чел. (54,5%) отмечалось фиксированное смещение средостения в сторону поражения. В 3 случаях (27,2%) следствием явилось формирование сколиоза 1 степени. У всех пациентов сохранялись различной степени выраженности тяжистые изменения

легочной паренхимы, расположенные субплеврально или перибронхиально, и облитерация плевральных синусов. Они были максимально выраженными в области плевральных затеков, компрессии легочной ткани и зонах резекции. Формирование экзостозов или сращения ребер в местах экстрафасциального выделения легкого имело место у 2 пациентов. В 5 случаях (45,5%) определялась элевация купола диафрагмы. При частичной плеврэктомии (6 чел.), сопровождавшей резекционные вмешательства, изменения анатомии легкого определялось объемом резекции, а также формировались плевропульмональные сращения в зоне операции.

7.2. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ЗАВЕРШИВШИМИ ОСНОВНОЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

В данном разделе представлены результаты мониторинга за течением туберкулезного процесса после завершения основного курса лечения у 158 пациентов, которые были разделены на две группы: группа 1 (75 чел.) – пациенты, получавшие только консервативную терапию; группа 2 (83 чел.) – пациенты, получавшие комплексное (консервативное и хирургическое) лечение.

Срок наблюдения в III группе диспансерного учета определялся с учетом объема остаточных изменений, социальных условий и медицинских факторов риска. У 105 из 158 чел. (66,5%) КТ проводилась неоднократно, у 53 чел. (33,5%) – однократно. Очно обследовано 102 чел. (65,6%), наблюдались в рамках телемедицинских консультаций 56 чел. (35,4%). В выборке в целом срок наблюдения составил от 1 года до 11 лет. Количество обследованных пациентов в разные сроки после завершения основного курса лечения по группам представлено в Таблице 7.1.

Были проанализированы материально-бытовые и эпидемиологические условия, а также острые и хронические заболевания, перенесенные пациентами после завершения основного курса лечения.

Таблица 7.1 – Количество обследованных пациентов в разные сроки после завершения основного курса лечения

Продолжительность наблюдения	Группа 1 (абс.); n= 75	Группа 2 (абс.), n= 83
1 год	75	83
2 года	54	64
3 года	37	46
4 года и более	12	6

У 69 пациентов группы 1 (92,0%) и 69 пациентов (83,1%) группы 2 чел. после завершения основного курса лечения материально-бытовые условия были удовлетворительными или хорошими, $p=0,048$. У 5 чел. (6,7%) в группе 1 и 12 чел. (14,5%) в группе 2 материальный достаток и санитарная грамотность оставались низкими, $p > 0,05$. Проживали в социопатических семьях единичные пациенты – 1 чел. (1,3%) из группы 1 и 2 чел. (2,4%) из группы 2.

Вернулись в эпидемиологически неблагополучные территории после завершения лечения 13 (17,3%) пациентов из группы 1 и 44 пациента из группы 2 (53,0%), $p < 0,05$. Большинство известных контактов с больными туберкулезом было стойко разобщено. Однако в некоторых случаях нельзя было гарантировать отсутствие повторного периодического контакта, т. к. исходно имелось 2 и более случая туберкулеза среди взрослых разной степени родства, в т. ч. не из постоянного окружения ребенка.

Большинство из наблюдавшихся пациентов не страдали хроническими соматическими заболеваниями и редко болели острыми респираторными заболеваниями. Хронические заболевания, которые могут неблагоприятно сказываться на течении туберкулеза (эндокринная патология: сахарный диабет I типа, ожирение, задержка роста, хронические заболевания ЛОР-органов, врожденный порок сердца) в группе 1 имели 7 пациентов (9,3%), в группе 2 – 8 пациентов (9,6%).

При объективном обследовании большинство пациентов в обеих группах (73 чел., 97,3% в группе 1 и 80 чел., 96,4% в группе 2) не имели симптомов

интоксикации к завершению основного курса лечения и при отдаленных наблюдениях. У 4 чел. (по 2 в каждой группе), перенесших тяжелый первичный туберкулез, окончательное купирование симптомов интоксикации и постепенный прогресс в физическом развитии были достигнуты только через 1–3 года после завершения основного курса лечения (при этом 3 из них получали лечение в соответствии с данными ЛУ, в 1 случае ЛЧ МБТ осталась неизвестной). В группе 2 один пациент предъявлял жалобы на рецидивирующий кашель с гнойной мокротой через 1 год после удаления ВГЛУ с ушиванием бронхоодулярного свища. На КТ у этого пациента выявлено сужение просвета правого верхнедолевого бронха. Ребенок госпитализирован в ФГБНУ «ЦНИИТ». При бронхоскопии в просвете бронха обнаружен выступающий в просвет бронха кончик проленовой нити. Выполнено выпаривание нити лазером, проведен курс антибактериальной терапии. В дальнейшем рецидива неспецифического воспалительного процесса и туберкулеза не отмечалось.

В общеклиническом анализе крови воспалительных изменений не определялось ни у кого из пациентов. В ряде случаев, встречались незначительно выраженная эозинофилия и относительный лимфоцитоз (у детей с аллергическими заболеваниями) или железодефицитная анемия легкой степени (суммарно 22 чел., 29,3% в группе 1 и 15 чел., 18,1% в группе 2). Эти дети нуждались в наблюдении в общей лечебной сети.

Также проанализирована динамика реакции на пробу с АТР. Данная проба регулярно проводилась не всем пациентам, т. к. в связи с перенесенным туберкулезом уже утрачивала свое диагностическое значение.

В группе 1 проба с АТР через 2–3 года после завершения основного курса лечения проведена у 35 пациентов (46,7%). В большинстве случаев она оставалась положительной (32 чел., 91,4%) в т. ч. гиперергической (у 19 чел., 54,3%). Отрицательный результат пробы имели 3 пациента (8,6%).

В группе 2 к 2–3г. после завершения лечения результаты пробы с АТР оценены у 26 чел. (31,3%) и были сходными с группой 1. Из них положительную реакцию имел 21 чел. (80,8%), в т. ч. гиперергическую – 6 чел. (23,1%).

Отрицательную реакцию имели 4 чел. (15,4%), сомнительную – 1 чел. (3,8%). Достоверной разницы с группой 1 не выявлено, $p = 0,08$.

Результаты реакции на пробу с АТР в группах 1 и 2 представлены на Рисунке 7.6.

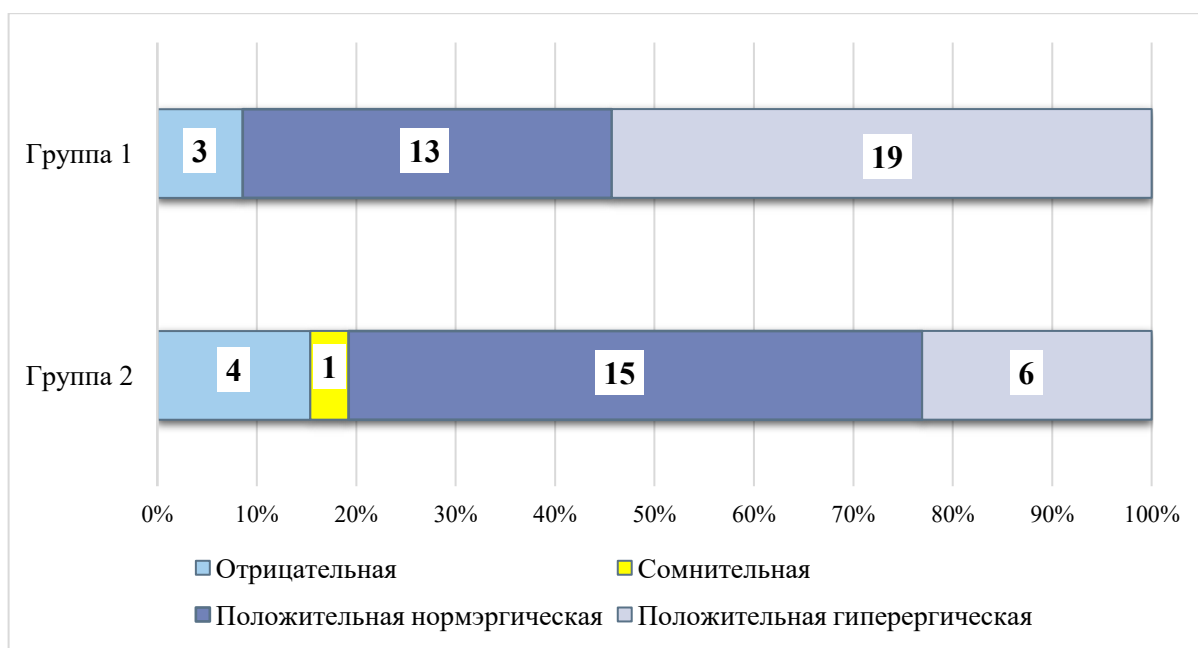


Рисунок 7.6 – Результаты реакции на пробу с АТР через 2–3 года после завершения основного курса лечения у пациентов групп 1 и 2 (абс.)

При положительной реакции на пробу с АТР за время наблюдения варианты ее динамики были разнообразными. В группе 1 динамика оценена у 32 пациентов. Чаще всего (14 чел., 43,7%) реакция оставалась монотонной (гиперэргической – в 9 случаях, нормэргической – в 5 случаях), у 8 чел. (25,0%) отмечалось стойкое снижение чувствительности с переходом из гиперэргической в нормэргическую (к завершению основного курса лечения – у 5 чел., отсроченно – у 3 чел.). Волнообразная динамика реакции на пробу с АТР наблюдалась в 6 случаях (18,8%). При этом у одних пациентов (4 чел.) отмечалось снижение чувствительности с гипер- до нормэргической с последующим повторным повышением через 1–3 года, а у других пациентов (2 чел.) отмечался переход нормэргической реакции в гиперэргическую в процессе лечения и последующее снижение до нормэргической. В некоторых случаях реакция на пробу с АТР

нарастала в процессе лечения и оставалась стойко гиперергической (4 чел., 12,5%).

В группе 2 динамика реакции на пробу с АТР оценена у 21 пациента. Снижение реакции отмечалось у 11 чел., 52,4% (в 8 случаях – к завершению курса лечения, в 3 случаях – позже), нарастание – у 2 чел., 9,5% Волнообразная динамика наблюдалась в 1 случае (4,8%), монотонная – у 7 пациентов, 33,3% (в т. ч. нормергическая – 5 случаев, гиперергическая – 2 случая). Достоверной разницы в видах динамики на пробу с АТР у пациентов групп 1 и 2 не выявлено, $p > 0,05$. Варианты динамики реакции на пробу с АТР представлены на Рисунке 7.7.

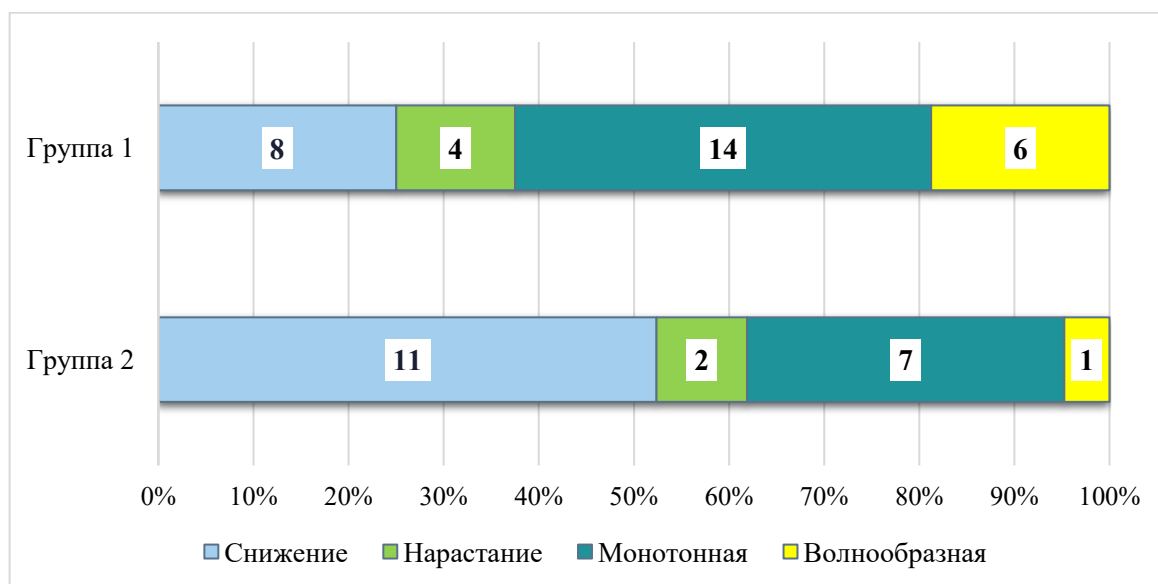


Рисунок 7.7 – Динамика реакции на пробу с АТР у пациентов групп 1 и 2 (абс.)

Таким образом, реакция на пробу с АТР после завершения основного курса лечения в обеих группах значительно варьировала по выраженности и динамике, оставаясь преимущественно положительной, что не позволяло использовать ее как предиктор рецидива за период наблюдения.

Проанализирована динамика КТ-картины. В группе 1 ($n=75$) через 1 год методом КТ обследованы все пациенты. В 2 случаях (2,7%) выявлен рецидив туберкулеза. У 73 чел. (97,3%) без рецидива ТБ результаты КТ-исследования

были различными: в 15 случаях (20,5%) отмечалась дальнейшая положительная динамика, а у 58 чел. (79,5%) КТ-картина оставалась стабильной.

Через 2 года после завершения лечения обследовано 54 пациента, рецидивов не выявлено. У 49 чел., 90,7% КТ-картина не изменилась, а у 5 чел. (9,3%) продолжалась положительная динамика.

Через 3 года обследовано 37 чел., рецидив выявлен в 1 случае.

Более 3-х лет наблюдалось 12 пациентов; во всех случаях КТ-картина оставалась стабильной.

Рецидивы в группе 1 выявлены у 3 (4,0%) пациентов: у 2 чел. – через 1 год, у 1 чел. – через 3 года после завершения лечения).

Отдельно рассмотрена динамика у 36 (49,3%) пациентов без рецидива, которым КТ проводилась ежегодно в течение 3-х лет. Из них в большинстве случаев (31 чел., 86,1%) КТ-картина не изменялась с момента завершения основного курса лечения. Положительная динамика в разные сроки определялась у 5 чел. (13,9%). К 2-м годам после завершения лечения КТ-картина стабилизировалась у 32 чел. (88,9%), а к 3-м годам – у 34 чел. (94,4%).

Положительная динамика в группе 1 выражалась в рассасывании очагов и уменьшении размеров ВГЛУ у 8 чел., дальнейшем регрессе бронхолегочного поражения – у 1 чел., нарастании кальцинации в очагах или ВГЛУ – у 4 чел., появлении кальцинации в одиночных очагах – у 2 чел. У детей, имевших к завершению основного курса лечения размеры лимфатических узлов 10–14мм (7 чел.) показаний к хирургическому лечению не выявлено, т. к. размеры ВГЛУ остались стабильными или уменьшились, а клинико-лабораторная симптоматика отсутствовала.

В группе 2 (n=83) через 1 год после завершения основного курса лечения обследованы все 83 пациента. КТ-картина осталась стабильной у 68 пациентов (81,9%), положительная динамика наблюдалась у 15 пациентов (18,1%), рецидивов выявлено не было.

Через 2 года обследовано 64 пациента: у 61 чел. (95,3%) КТ-картина не изменилась, а в 3 случаях (4,7%) продолжалась положительная динамика, рецидивов также не наблюдалось.

Через 3 года КТ проведена 46 пациентам. Из них положительная динамика продолжалась только в 1 случае (2,2%). В остальных 45 случаях (97,8%) динамики не выявлено.

Более 3-х лет продолжали наблюдаться 11 чел.; из них рентгенологическая картина у 9 чел. не изменилась.

В отдаленные сроки (через 4 и 5 лет после завершения лечения) выявлено 2 рецидива.

Ежегодно в течение 3-х лет методом КТ обследованы 46 пациентов. Через 1 год после окончания лечения положительная динамика определялась только у 8 чел. (17,4%), а в большинстве случаев (38 чел., 82,6%) КТ-картина по сравнению с КТ-исследованием, проведенным к завершению основного курса лечения, не изменилась. К 2-м годам после завершения лечения положительная динамика продолжалась только у 4 чел. (8,7%) к 3-м годам – у 1 чел. (2,2%), а в остальных случаях КТ-картина не изменилась (42 чел., 86,4% и 45 чел., 97,8% к 2-м и 3-м годам соответственно).

Положительная динамика у пациентов группы 2 характеризовалась в 8 случаях дальнейшим рассасыванием патологических изменений – уменьшением размеров и количества очагов, уменьшением размеров ВГЛУ, рассасыванием послеоперационных инфильтративно-ателектатических уплотнений легочной паренхимы. У 4 пациентов с замедленным расправлением легкого после лобэктомий к 1 году наблюдалось восстановление объема легочной ткани. В 2 случаях отмечено нарастание кальцинации в очагах.

Доли пациентов групп 1 и 2, имевших положительную динамику, от числа обследованных на разных сроках после завершения лечения (за вычетом рецидивов), более наглядно представлена на Рисунке 7.8. Через 1 год динамика наблюдалась только у 1/5 пациентов в обеих группах (20,5% в группе 1 и 18,1% в группе 2). В каждом последующем году наблюдалось меньшее число

пациентов, т. к. часть из них уже была снята с диспансерного учета, а положительная динамика наблюдалась в единичных случаях.

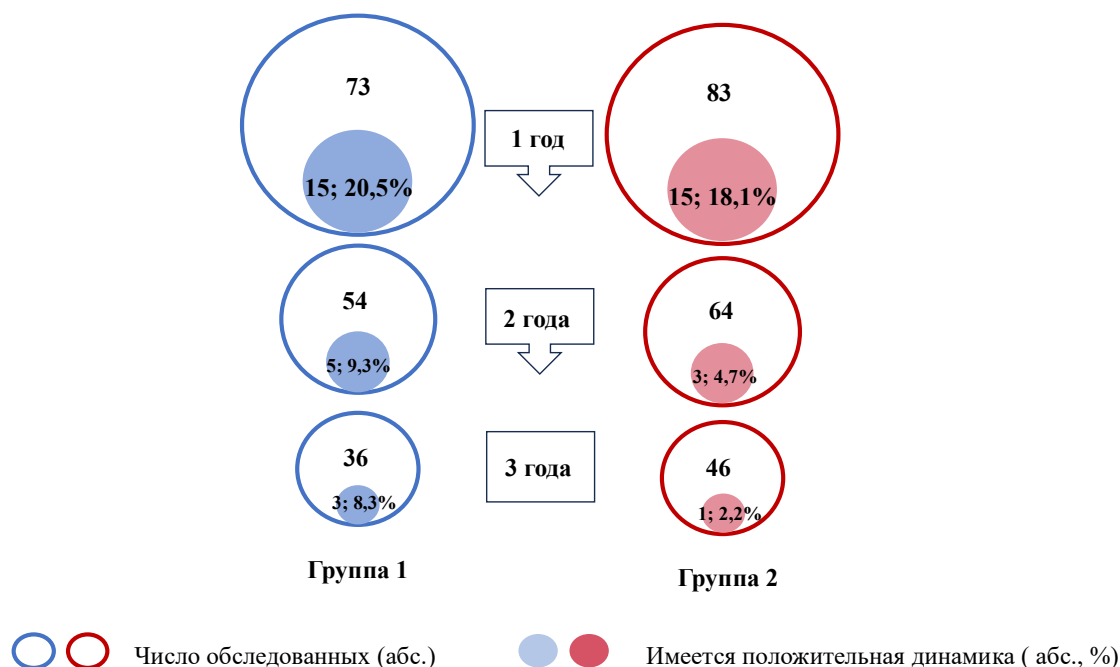


Рисунок 7.8 – Наличие положительной динамики КТ-картины у пациентов без рецидива в группах 1 и 2 (абс., %).

Динамика стабилизации КТ-картины у пациентов групп 1 и 2, подвергавшихся ежегодному КТ-контролю в течение 3-х лет (за вычетом рецидивов), представлена на Рисунке 7.9. У большинства пациентов групп 1 и 2 (86,1% и 82,6% соответственно) КТ-картина через 1 год после завершения основного курса лечения не изменялась. При обследовании через 3 года после завершения лечения КТ-картина была стабильной в 94,4% и 97,8% соответственно.

В целом, в выборке (n=158) у большинства пациентов (146 чел., 92,4%) КТ-картина не изменялась от завершения основного курса лечения до прекращения наблюдения или отмечалась незначительная положительная

динамика оставшихся туберкулезных или послеоперационных патологических изменений, но она не влияла на тактику ведения пациентов.

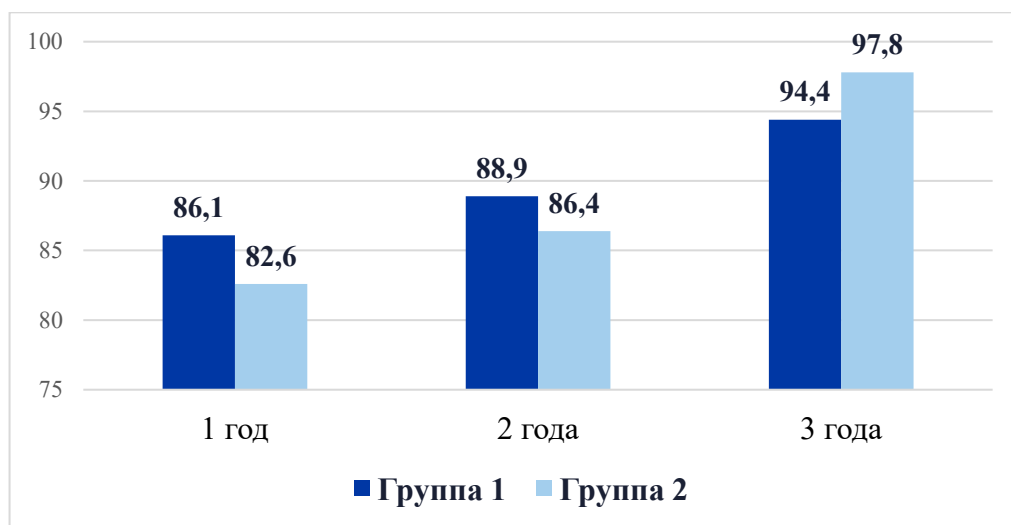


Рисунок 7.9 – Доля стабильной КТ-картины на разных сроках от завершения основного курса лечения в группах 1 и 2 при ежегодном КТ-контроле (%)

КТ-динамика, значимая для определения лечебной тактики (уменьшение ВГЛУ до размеров, не требующих хирургического лечения) имелась в немногочисленных случаях (7 чел., 4,4%).

Рецидивы выявлены у 5 из 158 пациентов, что составило 3,2%. Доля пациентов с рецидивами в группах достоверно не различалась и составила 3 чел., 4,0% в группе 1 и 2 чел., 2,4% в группе 2 ($p > 0,05$) несмотря на то, что консервативный этап лечения у пациентов группы 2 был завершён с худшим результатом, чем в группе 1. Сроки стабилизации КТ-картины в группах 1 и 2 также достоверно не различались.

7.3. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

При оценке рецидивов суммировали пациентов, получавших основной курс лечения по месту жительства и направленных в ФГБНУ «ЦНИИТ» при выявлении рецидива (8 чел.) и пациентов, у которых рецидив выявлен в ходе

проводимых нами катamnестических наблюдений, п.7.1 (5 из 158 чел.). Таким образом, объем проанализированной выборки составил 166 чел. Из них в период проведения основного курса лечения получали только консервативную терапию 83 чел., подвергались хирургическим вмешательствам также 83 чел.

Первоначально у пациентов с рецидивами устанавливался диагноз: ИТ – у 8 чел., ТБ ВГЛУ – у 2 чел., ОТ, КП и ДТ – по 1 случаю. Первый курс лечения у пациентов с рецидивами проводился по I или III РХТ – в 6 случаях, по II РХТ – в 2 случаях, по IV и V РХТ – в 5 случаях. Основой для выбора РХТ служили: собственные ТЛЧ – у 4 чел., ТЛЧ источника инфекции – у 4 чел. Эмпирически I или III РХТ назначались 5 пациентам. Необходимо отметить, что лечение по IV и V РХТ было проведено до 2020 г., и по этой причине в схему не включались линезолид и бедаквилин. Подвергались хирургическим вмешательствам в период проведения 1-го курса лечения 3 из 13 чел.

По завершении первого курса лечения остаточные изменения по данным КТ расценивались как малые у 6 чел., большие – у 5 чел. В 3-х случаях при снятии с диспансерного учета КТ не была проведена, поэтому точно судить об объеме остаточных изменений не представлялось возможным.

Сроки возникновения рецидива были различными. На 1–3 году после завершения основного курса лечения они диагностированы у 8 чел., в более поздние сроки, т. е. после снятия с диспансерного учета – у 5 чел. При рецидиве преимущественно устанавливался диагноз ИТ (9 чел.), по 1 случаю – ОТ, ТБ ВГЛУ, КП и ДТ.

У всех пациентов выявлены факторы, которые могли способствовать рецидиву ТБ: большие остаточные изменения (множественные очаги в легких – 3 чел., полость в легком – 1 чел., множественные частично кальцинированные крупные ВГЛУ и фиброателектаз – 1 чел.). Повторный контакт с больными туберкулезом имели 6 чел., неблагоприятные социально-бытовые условия – 4 чел. В 1 случае первый курс лечения был прекращен ранее запланированного срока из-за неустранимого нежелательных явлений от приема противотуберкулезных препаратов. У 1 пациента из-за спектра лекарственной

устойчивости схема была ограничена только тремя противотуберкулезными препаратами. При рецидиве собственные ТЛЧ были получены еще у 7 чел. (в т. ч. у 4 впервые выявлена МЛУ). Окончательная доля пациентов с МЛУ МБТ среди пациентов с рецидивами составила 9 из 13 чел., 69,2%. Перенес новую коронавирусную инфекцию 1 подросток. У 4 чел. имел место 1 фактор из перечисленных, у 9 чел. сочеталось несколько факторов. Из 83 пациентов, получавших хирургическое лечение, рецидив возник в 4 случаях (4,8%), а из числа пациентов, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам – у 9 из 83 чел. (10,8%), $p > 0,05$. При этом у всех 3-х пациентов так же, как и у не подвергавшихся хирургическому лечению, имелись факторы риска рецидива (МЛУ, повторный контакт с больным туберкулезом, большие ОИ, асоциальный образ жизни).

В целом из 166 пациентов не имели указанных факторов риска 48 чел. У этих пациентов рецидивов за время наблюдения не возникло. Имели перечисленные факторы 118 чел. (из них: 1 фактор – 60 чел., 50,8%, 2 фактора – 33 чел., 28,0%, 3 фактора – 19 чел., 16,1%, 4 фактора – 6 чел., 5,1%). Доля рецидивов среди пациентов, имевших факторы риска, была достоверно выше и составила 13 чел., 11,0% ($p < 0,05$).

С учетом изложенного, разработаны показания для проведения КТ у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания после завершения основного курса лечения:

- при отсутствии факторов риска рецидива – к снятию с диспансерного учета
- при наличии факторов риска (подростковый возраст, состояние иммуносупрессии различного генеза, неблагоприятное эпидемиологическое окружение, асоциальный образ жизни семьи, неполноценный основной курс химиотерапии по длительности или комбинации препаратов, эмпирический подбор режима химиотерапии из-за отсутствия данных о лекарственной

устойчивости) и после тотальной плеврэктомии – ежегодно до снятия с диспансерного учета.

Ниже приведены клинические примеры, демонстрирующие рецидивы ТБ при наличии различных факторов риска.

Клинический пример 7.1.

Пациентка З., 17 лет (2002 г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного № 229

Поступила в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 13.06.2018

Контакт с больным туберкулезом не установлен. При обследовании по поводу длительного кашля в мае 2018г. выявлен инфильтративный туберкулез С₆ правого легкого, МБТ(-), Рисунок 7.10-а. При бронхоскопии патологических изменений бронхиального дерева не выявлено. В БАЛ обнаружена ДНК МБТ, устойчивых к изониазиду и рифампицину, этамбутолу, этионамиду. Назначено лечение по IV РХТ. Течение заболевания торпидное. В мокроте на 4-м и 6-м мес. лечения определялась ДНК МБТ. По данным КТ, к 12 мес. лечения достигнуто значительное рассасывание патологических изменений с сохранением немногочисленных плотных очагов в пределах С₆ (малые ОИ), Рисунок 7.10-б.

Пациентка социально адаптированная, вредных привычек не имеет. При обследовании через 3 года после завершения основного курса лечения перед снятием с диспансерного учета выявлено увеличение размеров очагов в С₆ правого легкого (Рисунок 7.10-в). Диагностирован рецидив туберкулеза.

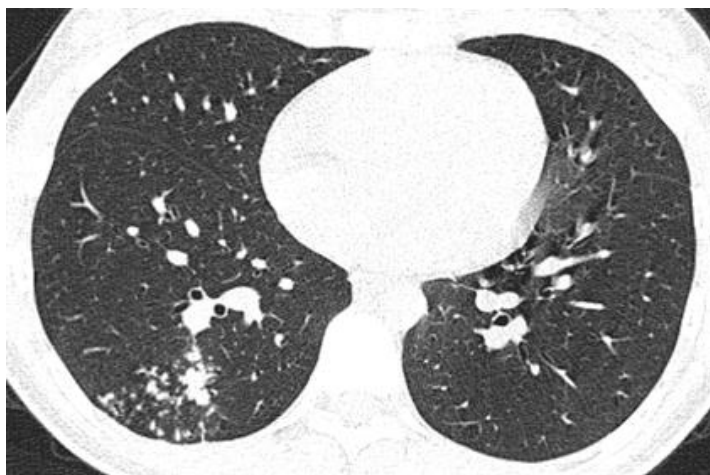


Рисунок 7.10-а — КТ пациентки З., 17 лет, от 24.05.2018, легочное окно, аксиальная проекция. Множество бронхогенных очагов в С₆ правого легкого, местами сливающихся и окруженных зоной «матового стекла»



Рисунок 7.10-б — КТ пациентки З., 17 лет, от 08.11.2019, легочное окно, аксиальная проекция. Значительное рассасывание патологических изменений к завершению курса лечения

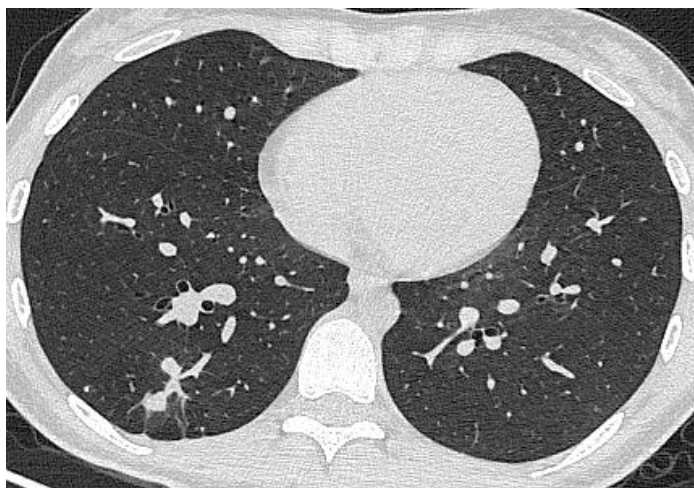


Рисунок 7.10-в — КТ пациентки З., 17 лет, от 29.06.2022, легочное окно, аксиальная проекция. Увеличение размеров перибронхиальных очагов в С6 правого легкого (рецидив)

В данном случае эффект от лечения, хотя и был достигнут, но длительное сохранение ДНК МБТ в мокроте свидетельствовало о торпидном течении туберкулезного процесса. Это может быть связано с изменениями в легком по типу обструктивного бронхолита, когда полноценная эвакуация казеозных масс затруднена. Несмотря на то, что очаговые изменения в пределах одного сегмента рассматриваются как «малые» ОИ, в данном случае они послужили источником рецидива.

Клинический пример 7.2.

Пациент Х., 17 лет (2003 г. рождения)

Медицинская карта стационарного больного № 1203

Поступил в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» 26.07.2018

Пациент из асоциальной семьи: родители злоупотребляют алкоголем. Оба больны фиброзно-кавернозным туберкулезом, к лечению не привержены. При

профилактическом обследовании у подростка выявлен ИТ верхней доли правого легкого в фазе распада (C_{1-2}) и обсеменения (в C_3 , 4 правого легкого), МБТ(+), МЛУ МБТ (к рифампицину), Рисунок 7.11-а.

Получил лечение в ПТД по IV РХТ, в комбинации моксифлоксацин + капреомицин + цикloserин + пиразинамид + этамбутол + ПАСК + линезолид: в течение 9 мес. Бактериовыделение уменьшилось, полость распада сохранялась. Переведен в ФГБНУ «ЦНИИТ» в связи с недостаточной эффективностью лечения. Лечение продолжено в комбинации: спарфлоксацин + цикloserин + пиразинамид + этамбутол + ПАСК + линезолид до получения ТЛЧ ФМ. Через 2 мес. определен спектр лекарственной устойчивости: изониазид + рифампицин + этамбутол + этионамид + пиразинамид + аминогликозиды + моксифлоксацин + офлоксацин. Лечение продолжено в комбинации: пиразинамид + спарфлоксацин + линезолид + цикloserин + бедаквлин. Через 8 мес. сформировались туберкулемы верхней доли правого легкого (Рисунок 7.11-б), по поводу которых проведена VATS справа, верхняя лобэктомия.

После операции лечение продолжено по IV РХТ в течение 6 мес. По данным КТ к 6 мес. после операции, в легких очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Картина соответствует состоянию после верхней лобэктомии правого легкого (Рисунок 7.11-в).

После завершения основного курса лечения подросток вернулся в семью, где сохранялся контакт с больными туберкулезом родителями. Сам он также избегал посещения ПТД, от проведения противорецидивного курса отказался. Через 3 года диагностирован рецидив (Рисунок 7.11-г).

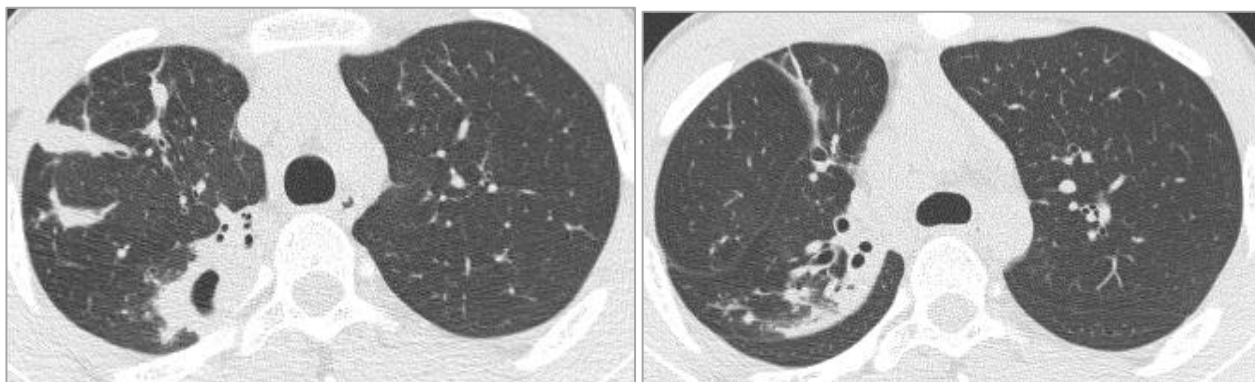


Рисунок 7.11-а — КТ пациента Х., 17 лет, от 05.07.2018, легочное окно, аксиальная проекция (на момент выявления неэффективности лечения). Участки консолидации в C_1 правого легкого, участок консолидации с полостью распада и признаками ателектаза в C_2 правого легкого.

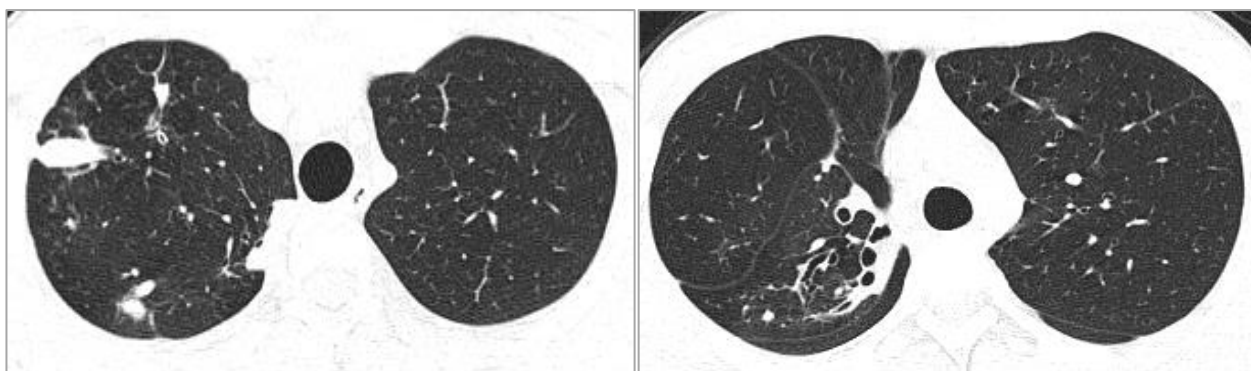


Рисунок 7.11-б — КТ пациента Х., 17 лет, от 05.03.2019, легочное окно, аксиальная проекция (завершение интенсивной фазы, перед оперативным вмешательством)



Рисунок 7.11-в — КТ пациента Х., 17 лет, от 13.09.2019 (6 мес. после верхней лобэктомии правого легкого, завершение основного курса лечения), легочное окно, аксиальная проекция. Остаточных посттуберкулезных изменений не определяется. В корне левого легкого прослеживается механический шов



Рисунок 7.11-г — КТ пациента Х. КТ от 13.12.2022, легочное окно, аксиальная проекция (3г. после верхней лобэктомии правого легкого). Инфильтративные изменения средней доли правого легкого (рецидив)

В данном случае особенности химиотерапии были обусловлены лекарственной устойчивостью к большому числу ПТП и трудностью подбора достаточного числа препаратов, к которым ЛЧ сохранена, что заведомо

повышает риск рецидива. Хирургическое лечение было проведено в надежде максимальной санации очага инфекции, а проводимая противотуберкулезная терапия позволила избежать прогрессирования туберкулеза в послеоперационном периоде. Однако факторами, определившими дальнейшее течение заболевания, явились суперинфекция и асоциальный образ жизни.

Резюме: Динамическое наблюдение за пациентами показало, что в большинстве случаев КТ-картина не изменялась от завершения основного курса лечения до прекращения наблюдения или отмечалась незначительная положительная динамика оставшихся туберкулезных или послеоперационных патологических изменений, но она не влияла на тактику ведения пациентов. КТ-динамика, значимая для определения лечебной тактики (уменьшение ВГЛУ до размеров, не требующих хирургического лечения) имела в единичных случаях.

Рецидивы были редкими (3,2%), что характерно для детского возраста. Доля пациентов с рецидивами достоверно не различалась у не оперированных и оперированных пациентов.

Рецидивы были выявлены только у пациентов, имевших факторы риска: подростковый возраст, состояние иммуносупрессии различного генеза, неблагополучное эпидемиологическое окружение, асоциальный образ жизни семьи, неполноценный основной курс лечения, МЛУ МБТ, торпидное или волнообразное течение в период проведения основного курса ХТ. Это свидетельствует о целесообразности ежегодного проведения КТ в период наблюдения в III группе диспансерного учета только пациентам, имеющим данные факторы.

Проведение КТ перед снятием с диспансерного учета необходимо всем пациентам независимо от объема и характера остаточных изменений для последующей адекватной оценки в случае подозрения на рецидив ТБ.

ГЛАВА 8. ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В связи с сохраняющейся у части пациентов потребности в многократных КТ-исследованиях следующим этапом данной работы стал анализ возможности использования НДКТ при наблюдении детей и подростков с ТБ органов дыхания.

Изучение возможности применения НДКТ в оценке туберкулезного процесса у детей проводилось в 2 этапа: 1 этап – Сравнительная оценка качества изображения при СДКТ и НДКТ, 2 этап – Когортная одномоментная оценка качества изображения при НДКТ в разных возрастных группах.

СДКТ проводилась на компьютерном томографе SOMATOM Emotion 16 (Siemens) с использованием алгоритмов фильтрованных обратных проекций, НДКТ – на компьютерном томографе SOMATOM go. Up (Siemens) с использованием алгоритмов итеративной реконструкции. Для детей старшего возраста и подростков использовался стандартный (взрослый) протокол: толщина томографического среза 0,6-0,8мм, напряжение на трубке 130kV, время оборота трубки – 0,8с, ПИТЧ-фактор – 1,1. Для детей использовались педиатрические протоколы. Для томографа SOMATOM Emotion 16: толщина томографического среза 1,5мм, напряжение на трубке 110kV, время оборота трубки – 0,8с, ПИТЧ-фактор – 1,5. Для томографа SOMATOM go. Up: толщина томографического среза 0,8мм (Для достижения идентичных параметров дополнительно проводилась реконструкция с толщиной среза 1,5мм), напряжение на трубке 110kV, время оборота трубки – 0,8с, ПИТЧ-фактор – 1,5. Уровень тока трубки во всех случаях автоматически устанавливался индивидуально.

В качестве объективного показателя качества изображения использовали показатель шума и соотношение сигнал/шум (С/Ш). Объективный шум вычисляли как среднее SD показателя плотности ткани, измеренной в круговой области интереса (40–100мм²) на уровне левого желудочка, подлопаточной

мышцы, подкожной жировой клетчатки, нисходящей аорты и легочной ткани на уровне верхней доли правого легкого. Соотношение сигнал-шум рассчитывали по формуле $C/\Pi = \text{плотность ткани} / \text{объективный шум}$. Субъективными показателями качества изображения были видимость нормальных анатомических структур (субсегментарные бронхи, легочный интерстиций, жировая клетчатка, внутригрудные лимфатические узлы, костные структуры) и патологические изменения (консолидация, очаги в легких, повышенная воздушность легочной ткани, ретикулярные изменения, матовое стекло, кальцинация). Видимость нормальных анатомических структур и патологических изменений оценивали в аксиальной проекции, легочном или абдоминальном окне. Для субъективной оценки качества изображения использовалась полуколичественная 4-балльная шкала: 4 – отличное или хорошее качество, 3 – визуализация затруднена, но качество изображения диагностическое, 2 – визуализация существенно затруднена, качество не диагностическое, 1 – структуры не визуализируются.

Отличное или хорошее качество изображения оценивались одинаково ввиду отсутствия различий в диагностической значимости. Выраженность артефактов оценивалась также по 4-балльной шкале в порядке возрастания. Изображения анализировались на одном и том же рабочем месте врача-рентгенолога, оснащенном монитором NEC MultiSync PA27w (разрешение 2560x1440), с использованием программы Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2021.1. Jun 27, 2021. URL: <https://www.radiantviewer.com>. Клинические данные были доступны рентгенологам. Лучевую нагрузку оценивали с помощью эффективной дозы E (далее – ЭД), рассчитанной как произведение DLP (Dose Length Product, произведение дозы на длину – поглощенная доза за все КТ-исследование с учетом протяженности области сканирования и количества повторных сканирований), отраженного в индивидуальном протоколе пациента, и возрастного коэффициента в соответствии с МУ 2.6.1.3584-19 "Изменения в МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований»: в возрасте 2–7 лет

– 0,033 мЗв/(мГр·см), 7–12 лет – 0,026 мЗв/(мГр·см), 12–17 лет – 0,016 мЗв/(мГр·см) [80]. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 27.0. Для сравнения средних величин использовали непараметрические критерии: Уилкоксона – для зависимых совокупностей, Краскала-Уоллиса – для независимых совокупностей. Сравнение процентных долей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для оценки совпадения мнений рентгенологов применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

8.1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СО СТАНДАРТНОЙ ДОЗОЙ

В данную часть исследования включены 44 пациента: 33 подростка (возраст 13–17 лет) и 11 детей в возрасте 4–12 лет, которым рентгенологический контроль за течением туберкулеза органов дыхания в процессе основного курса лечения и после его завершения проводился методом КТ.

Критерии включения:

1. Достижение стабильной рентгенологической картины к моменту включения в исследование.
2. Отсутствие отрицательной клинико-лабораторной динамики туберкулезного процесса между СДКТ и НДКТ-исследованиями.
3. Отсутствие острых респираторных заболеваний в течение месяца перед КТ-исследованиями.
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерий исключения:

1. Наличие других заболеваний органов дыхания.

Интервал между СДКТ и НДКТ-исследованиями составил от 1,5 до 12 мес. Анализ качества изображения проводился независимо 2-мя рентгенологами с последующим подсчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Сравнительная оценка качества изображения у подростков (стандартные протоколы)

Изображения аорты, левого желудочка, мышечной ткани и клетчатки характеризовались более низким шумом и более высоким соотношением сигнал/шум при НДКТ, легочной ткани – при СДКТ (данные представлены в Таблице 8.1).

Таблица 8.1 – Объективная сравнительная оценка качества изображения при компьютерной томографии со стандартной и низкой дозой

Ткань	Возрастная группа	Средняя плотность, HU		Средний шум, HU			Соотношение сигнал/шум		
		СДКТ	НДКТ	СДКТ	НДКТ	p	СДКТ	НДКТ	p
Аорта	подростки	41,8	43,1	15,9	11,0	<0,001	2,9	4,2	<0,001
	дети	41,6	48,5	13,9	15,9	>0,05	3,3	3,3	>0,05
Левый желудочек	подростки	44,9	47,8	16,1	10,3	<0,001	2,9	5,1	<0,001
	дети	57,2	45,7	14,5	16,3	>0,05	3,1	3,2	>0,05
Легочная ткань	подростки	-895,8	-895,1	56,5	74,5	<0,001	16,6	12,1	<0,001
	дети	-728,3	-816,2	30,5	33,6	>0,05	33,3	25,0	>0,05
Мышцы	подростки	60,2	57,0	15,2	11,6	<0,001	4,1	4,9	<0,001
	дети	57,7	56,1	10,9	17,3	<0,05	5,6	3,8	<0,05
Клетчатка	подростки	-95,4	-97,3	14,9	11,9	<0,001	6,6	8,2	<0,001
	дети	-110,5	-109,3	5,6	15,5	<0,05	10,2	7,1	<0,05

Все патологические изменения при СДКТ и НДКТ были идентифицированы обоими рентгенологами. Субъективное качество изображения по всем изученным параметрам было оценено как хорошее или отличное в 100% случаев при СДКТ и 97% – при НДКТ. Более подробно информация представлена в Таблице 8.2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между оценками рентгенологов для нормальных анатомических структур составил 0,96 при СДКТ (весьма высокая степень связи по шкале Чеддока, $p < 0,05$) и 0,82 при НДКТ (высокая степень связи, $p < 0,05$), для

патологических изменений – 1,00 (полная корреляционная связь, $p < 0,05$) для СДКТ, и 0,91 для НДКТ (весьма высокая степень связи, $p < 0,05$). Средняя ЭД при СДКТ составила $4,12 \pm 1,10 \text{ мЗв}$, при НДКТ – $1,89 \pm 0,45 \text{ мЗв}$, $p < 0,05$.

Таблица 8.2 – Субъективная сравнительная оценка качества изображения при компьютерной томографии со стандартной и низкой дозой

Показатели	Возрастная группа	Качество изображения, СДКТ (средний балл)		Качество изображения, НДКТ (средний балл)	
		Рентгенолог 1	Рентгенолог 2	Рентгенолог 1	Рентгенолог 2
Артефакты					
Артефакты движения	подростки	1,2 ±0,48	1,2±0,36	1,3±0,52	1,2±0,36
	дети	1,6±0,67	1,9±0,70	1,4±0,50	1,4±0,67
Артефакты перехода сред	подростки	1,2±0,50	1,1±0,33	1,2±0,36	1,2±0,36
	дети	1,4±0,67	1,7±0,78	1,5±0,82	1,4±0,67
Видимость нормальных анатомических структур					
Субсегментарные бронхи	подростки	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети	3,7±0,47	4,0	4,0	4,0
Легочный интерстиций	подростки	4,0	4,0	3,8±0,36	4,0
	дети	4,0	3,8±0,40	4,0	4,0
Междолевые щели	подростки	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети	4,0	4,0	4,0	4,0
Внутригрудные лимфатические узлы	подростки	4,0	4,0	3,9±0,24	3,9±0,24
	дети	4,0	4,0	4,0	4,0
Костная структура	подростки	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети	4,0	4,0	4,0	4,0
Клетчатка	подростки	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети	4,0	4,0	4,0	4,0

Продолжение таблицы 8.2

Показатели	Возрастная группа	Качество изображения, СДКТ (средний балл)		Качество изображения, НДКТ (средний балл)	
		Рентгенолог 1	Рентгенолог 2	Рентгенолог 1	Рентгенолог 2
Видимость патологических изменений					
Консолидация	подростки (n=14)	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети (n=2)	4,0	4,0	4,0	4,0
Паренхиматозные тяжи	подростки (n=27)	4,0	4,0	4,0	4,0
	дети (n=9)	4,0	4,0	4,0	4,0
Утолщение плевры	подростки (n=10)	4,0	4,0	4,0	4,0
	Дети (n=2)	4,0	4,0	4,0	4,0
Очаги	подростки (n=21)	4,0	4,0	4,0	4,0
	Дети (n=5)	4,0	3,8±0,45	4,0	3,8±0,45
Матовое стекло	подростки (n=4)	4,0	4,0	3,8±0,50	4,0
	дети	—	—	—	—
Кальцинаты	подростки (n=21)	4,0	4,0	4,0	4,0
	Дети (n=9)	3,8±0,33	3,8±0,33	4,0	4,0

Изображения основных патологических изменений у подростков при СДКТ и НДКТ представлены ниже на Рисунках 8.1-а,б, 8.2-а,б, 8.3-а,б, 8.4-а,б, 8.5.-а,б.



Рисунок 8.1-а

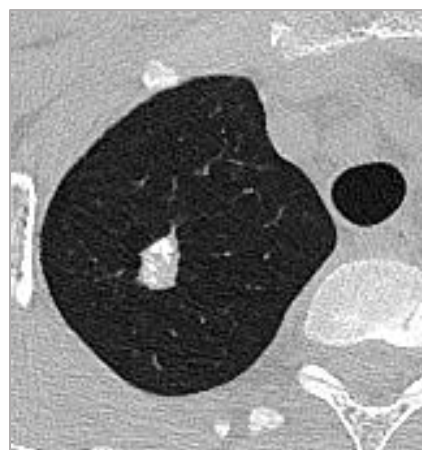


Рисунок 8.1-б

Рисунок 8.1 – КТ пациента Т., 16 лет. Легочное окно, аксиальная проекция. Округлый участок консолидации в С1 правого легкого (туберкулема) (а – СДКТ от 29.03.2021, б – НДКТ от 26.05.2021)

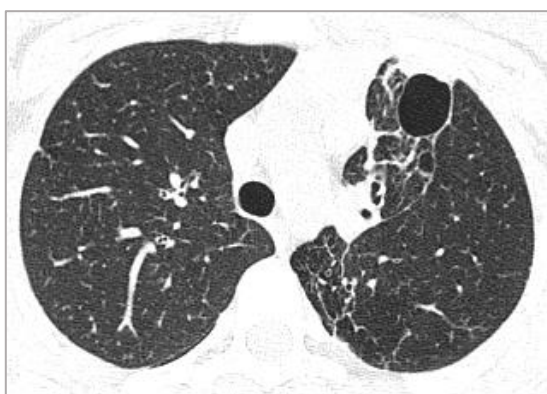


Рисунок 8.2-а



Рисунок 8.2-б

Рисунок 8.2 – КТ пациентки А., 13 лет. Легочное окно, аксиальная проекция. Тонкостенная воздушная полость на фоне пневмосклероза в С1-2 левого легкого (санированная каверна) (а – СДКТ от 13.05.2021, б – НДКТ от 30.06.2021)

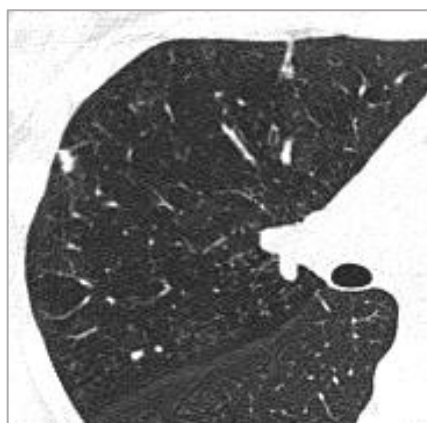


Рисунок 8.3-а

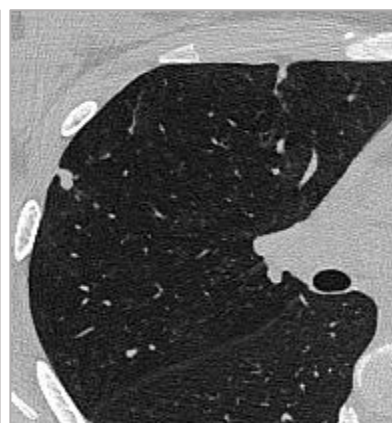


Рисунок 8.3-б

Рисунок 8.3 – КТ пациентки Ш., 13 лет. Легочное окно, аксиальная проекция. Плотные очаги различных размеров в средней доле правого легкого (а – СДКТ от 24.11.2020, б – НДКТ от 02.03.2021)



Рисунок 8.4-а



Рисунок 8.4-б

Рисунок 8.4 – КТ пациента А., 13 лет. Абдоминальное окно, аксиальная проекция. Хроническая туберкулезная эмпиема плевры справа. Утолщение плевральных листков и плевральное осумкование по передней аксиллярной линии (а – СДКТ от 14.04.2023, б – НДКТ от 05.06.2023)

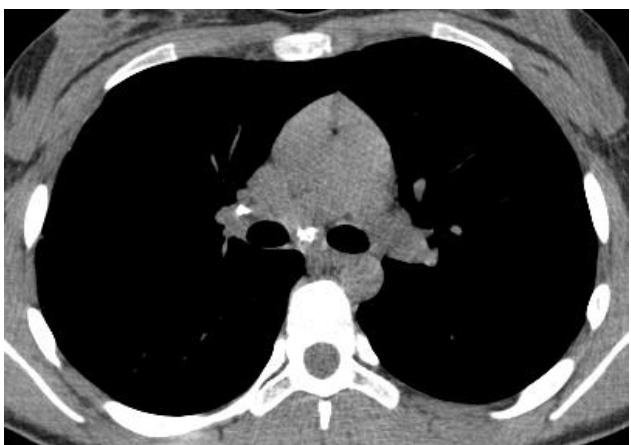


Рисунок 8.5-а



Рисунок 8.5-б

Рисунок 8.5 – КТ пациентки П., 14 лет. Абдоминальное окно, аксиальная проекция. Хроническая туберкулезная эмпиема плевры справа. Утолщение плевральных листков и плевральное осумкование по передней аксиллярной линии (а – СДКТ от 14.04.2023, б – НДКТ от 05.06.2023)

Сравнительная оценка качества изображения у детей (педиатрические протоколы)

При объективной оценке качества изображений, полученных с использованием детских протоколов, соотношение сигнал-шум было идентичным для легочной ткани, аорты, левого желудочка, а для мышечной ткани и жировой клетчатки было несколько выше при СДКТ (Таблица 8.2). При

этом субъективное качество изображения по всем изученным параметрам было оценено как хорошее или отличное в 9 из 11 случаев при СДКТ и 9 из 11 – при НДКТ. В 2 из 11 случаев как при СДКТ, так и НДКТ, изображение было пригодным для ограниченной интерпретации из-за артефактов, связанных с подвижностью пациента. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между оценками рентгенологов для нормальных анатомических структур составил 0,7 (высокая степень связи, $p < 0,05$) при СДКТ и 0,92 при НДКТ (весьма высокая степень связи по шкале Чеддока, $p < 0,05$), для патологических изменений – 0,95 для СДКТ, и 0,78 для НДКТ (высокая степень связи, $p < 0,05$). Средняя ЭД при СДКТ составила $3,25 \pm 0,8$ мЗв, при НДКТ – $1,70 \pm 0,43$ мЗв, $p < 0,05$.

Таким образом, сравнение качества изображения при СДКТ и НДКТ органов грудной клетки у подростков продемонстрировало более низкий уровень шума и более высокое соотношение сигнал/шум при НДКТ для всех проанализированных структур (аорта, левый желудочек сердца, мышечная ткань и клетчатка), за исключением легочной паренхимы. При использовании педиатрических протоколов соотношение сигнал/шум было одинаковым или несколько более высоким при СДКТ. Субъективное качество изображения в большинстве случаев как у детей, так и у подростков было оценено как хорошее или отличное с высокой корреляционной связью между оценками рентгенологов.

Визуализация при НДКТ была хуже в единичных случаях при оценке легочного интерстиция и уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла” при использовании как педиатрического, так и взрослого протокола (Рисунок 8.6.-а, б) Однако эти изменения ни в одном случае не являлись единственными у больных туберкулезом, и оценка динамики заболевания проводилась преимущественно по другим КТ-паттернам. При этом уровень лучевой нагрузки при НДКТ был ниже, чем при СДКТ в 2,17 раз у подростков и в 1,91 раз у детей.



Рисунок 8.6-а



Рисунок 8.6-б

Рисунок 8.6 – КТ пациента М., 11 лет. Легочное окно, аксиальная проекция (а – НДКТ от 15.11.2023, б – СДКТ от 17.01.2024). Туберкулез, развившийся на фоне приема блокаторов ФНО- α . Интерстициальные уплотнения в нижней доле левого легкого лучше визуализируются на СДКТ

Изображения патологических изменений, полученные при проведении СДКТ и НДКТ по педиатрическим протоколам представлены на Рисунках 8.7-а, б, 8.8-а, б и 8.9-а, б.



Рисунок 8.7-а



Рисунок 8.7-б

Рисунок 8.7 – КТ пациентки Л., 5 лет. Абдоминальное окно, аксиальная проекция. Кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах слева (а – СДКТ от 17.11.2021, б – НДКТ от 18.11.2022)



Рисунок 8.8-а



Рисунок 8.8-б

Рисунок 8.8 – КТ пациентки А., 10 лет. Легочное окно, аксиальная проекция. Очаг Гона в С5 правого легкого (а – СДКТ от 17.11.2021, б – НДКТ от 16.11.2022)



Рисунок 8.9-а



Рисунок 8.9-б

Рисунок 8.9 – КТ пациентки Д., 6 лет. Легочное окно, аксиальная проекция. Участки пневмосклероза в С5, С9 левого легкого, сформировавшиеся в исходе бронхолегочного поражения. (а – СДКТ от 08.09.2020, б – НДКТ от 07.09.2021)

Так как педиатрический протокол при СДКТ изначально характеризовался большей толщиной томографического среза при большей лучевой нагрузке, а качество изображения при НДКТ было диагностическим, набор пациентов по этическим соображениям был ограничен рассчитанным минимальным объемом выборки, и в дальнейшем проводилось когортное исследование, результаты которого представлены ниже.

8.2. КОГОРТНАЯ ОДНОМОМЕНТНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРИ НДКТ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Проанализированы результаты 144 КТ-исследований органов грудной клетки, проведенных у детей и подростков с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания и посттуберкулезными изменениями. Кроме общих критериев включения и исключения, в данной части работы использовались дополнительные.

Критерий включения: Отсутствие острых респираторных заболеваний в течение месяца перед КТ-исследованиями.

Критерий исключения: Наличие других заболеваний органов дыхания

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от возрастных особенностей (возможность произвольной регуляции акта дыхания, ростовые скачки: 1 группа – 2–3 года (n=38), 2 группа – 4–6 лет (n=33), 3 группа – 7–12 лет (n=33 чел.), 4 группа – 13–17 лет (n=40). С учетом данных особенностей, в группах 1, 2 и 3 использовался педиатрический протокол, в группе 4 – стандартный протокол; оценка качества изображения проводилась внутри каждой из групп, а сравнительный анализ – только в группах 1–3. Так как на качество изображения влияют не только физические параметры исследования, но и подвижность пациента, у пациентов раннего возраста (группа 1) качество изображения оценивалось отдельно для исследований, проведенных в состоянии бодрствования при спонтанном дыхании (подгруппа 1-а, n=27) и проведенных под седацией (подгруппа 1-а, n=12 чел). Состояние седации достигалось внутримышечным введением мидазолама в дозе 0,05–0,15 мг/кг. Показанием к проведению седации был возраст менее 3-х лет, у детей в возрасте старше 3-х лет – наличие двигательного возбуждения из-за страха перед исследованием или неудовлетворительное качество предыдущего КТ-исследования. В группах 2,3,4 седация не проводилась.

Во всех случаях пациентам до поступления в ФГБНУ «ЦНИИТ» проводилась КТ органов грудной клетки в разных медицинских учреждениях на разных томографах, без контрастного усиления, с толщиной среза от 0,6 до 1,3мм, что

давало предварительное представление об объеме и характере патологических изменений.

Соотношение сигнал/шум составило от 3,27 до 25,01 для различных тканей и было максимальным для легочной паренхимы. Соотношение сигнал-шум для легочной паренхимы в группах 1–3 увеличивалось с возрастом пациентов, $p < 0,05$, (Рисунок 8.10).

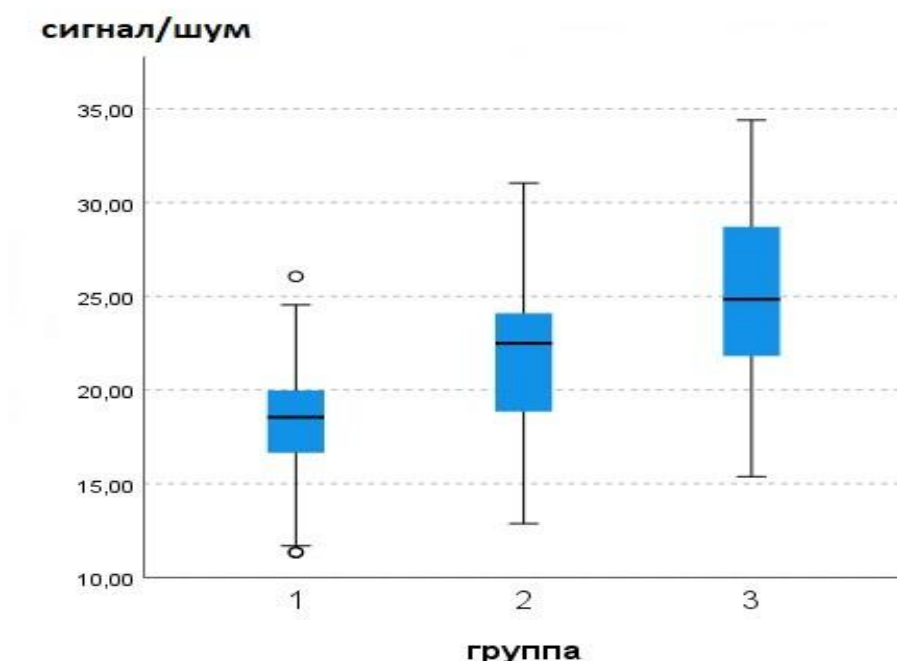


Рисунок 8.10 – Соотношение сигнал-шум для легочной паренхимы в исследуемых группах

Выраженность артефактов уменьшалась с возрастом в связи с возможностью адекватной задержки дыхания и в группе 3 в большинстве случаев не превышала 1 балл. Среди пациентов младшего возраста без проведения седации уровень артефактов оценивался 2–3 балла, в условиях седации составил 1–2 балла и не отличался от группы 2. Худшая визуализация субсегментарных бронхов, внутригрудных лимфатических узлов и междолевых щелей в группе 1 была связана не только с наличием артефактов, но и с возрастными анатомическими особенностями (меньшее развитие жировой

клетчатки средостения, меньший размер дыхательных путей, незаконченное формирование листков плевры). Данные представлены в Таблице 8.3.

Таблица 8.3 – Выраженность артефактов и видимость нормальных анатомических структур в исследуемых группах

Показатели	Качество изображения (средний балл)				
	Группа 1-а	Группа 1-б	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Артефакты					
Артефакты движения	2,2±0,75	1,7±0,78	1,5±0,67	1,1±0,41	1,3±0,5
Артефакты перехода сред	2,2±0,86	1,5±0,69	1,5±0,62	1,1±0,41	1,1±0,3
Видимость нормальных анатомических структур					
Субсегментарные бронхи	3,3±0,87	3,2±1,14	3,7±0,46	3,9±0,24	4,0
Легочный интерстиций	3,5±0,51	3,7±0,47	3,7±0,48	3,7±0,48	3,9±0,4
Междолевые щели	3,5±0,58	3,4±0,92	4,0	4,00	4,0
Внутригрудные лимфатические узлы	3,1±0,81	3,1±1,27	3,6±0,67	3,9±0,33	4,0
Костная структура	3,7±0,47	3,7±0,47	3,9±0,25	3,9±0,24	4,0
Клетчатка	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

Из патологических изменений у детей наиболее часто встречались тяжистые уплотнения легочной паренхимы (53,8%), кальцинаты во ВГЛУ и легочной ткани (51,0%), утолщение плевральных листков (40,4%) и консолидация (26,9%). Уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» определялось реже (15,4%). Полости, участки вздутия легочной ткани и ретикулярные изменения встречались в единичных случаях. У подростков рентгенологические проявления заболевания были более разнообразны: тяжистые уплотнения легочной паренхимы – 31 чел. (77,5%), симптом консолидации – 19 чел. (47,5%), очаги – 18 чел. (45,0%), кальцинаты в легких или ВГЛУ – 18 чел. (45,0%), утолщение листков плевры различной протяженности –

16 чел. (40,0%), участки уплотнения по типу «матового стекла» – 11 чел. (27,5%), полости – 7 чел. (17,5%), ретикулярные изменения – 7 чел. (17,5%). Во всех возрастных группах визуализация участков консолидации, тяжей, плевральных изменений не представляла затруднений. Оценка очагов в легочной ткани и кальцинатов в ряде случаев затруднялась наличием артефактов при недостаточной неподвижности пациента, но при удовлетворительном уровне седации была хорошей. Зоны повышенной воздушности и ретикулярные изменения визуализировались менее отчетливо по сравнению с другими патологическими изменениями, но не являлись единственными или ведущими для оценки патологического процесса. Оценка видимости патологических изменений более подробно представлена в Таблице 8.4.

Таблица 8.4 – Видимость патологических изменений в исследуемых группах

Вид патологических изменений	Видимость патологических изменений (средний балл)				
	Группа 1		Группа 2	Группа 3	Группа 4
	Подгруппа 1-а	Подгруппа 1-б			
Консолидация	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Полости	—	—	—	4,00	4,00
Вздутие	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00
Тяжи	4,00	4,00	3,94±0,24	4,00	4,00
Плевра	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Очаги	3,67±0,5	4,00	3,85±0,38	4,00	4,00
Матовое стекло	4,00	4,00	4,00	3,89±0,33	3,7±0,48
Кальцинаты	3,89±0,32	4,00	4,00	4,00	4,00
Ретикулярные изменения	—	—	—	4,00	3,71±0,52

В целом, качество КТ-изображений в группах 2 и 3 было оценено как хорошее в большинстве случаев: 27 чел., 81,8% и 33 чел., 100% соответственно.

В группе 1 из 12 исследований, проведенных с седацией, (подгруппа 1-б) хорошее качество изображения было получено в 11 случаях (92%). При отсутствии седации хорошее качество изображения получали значительно реже – в 12/26 исследований (46,2%), $\chi^2 = 5,2$, $p < 0,05$. В 13/26 случаев (50,0%) в подгруппе 1-а качество было пригодным для ограниченной интерпретации, т.к. позволяло исключить прогрессирование туберкулезного процесса при наличии предыдущего КТ-исследования и соответствующих клинических данных. Неудовлетворительное качество изображения, непригодное для клинической интерпретации за счет артефактов движения, отмечалось в единичных случаях в группах 1 и 2 (по 1 случаю).

Средняя DLP в группе 1 была равной $28,2 \pm 5,01$ мЗв/(мГр·см), в группе 2 – $36,95 \pm 6,78$ мЗв/(мГр·см), в группе 3 – $51,67 \pm 11,96$ мЗв/(мГр·см). Средняя ЭД в группе 1 составила $1,26 \pm 0,25$ мЗв, в группе 2 – $1,20 \pm 0,22$ мЗв, в группе 3 – $1,59 \pm 0,58$ мЗв.

У подростков (группа 4) качество изображения было расценено как хорошее во всех случаях. Основные для оценки туберкулезного процесса рентгенологические паттерны (очаги, консолидация, полости, кальцинаты, утолщение плевральных листков) так же, как и у детей, визуализировались без затруднений. Средняя DLP составила $113,80 \pm 21,64$ мЗв/(мГр·см), а средняя ЭД – $2,06 \pm 1,92$ мЗв.

Резюме: НДКТ у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания при условии достаточной неподвижности пациента позволяла обеспечить хорошее качество отображения нормальных анатомических структур и патологических изменений, являющихся ведущими в оценке туберкулезного процесса. ЭД при НДКТ в исследуемой выборке при НДКТ была ниже, чем при СДКТ в 2,17 раз у подростков и в 1,91 раз у детей. При отсутствии КТ-архива у детей в возрасте 2–3 лет необходимо проведение седации во избежание неадекватной оценки кальцинатов во ВГЛУ и очагов в легких. Проведенное исследование в части 1 имеет ограничения, обусловленные способом формирования выборки, т. к. оценивались формирующиеся посттуберкулезные

изменения, представленные преимущественно очагами, тяжистыми уплотнениями легочной паренхимы, кальцинатами в легких и ВГЛУ. Однако оценка изменений, характерных для активного туберкулезного процесса (консолидация, уплотнение по типу «матового стекла») в части 2 показала хорошее качество изображения, и у пациентов, включенных в исследование, при последующем наблюдении не было необходимости проводить СДКТ ни в одном случае. Наши данные совпадают с мнением других исследователей [15, 136, 170] относительно достаточного качества изображения при НДКТ с ИР для визуализации легочной патологии, а также с данными E. Strazinger с соавт. (2013) [287], которые показывали, что получение диагностического качества изображения у детей раннего возраста в большей степени зависит от неподвижности пациента и возрастных анатомических особенностей, чем от технических параметров. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения НДКТ с ИР для оценки туберкулезных изменений органов дыхания у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ТБ органов дыхания информация, получаемая с помощью лучевых методов, очень значима из-за малосимптомности заболевания. В настоящее время во фтизиатрии, в т. ч. у детей и подростков, широко применяется компьютерная томография (КТ). Однако этот метод сопряжен с большей лучевой нагрузкой по сравнению с рентгенографией, что требует применения различных мер для оптимизации лучевой нагрузки. Методы без использования ионизирующего излучения (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) активно изучаются с точки зрения возможностей в оценке легочных заболеваний, но имеют ряд ограничений в отношении визуализации либо доступности и в настоящее время не могут заменить КТ. Анализ литературы показал, что несмотря на длительное наблюдение и неоднократные рентгенологические исследования пациентов с туберкулезом, вопрос оптимизации лучевой нагрузки при данном заболевании в публикациях практически не поднимался.

Оптимизация лучевой нагрузки должна сочетаться с решением современных клинических задач. Основными тенденциями во фтизиатрии за последние 10 лет являются рост случаев ТБ с лекарственной устойчивостью, развитие эндоскопических техник и малоинвазивных хирургических вмешательств.

Целью данного исследования явилась разработка оптимальных подходов к ведению детей и подростков с туберкулезом органов дыхания путем научно-обоснованного применения лучевых методов исследования в процессе комплексного лечения.

В соответствии с данной целью поставлены следующие задачи:

1. Изучить характеристики туберкулезного процесса у детей разных возрастных групп и подростков.
2. Изучить предикторы формирования больших остаточных изменений у детей разных возрастных групп и подростков.

3. Изучить факторы риска неэффективности стартового режима химиотерапии у детей и подростков.
4. Изучить результаты тестов на лекарственную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратом в процессе консервативного и хирургического лечения и влияние полученных данных на тактику ведения детей и подростков.
5. Изучить динамику туберкулезного процесса в период основного курса лечения, обосновать методы рентгенологического контроля и оптимизировать показания и сроки проведения компьютерной томографии.
6. Разработать алгоритмы выбора сроков хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезном плеврите у детей и подростков.
7. Изучить обоснованность проведения повторных КТ-исследований на этапе диагностики и при задержке госпитализации у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания и разработать алгоритм ведения этой категории пациентов.
8. Изучить клиническое значение разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и разработать алгоритм выбора тактики ведения этих пациентов.
9. Изучить частоту и причины рецидивов туберкулеза у детей и подростков и обосновать методы и сроки рентгенологического контроля после завершения основного курса лечения (по результатам отдаленных наблюдений).
10. Изучить возможности применения низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в диагностике и контроле эффективности лечения туберкулеза у детей и подростков.

Задачей первого этапа данного исследования было изучение методов выявления и факторов, влияющих на эффективность лечения и исход туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, что позволило определить ключевые клинические задачи в процессе лечения.

Всего в исследование было включено 490 детей и подростков в возрасте 2–17 лет с туберкулезом органов дыхания, находившихся на обследовании и/или лечении в детско-подростковом отделе ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2012 по 2023гг. В выборке представлены разные возрастные группы пациентов, все клинические формы туберкулеза.

У пациентов, включенных в наше исследование, в большинстве случаев – 82,2% (от 67,8% до 94,0% в разных возрастных группах) ТБ выявлялся активно при профилактических исследованиях, с использованием пробы с АТР и КТ. Однако применение современных диагностических методов не во всех случаях обеспечивало своевременность диагностики ТБ. Об этом свидетельствовал разнообразный состав выборки с наличием таких клинических форм, как диссеминированный туберкулез, казеозная пневмония, распространенный туберкулезный процесс у каждого второго пациента (238 чел. (59,4%), преобладание фазы уплотнения и кальцинации при впервые выявленном первичном ТБ (149 чел., 73,3%). К несвоевременному выявлению приводили дефекты профилактических исследований, которые без достоверных различий наблюдались в разных возрастных группах и у пациентов с разным объемом остаточных изменений: нерегулярность скрининговых исследований на ТБ (40,0–64,6%), несвоевременное проведение КТ при наличии показаний, определявшихся как по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так и пробы с АТР (46,8–84,0%). Несвоевременное выявление ТБ повышало шанс формирования больших ОИ в 2,8–57,0 раз в разных возрастных группах, наличие периода неэффективного лечения – в 3,1–5,8 раз. В разной степени в зависимости от возраста на объем формирующихся остаточных изменений влияли такие факторы, как наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие

вакцинации БЦЖ, проживание в социопатических семьях и проживание на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом.

Были проанализированы причины формирования больших остаточных посттуберкулезных изменений, причины неэффективности стартового режима химиотерапии, влияние на тактику ведения пациента данных тестов на лекарственную чувствительность МБТ, получаемых на различных этапах лечения у пациентов и источников инфекции.

У детей больных туберкулезом в раннем возрасте предикторами формирования больших ОИ являлись несвоевременное выявление туберкулеза (ОШ=16,7; ДИ:5,42–51,5), отсутствие наблюдений по контакту (ОШ=4,8; ДИ:1,3–18,8) и неэффективность стартового режима химиотерапии (ОШ=3,8; ДИ:1,2–12,4), в дошкольном и младшем школьном возрасте – несвоевременное выявление туберкулеза (ОШ=57,0; ДИ:20,5–158,3), проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ (ОШ=12,6; ДИ:5,6–28,3) и отсутствие наблюдений по контакту (ОШ=9,6; ДИ:3,6–25,5), в препубертатном и пубертатном возрасте – длительность контакта более 2-х лет (ОШ=4,5; ДИ:1,9–10,3), проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ (ОШ=3,5; ДИ:1,8–6,9) и неэффективность стартового режима химиотерапии (ОШ=3,1; ДИ:1,4–7,0).

При построении математико-статистической модели индивидуального риска неэффективности лечения установлено, что ведущими предикторами неэффективности были дефекты химиотерапии: несоответствие стартового режима химиотерапии данным о ЛУ МБТ, неполное использование возможностей выбранного режима химиотерапии и неправильный выбор организационной формы лечения. Чувствительность модели при заданном пороговом значении функции $P=0,48$ составила (88,6%), а специфичность – 91,5%. Дисперсия неудачи лечения на 72,0% объяснялась влиянием указанных признаков. Поэтому наиболее важным моментом в лечении является своевременное получение данных о ЛУ для обеспечения адекватной химиотерапии.

Известно, что при лечении ТБ у детей получение собственных данных о ЛУ представляет значительные трудности из-за преимущественного вовлечения в патологический процесс внутригрудных лимфатических узлов и отсутствия мокроты, в связи с чем при выборе стартового режима химиотерапии также часто учитываются данные ТЛЧ у источников инфекции. В ходе данного исследования проанализировано влияние на лечебную тактику ТЛЧ, получаемых на разных этапах лечения у детей и подростков, а также ТЛЧ источников инфекции. В исследуемой выборке (n=401) только у 63 чел. (15,7%) стартовый режим ХТ был выбран на основании молекулярно-генетических ТЛЧ (собственных или источника инфекции). В 2 раза чаще (124 чел., 30,9%) ориентиром для выбора схемы лечения являлись данные фенотипических ТЛЧ источника инфекции. Более чем у половины пациентов (214 чел., 53,4%) данных о ЛЧ не имелось, и стартовый режим ХТ был выбран эмпирически.

В процессе лечения данные о ЛЧ дополнялись данными собственных ФМ, результатами исследования БАЛ и операционного материала, в ряде случаев – уточненными данными о источнике инфекции. В процессе лечения данные о ЛУ были впервые получены или дополнены у 203 чел. (50,6%): молекулярно-генетическими методами у 108 чел. (26,9%), фенотипическими – у 95 чел. (23,7%). Коррекция лечения после получения ТЛЧ проведена у 28,2% пациентов (113 чел.), а доля пациентов, нуждавшихся в назначении IV или V РХТ с учетом собственных данных или данных источника, увеличивалась на каждом этапе лечения и в результате возросла почти в 2 раза: с 20,9% до 39,2%. Недостаток сведений о лекарственной устойчивости приводил к неэффективности лечения. При выборе режима химиотерапии в соответствии с данными молекулярно-генетических методов к основным противотуберкулезным препаратам коррекция лечения после получения полного спектра чувствительности МБТ фенотипическими методами требовалось в 27,0% случаев.

Наиболее часто данные ТЛЧ были получены из операционного материала (109 чел., 53,7%), мокроты (64 чел., 31,5%), БАЛ (17 чел., 8,4%), в единичных случаях – из другого диагностического материала (13 чел., 6,4%). При легочных

процессах (202 чел.) основным диагностическим материалом были мокрота, БАЛ, реже СВДП, ПВЖ или другой диагностический материал – у 81 чел. (65,3%), реже операционный материал – 43 (34,7%). При поражении ВГЛУ/плевры (199 чел.) отмечались обратные соотношения: преимущественно это был операционный материал – у 66 (83,5%), иной материал – у 13 (16,5%) , ($p < 0,001$). Впервые полученные из операционного материала данные о наличии лекарственной устойчивости потребовали изменения режима химиотерапии, поэтому несвоевременное направление на хирургическое лечение в таких случаях приводило к медикаментозной нагрузке неэффективными препаратами до операции и удлиняло пребывание ребенка в стационаре.

С учетом полученных данных, наиболее важными моментами в ведении пациента, которые необходимо контролировать с помощью КТ, являются первоначальная оценка патологических изменений, оценка эффективности лечения в ранние сроки (прежде всего у пациентов, не имеющих данных о спектре лекарственной чувствительности у источника инфекции или имеющих только результаты молекулярно-генетических тестов), а также и своевременное определение показаний к хирургическому лечению.

Следующим этапом работы был анализ динамики туберкулезного процесса и оптимизация показаний к проведению компьютерной томографии на консервативном и хирургическом этапах лечения в зависимости от течения заболевания.

На этапе консервативного лечения были проведены клинικο-рентгенологические сопоставления при эффективной и неэффективной ХТ различных клинических форм ТБ.

Результаты сопоставлений подтвердили малосимптомность течения туберкулеза в большинстве случаев (72,8%) и быстрое нивелирование клинической и лабораторной симптоматики как при эффективной, так и при неэффективной ХТ. Изначально туберкулезный процесс не имел клинικο-лабораторных проявлений и определялся только рентгенологически или по данным КТ у 19,0% пациентов, при эффективной ХТ к 2–3 мес. лечения какие-

либо клинические или лабораторные симптомы отсутствовали в 62,3%, к 6 мес. – в 80,7% случаев. На этапе консервативной терапии положительная динамика изменений в легких и/или ВГЛУ имела место в 260 случаях (77,2%). Значимая динамика КТ-картины к 6 мес. завершалась в 63,1%, в более поздние сроки – в 36,9% случаев, что важно с точки зрения определения показаний к хирургическому лечению.

Данные лучевых методов исследования играли ведущую роль в выявлении неэффективности ХТ в 64,2% случаев. Срок выявления неэффективности лечения имел прямую корреляционную связь со сроками первого контрольного КТ-исследования: 2–3 или 6–8 мес. (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,77$, $p < 0,001$). Кроме того, признаки неэффективности лечения качественно различались в зависимости от своевременности выявления заболевания. На 2–3 мес. они выражались в увеличении ВГЛУ, появлении новых немногочисленных очагов, увеличении в размерах и слиянием имевшихся очагов, появлением мелких участков деструкции, а к 6–8 мес. это преимущественно были значительное усиление инфильтрации или формирование необратимых изменений (туберкулем, ФКТ, осумкованной эмпиемы). В тех случаях, когда КТ перед началом лечения не проводили, ретроспективно установлена недостаточность данных рентгенографии для полной оценки патологических изменений.

Выявление признаков неэффективности лечения по данным рентгено-томографического исследования или КТ было стимулом к изменению диагностической и лечебной тактики (повторное получение данных об источнике инфекции, проведение бронхоскопии с последующей постановкой ТЛЧ из БАЛ). Своевременное получение таких данных и коррекция химиотерапии предотвращали удлинение срока лечения. В то же время, дополнительное КТ-исследование к 4 мес. лечения у пациентов с МЛУ МБТ при известном полном спектре лекарственной чувствительности адекватной химиотерапии, не давало значимой диагностической информации.

У значительной части пациентов (22,8%) на протяжении консервативного этапа лечения КТ-картина оставалась стабильной. Это было связано с выявлением туберкулезного процесса на этапе обратного развития (ТБ ВГЛУ, первичный туберкулезный комплекс в фазе уплотнения и кальцинации, туберкулемы, в единичных случаях – фиброзно-кавернозный туберкулез).

В связи с высокой долей данных о лекарственной устойчивости, полученных только из операционного материала проанализированы сроки направления детей и подростков на хирургическое лечение.

Ретроспективный анализ случаев хирургического лечения у 208 пациентов показал, что с учетом необходимости раннего получения данных ТЛЧ хирургическое лечение при наличии показаний необходимо проводить в максимально ранние сроки, если отсутствуют клинико-лабораторные и рентгенологические признаки выраженной активности туберкулезного процесса. Это позволяет существенно уменьшить срок неэффективной химиотерапии в дооперационном периоде. В связи с тем, что в ряде случаев имело место позднее выявление ТБ с практически сформированными большими ОИ, с учетом данных КТ хирургическое лечение в ранние сроки (до операции или через 2–3 мес. от начала ХТ) было проведено у 48 из 208 пациентов (23,1%). Однако, по ретроспективной оценке, эта доля могла быть почти в 2 раза выше и составить 95 чел. (45,7%) за счет более раннего направления на хирургический этап пациентов с большими остаточными изменениями после перенесенного первичного туберкулеза и сформированной эмпиемой плевры.

Для определения показаний к хирургическому лечению наибольшее значение имело КТ-исследование до начала лечения, позволявшее определиться с показаниями у поздно выявленных пациентов и к 6–8 мес. лечения, позволявшее определить показания по объему остаточных изменений, сформировавшихся на этапе консервативного лечения у пациентов с активным ТБ. Отбор пациентов для хирургического лечения в большинстве случаев не требовал дополнительных КТ-обследований, за исключением тех случаев, когда консервативный этап лечения длился более 9 мес. В ходе исследования были

сформированы алгоритмы выбора сроков планового хирургического лечения у детей и подростков с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезным плевритом. Проведенный анализ позволил разработать алгоритмы выбора сроков хирургического лечения при ТБ ВГЛУ и туберкулезном плеврите у детей и подростков.

В послеоперационном периоде для выявления осложнений в течение 1-го месяца после операции УЗИ плевральной полости и рентгенография в большинстве случаев давали достаточную информацию. КТ была необходима на 1–2 мес. после операции при неудовлетворительной клинической или рентгенологической динамике, а также в плановом порядке к 2 мес. после операции у отдельных категорий пациентов (перенесшие резекционные операции большого объема или плеврэктомию; дети раннего возраста; пациенты, имеющие участки пневмосклероза, не подлежащие хирургическому удалению; пациенты, у которых полученные фенотипическими методами ТЛЧ операционного материала требовали изменения схемы ХТ. Потребность в КТ на 1–2 мес. после операции, по ретроспективной оценке, составила 22,6%. В более поздние сроки и до завершения основного курса лечения КТ при гладком течении послеоперационного периода не давала дополнительной информации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что потребность в КТ имеется, как правило, в первые 2 месяца после операции и ограничена конкретными клиническими ситуациями. В остальные сроки рентгенологический контроль может проводиться методом рентгенографии в сроки, установленные нормативными документами.

Динамическое наблюдение за 158 пациентами после завершения основного курса лечения показало, что в большинстве случаев (146 чел., 92,4%) КТ-картина не изменялась от завершения основного курса лечения до прекращения наблюдения (1–3 года) или отмечалась незначительная положительная динамика оставшихся туберкулезных или послеоперационных патологических изменений, но она не влияла на тактику ведения пациентов. КТ-динамика, значимая для определения лечебной тактики (уменьшение ВГЛУ до

размеров, не требующих хирургического лечения) имела в единичных случаях (7 чел., 4,4%). Это свидетельствует об отсутствии необходимости ежегодного проведения КТ всем пациентам, наблюдающимся в III группе диспансерного учета.

Рецидивы были редкими (3,2%), что характерно для детского возраста и выявлены только у пациентов, имевших факторы риска: подростковый возраст, состояние иммуносупрессии различного генеза, неблагоприятное эпидемиологическое окружение, асоциальный образ жизни семьи, неполноценный основной курс лечения, МЛУ МБТ, торпидное или волнообразное течение в период проведения основного курса ХТ. Доля пациентов с рецидивами достоверно не различалась у не оперированных и оперированных пациентов и составила 4,0% и 2,4% соответственно, $p > 0,05$. Все рецидивы были выявлены по данным КТ. В связи с этим представляется необходимым ежегодное наблюдение с проведением КТ при наличии факторов риска рецидивов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наибольшей ценности КТ преимущественно в ранние сроки: до лечения, 2–3 мес. или 6–8 мес. лечения (в зависимости от особенностей течения заболевания). Это дает возможность своевременно выявлять неэффективность лечения и определять показания к хирургическому вмешательству, что способствует сокращению продолжительности лечения, и, соответственно, уменьшению числа лучевых исследований. В то же время, в фазу продолжения химиотерапии, в послеоперационном периоде и после завершения основного курса лечения показания к проведению КТ могут быть ограничены определенными клиническими ситуациями.

На основании полученных данных разработаны показания и сроки проведения КТ у детей и подростков с ТБ органов дыхания.

1. Всем пациентам перед началом лечения.
2. К 2–3 мес. лечения*
 - Пациентам, не имеющим полного спектра ЛЧ у источника инфекции.

- При получении новых данных о лекарственной устойчивости, свидетельствующих о неадекватности проводимой схемы химиотерапии.
- Пациентам с минимальными клинико-лабораторными признаками активности, у которых предполагается проведение хирургического лечения в ранние сроки (ТВГЛУ, выявленный в фазе частичной кальцинации, признаки формирования туберкулезной эмпиемы плевры, туберкулемы в фазе частичной кальцинации, фиброателектазы).
- При наличии осложнений.

3. К 6–8 мес. лечения*, перед завершением основного курса лечения или интенсивной фазы лечения у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также для определения показаний к хирургическому лечению.

**Допускается выбор срока в зависимости от объема патологических изменений, предполагаемой продолжительности интенсивной фазы или основного курса лечения.*

4. В послеоперационном периоде

К 2-м мес. после операции

- При неудовлетворительной рентгенологической динамике по результатам рентгенографии.
- Пациентам раннего и дошкольного возраста.
- Пациентам, прооперированным на высоте активности туберкулезного процесса по жизненным показаниям.
- При получении по результатам посева операционного материала новых данных о лекарственной устойчивости, свидетельствующих о неадекватности проводимой схемы химиотерапии.
- После резекционных операций большого объема и плеврэктомии**

***Пациентам, перенесшим плеврэктомию, рекомендуется динамический КТ-контроль 1 раз в 2 мес. на протяжении 6 мес. после операции. При отсутствии перечисленных факторов – к 6 мес. после операции.*

5. Всем пациентам перед завершением основного курса лечения.

6. После завершения основного курса лечения

- При отсутствии факторов риска рецидива – к снятию с диспансерного учета
- При наличии факторов риска – ежегодно до снятия с диспансерного учета.

Таким образом, при условии своевременной диагностики и выявлении ограниченного туберкулезного процесса, когда продолжительность основного курса лечения ограничивается сроком 9 месяцев, в среднем пациенту необходимо проведение 3-х КТ-исследований на протяжении основного курса лечения (перед началом химиотерапии, к 2–3 мес. и 6–8 мес. лечения и одного КТ-исследования после завершения основного курса лечения (перед снятием с диспансерного учета). В нашей выборке доля таких пациентов составила 113 чел. (28,2%). При отсутствии показаний к КТ в другие сроки, предусмотренные нормативными документами, возможно проведение контроля методом рентгенографии.

В случаях поздней диагностики, выявлении распространенных и осложненных туберкулезных процессов (288 чел., 71,8% из пациентов выборки, особенно с наличием МЛУ возбудителя и необходимости хирургического этапа лечения возможности уменьшения кратности КТ-исследований были ограничены и индивидуальны.

Рассмотрены частные ситуации, вызывающие сложности и дискуссии в клинической практике: потребность в проведении повторных КТ-исследований на этапе диагностики туберкулеза и в случаях задержки госпитализации и разработаны алгоритмы выбора тактики в подобных ситуациях. Также разработан алгоритм ведения пациентов при разнонаправленной динамике КТ-картины в процессе лечения.

В связи с необходимостью неоднократных КТ-исследований у пациентов с туберкулезом имеется потребность в применении новых технических средств, позволяющих снижать лучевую нагрузку при данном исследовании. Одним из способов снижения лучевой нагрузки является применение итеративных алгоритмов реконструкции изображения, которые в настоящее время используются в компьютерных томографах разных производителей. В доступной литературе отсутствуют работы, отражающие опыт применения НДКТ с использованием итеративных алгоритмов реконструкции при туберкулезе органов дыхания, в т. ч. и у детей. Следующей частью данного исследования стало изучение возможности применения НДКТ в оценке туберкулезного процесса у детей, которое проводилось в 2 этапа. На 1 этапе проведена сравнительная оценка качества изображения при СДКТ и НДКТ у 44 пациентов со стабильной КТ-картиной независимо 2-мя рентгенологами с последующим подсчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты продемонстрировали более низкий уровень шума и более высокое соотношение сигнал/шум при НДКТ для всех проанализированных структур (аорта, левый желудочек сердца, мышечная ткань и клетчатка), за исключением легочной паренхимы. При использовании педиатрических протоколов соотношение сигнал/шум было одинаковым или несколько более высоким при СДКТ. Для патологических изменений, характерных для туберкулеза (очаги в легких, консолидации, полости, кальцинаты, утолщение плевральных листков), субъективное качество изображения в большинстве случаев как у детей, так и у подростков было расценено как хорошее или отличное с высокой корреляционной связью между оценками рентгенологов. Визуализация при НДКТ была хуже в единичных случаях при оценке легочного интерстиция и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» при использовании как педиатрического, так и взрослого протокола, однако эти изменения не являются ведущими в оценке туберкулезного процесса. При этом уровень лучевой нагрузки при НДКТ был ниже, чем при СДКТ в 2,17 раз у подростков и в 1,91 раз у детей.

На 2-м этапе проведена когортная одномоментная оценка качества изображения при НДКТ. Качество изображения в возрастных группах 4–6 лет, 7–12 лет и 13–17 лет расценено как хорошее в большинстве случаев: 82,0%, 100% и 100% соответственно. В группе детей 2–3 лет в условиях седации хорошее качество изображения было получено в 92% случаев, а при проведении исследования в состоянии бодрствования – значительно реже (44%), $p < 0,05$. Средняя ЭД у детей 2–3 лет составила $1,26 \pm 0,25$ мЗв, 4–6 лет – $1,20 \pm 0,22$ мЗв, 7–10 лет – $1,59 \pm 0,58$ мЗв, у подростков 13–17 лет – $2,06 \pm 1,92$ мЗв.

Таким образом, НДКТ с использованием итеративных алгоритмов реконструкции в условиях достаточной неподвижности пациента обеспечивала хорошее качество изображения нормальных анатомических структур и патологических изменений, являющихся ведущими в оценке туберкулезного процесса при значительном снижении лучевой нагрузки, что позволяет рекомендовать ее к применению у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания. Предложенный комплексный подход к снижению лучевой нагрузки у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания, предусматривающий оптимизацию показаний к КТ и использование НДКТ, при условии своевременного выявления туберкулеза и адекватной химиотерапии, представляет возможность решать необходимые клинические задачи и не превышать при этом суммарной ЭД 10 мЗв, что позволяет пациентам оставаться в группе низкого радиационного риска [77]. В нашей выборке по ретроспективной оценке доля таких пациентов при использовании указанного подхода составила бы 28,2%.

ВЫВОДЫ

1. У детей больных туберкулезом раннего, дошкольного и младшего школьного возраста на момент выявления преимущественно диагностировались туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (67,9–78,4%) и первичный туберкулезный комплекс (20,7–21,6%). У пациентов препубертатного и пубертатного возраста чаще выявлялся инфильтративный туберкулез (49,7%). Казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез легких наблюдались только у больных препубертатного и пубертатного возраста (5,5% и 2,2% соответственно) $\chi^2 = 249,2$, $p < 0,01$.
2. Несмотря на использование современных методов диагностики (пробы с АТР и компьютерной томографии) и преобладающее активное выявление туберкулеза во всех возрастных группах (67,8–94,0%), в исследованной выборке туберкулез часто выявлялся несвоевременно: распространенный туберкулезный процесс определялся у 59,4%, преобладание фазы уплотнения и кальцинации при впервые выявленном первичном туберкулеза – у 73,3%, деструкция при туберкулезе легких – у 50,7% пациентов, что связано с дефектами профилактических исследований: нерегулярностью скрининговых исследований на туберкулез (63,4%), несвоевременным проведением компьютерной томографии – 131 из 151 чел. (86,8%).
3. У детей больных туберкулезом в раннем возрасте предикторами формирования больших остаточных изменений являлись несвоевременное выявление заболевания (ОШ=16,7; ДИ:5,42–51,5), отсутствие наблюдений по контакту (ОШ=4,8; ДИ:1,3–18,8) и неэффективность стартового режима химиотерапии (ОШ=3,8; ДИ:1,2–12,4), в дошкольном и младшем школьном возрасте – несвоевременное выявление заболевания (ОШ=57,0; ДИ:20,5–158,3), проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ (ОШ=12,6; ДИ:5,6–28,3) и отсутствие наблюдений по контакту (ОШ=9,6;

ДИ:3,6–25,5), в препубертатном и пубертатном возрасте – длительность контакта более 2-х лет (ОШ=4,5; ДИ:1,9–10,3), проживание в регионах с высокой заболеваемостью ТБ (ОШ=3,5; ДИ:1,8–6,9) и неэффективность стартового режима химиотерапии (ОШ=3,1; ДИ:1,4–7,0).

4. Неэффективность стартового режима лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на 72% определялась дисперсией факторов, характеризующих дефекты химиотерапии: несоответствием стартового режима химиотерапии данным о лекарственной устойчивости МБТ, неполным использованием возможностей выбранного режима химиотерапии, неправильным выбором организационной формы лечения.
5. В процессе лечения результаты тестов на лекарственную чувствительность были впервые получены у 50,6% пациентов, на консервативном и хирургическом этапах – 23,4% и 27,2 % соответственно, что требовало коррекции химиотерапии в 28,2% случаев; при этом доля пациентов, нуждавшихся в лечении по IV и V режимам химиотерапии из-за выявления множественной и пре-широкой лекарственной устойчивости возросла с 23,7% до 39,2%.
6. При выявлении туберкулеза объективные и субъективные клинικο-лабораторные симптомы заболевания до начала лечения наблюдались у подавляющего большинства больных (81,0%), в процессе лечения через 2–3 месяца лечения частота встречаемости таких пациентов снизилась до 25,1%, через 6–8 месяцев – до 14,9% случаев.
7. При эффективной химиотерапии положительная динамика КТ-картины отмечалась в 77,2% случаев, а у остальных пациентов (22,8%) эффективность химиотерапии выражалась в улучшении клинικο-лабораторных показателей. Значимая динамика КТ-картины к 6 мес. завершалась в 63,1%, в более поздние сроки – в 36,9% случаев.
8. Данные лучевых методов исследования играли ведущую роль в выявлении неэффективности химиотерапии в 64,2% случаев. Срок выявления неэффективности лечения имел прямую корреляционную связь со сроками

первого контрольного КТ-исследования: 2–3 или 6–8 мес. (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,77$, $p=0,000$).

9. В послеоперационном периоде данные компьютерной томографии влияли на тактику ведения и дальнейшего наблюдения при неудовлетворительной динамике по данным рентгенографии и УЗИ, у пациентов раннего возраста, в случае проведения хирургического вмешательства на высоте туберкулезного процесса, при изменении режима химиотерапии по результатам посева операционного материала, а также у пациентов после резекционных вмешательств объемом более 2-х сегментов и тотальной плевроэктомии (суммарно – 22,6%).
10. Значимость разнонаправленной динамики КТ-картины в процессе лечения была различной в зависимости от КТ-паттернов и клинико-лабораторных данных: в 28,3% случаев она свидетельствовала о неэффективности проводимой химиотерапии, в 50,9% случаев отражала естественное течение туберкулезного процесса, у 17,0% пациентов была связана с наличием другой патологии. В 1,3% случаев не удалось однозначно определить причину разнонаправленной рентгенологической динамики.
11. При туберкулезе легких и осложненном туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов повторное КТ-исследование через 1 мес. от предыдущего давало дополнительную информацию, влиявшую на представление о распространенности процесса или лечебную тактику, в 65,0%. При неосложненном туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и у больных, поступивших на хирургическое лечение по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений, динамика КТ-картины к данному сроку не определялась ни в одном случае (0%), точный критерий Фишера=0,000
12. После завершения основного курса лечения рецидивы наблюдались редко (3,2%), только у пациентов, имевших факторы риска, и выявлялись методом КТ. Положительная динамика КТ-картины значимая для

определения лечебной тактики (уменьшение ВГЛУ до размеров, не требующих хирургического лечения) имела у 4,4% пациентов. В остальных случаях (92,4%) КТ-картина оставалась стабильной или наблюдалась незначительная положительная динамика, не влиявшая на тактику ведения пациентов.

13. Низкодозовая компьютерная томография с использованием итеративных алгоритмов реконструкции при условии достаточной неподвижности пациента позволяла обеспечить хорошее качество отображения нормальных анатомических структур и патологических изменений, являющихся ведущими в оценке туберкулезного процесса при снижении ЭД в 1,91 раз у детей и 2,17 раз у подростков.
14. Проведенное исследование позволило разработать алгоритмы выбора сроков хирургического лечения у детей и подростков с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезным плевритом, алгоритмы определения показаний к повторным КТ-исследованиям на этапе диагностики туберкулеза и при задержке госпитализации, а также алгоритм ведения пациентов с разнонаправленной динамикой КТ-картины в процессе лечения.
15. Предложенный подход к контролю эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, включающий оптимизацию показаний к проведению компьютерной томографии и применение низкодозовой компьютерной томографии с использованием итеративных алгоритмов реконструкции позволяет повысить долю пациентов, относящихся к группе низкого радиационного риска (по данным нашей выборки – с 8,5 до 23 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При проведении основного курса химиотерапии рекомендуется проведение КТ до начала лечения, через 2–3 мес. и 6–8 мес. от начала лечения в дополнительные сроки – по индивидуальным показаниям.
2. У пациентов, поступающих на консервативное лечение по поводу туберкулеза легких и осложненного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов рекомендуется проведение повторного КТ-исследования при задержке госпитализации на 1 и более месяцев; у пациентов с неосложненным течением туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и у поступающих на хирургическое лечение по поводу больших остаточных посттуберкулезных изменений – при задержке госпитализации на 2 и более месяцев.
3. При выявлении неэффективности лечения рекомендуется повторное получение данных о лекарственной устойчивости МБТ (сведения об источнике инфекции, получение собственного диагностического материала (в т. ч. инвазивными методами) для проведения молекулярно-генетических и фенотипических тестов на лекарственную чувствительность.
4. Плановое оперативное лечение у детей и подростков с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов рекомендуется проводить: у пациентов с сформированными крупными кальцинатами при отсутствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса – до начала противотуберкулезной терапии; при наличии минимальных признаков активности – через 2–3 мес. лечения. У пациентов с впервые выявленным активным туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, активным туберкулезом легких и/или бронхов выбор сроков планового оперативного лечения рекомендуется определять индивидуально по мере стабилизации легочного процесса или излечения туберкулеза бронхов.

5. Оперативное лечение у детей и подростков с туберкулезным плевритом рекомендуется проводить до начала противотуберкулезной терапии – при наличии УЗИ- и КТ-признаков сформированной эмпиемы плевры и отсутствии доминирующего туберкулезного процесса другой локализации, через 2–3 мес. после начала противотуберкулезной терапии – при трансформации экссудативного плеврита в эмпиему плевры и отсутствии доминирующего туберкулезного процесса другой локализации, через 6 и более месяцев после начала противотуберкулезной терапии – при наличии доминирующего процесса в легких по мере его стабилизации.
6. В послеоперационном периоде проведение КТ к 2 мес. после операции к 2 мес. после операции рекомендуется в следующих случаях: при неудовлетворительной динамике по данным рентгенографии и УЗИ, у пациентов раннего возраста, в случае проведения хирургического вмешательства на высоте туберкулезного процесса, при изменении режима химиотерапии по результатам посева операционного материала, а также у пациентов после резекционных вмешательств объемом более 2-х сегментов и тотальной плеврэктомии, в другие сроки – при наличии дополнительных клинических показаний.
7. Пациентам, перенесшим тотальную плеврэктомию, рекомендуется КТ-контроль 1 раз в 2 мес. на протяжении 6 мес. после операции.
8. В период наблюдения в III группе диспансерного учета при наличии факторов риска рецидива (активный туберкулез, перенесенный в препубертатном и пубертатном возрасте, повторный контакт с больным туберкулезом, иммунодефицитные состояния, неблагоприятные социально-бытовые условия, МЛУ МБТ, неполноценный основной курс лечения, торпидное или волнообразное течение заболевания, наличие больших остаточных изменений) рекомендуется ежегодный КТ-контроль; при отсутствии факторов риска рецидива и клинических показаний проведение КТ показано перед снятием с диспансерного учета.

9. Для оценки туберкулезного процесса у детей и подростков с ТБ органов дыхания рекомендуется использовать НДКТ с применением итеративных алгоритмов реконструкции при наличии возможности; у детей в возрасте 2–3 лет необходимо проводить данное исследование под седацией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

абс. – абсолютное значение

АТР – Аллерген туберкулезный рекомбинантный

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ДТ – диссеминированный туберкулез

ИР – итеративная реконструкция

ИТ – инфильтративный туберкулез

КП – казеозная пневмония

КТ – компьютерная томография

МБТ – микобактерии туберкулеза

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

мес. – месяцев

НДКТ – низкодозовая компьютерная томография

ОАК – общеклинический анализ крови

ОИ – остаточные изменения

ОТ – очаговый туберкулез

ОШ – отношение шансов

ПТД – противотуберкулезный диспансер

РМ – реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л

РХТ – режим химиотерапии

СДКТ – компьютерная томография со стандартной дозой

С/Ш – соотношение сигнал/шум

ТБ – туберкулез

ТЛЧ – тесты на лекарственную чувствительность

ФКТ – фиброзно-кавернозный туберкулез

ФМ – фенотипические методы

ХТ – химиотерапия

чел. – человек

ЭД – эффективная доза

DLP – Dose Length Product, произведение дозы на длину

HU – единица Хаунсфилда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджаблаева, Д. Н. Показатели качества жизни детей и подростков при использовании различных методов выявления туберкулеза / Д. Н. Аджаблаева // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2018. – Т. 6., № 1 (20). – С. 159–172.
2. Акжигитова, А. А. Опыт использования препарата бедаквилин в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: клинические случаи / А. А. Акжигитова, Т. Н. Игнатова, А. К. Конратов, М. Б. Тен // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 79–92.
3. Аксенова, В. А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. / В. А. Аксенова, А. В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 80–84.
4. Аксенова, В. А. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. В. Казаков, Е. Б. Ковалевская // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34–39.
5. Аксенова, В. А. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Н. И. Клевно // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 30–35.
6. Александрова, Е.Н. Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 6. – С. 25–30.
7. Алексеенко, С. Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы / С. Н. Алексеенко, Н. Н. Дробот // Современные проблемы. науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 256.
8. Анализ результатов хирургического лечения туберкулеза легких у детей / Ю. И. Фещенко, Н. С. Опанасенко, А. В. Терешкович // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 7–15.
9. Аналитические обзоры по туберкулезу. – URL.: [https:// tbrussia.info](https://tbrussia.info) (дата обращения 11.12.2024).
10. Ахадов, Т. А. Магнитно-резонансная томография в исследовании легких / Т. А. Ахадов, С. Ю. Гурьяков, М. В. Ублинский // Медицинская визуализация. – 2019. – № 4. – С. 10–23.
11. Баласанянц, Г. С. Проба с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания / Г. С. Баласанянц, Н. В. Скотникова, В. В. Данцев // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 17–20.

12. Барканова, О. Н. Опыт применения нового противотуберкулезного препарата бедаквилин у больных туберкулезом в Волгоградской области / О. Н. Барканова, Р. З. Казанбиев, Э. А. Муташева, И. И. Родионова // *Colloquium-Journal*. – 2019. – Т. 37, № 13. – С. 90–91.
13. Бектасов, С. Ж. Клиническая эффективность терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза / С. Ж. Бектасов, А. Г. Исаева // *Фтизиопульмонология*. – 2022. – № 1. – С. 114–121.
14. Белова, Е. В. Совершенствование комплексной диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков в противотуберкулезном диспансере на основе применения пробы с препаратом «Диаскинтест» и компьютерной томографии органов грудной клетки / Е. В. Белова, В. А. Стаханов // *Вестник РГМУ*. – 2013. – № 1. – С. 45–48.
15. Беркович, Г. В. Опыт применения низкодозовых протоколов КТ-сканирования с алгоритмами итеративных реконструкции в диагностике легочных проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Г. В. Беркович, А. В. Водоватов, Л. А. Чипига, Г. Е. Труфанов // Сборник тезисов Конгресса российского общества рентгенологов и радиологов, 2021г. / Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 36–37.
16. Богуш, Л. К. Клинико-морфологические и бактериологические сопоставления у детей и подростков, оперированных по поводу туберкулеза органов дыхания / Л. К. Богуш, В. И. Пузик, И. В. Огай, Н. М. Макаревич // *Проблемы туберкулеза*. – 1976. – № 2 – С. 21–25.
17. Богуш, Л. К. Хирургическое лечение опухолевидных бронхоаденоидов / Л. К. Богуш, И. В. Огай // *Проблемы туберкулеза*. – 1967. – № 4. – С. 24–26.
18. Бойко, Ю. П. Туберкулез как причина инвалидности у детей / Ю. П. Бойко, Д. И. Лаврова // *Академическая публицистика*. – 2020. – № 6 – С. 296–299.
19. Братилова, А. А. Медицинское облучение пациентов за счет рентгенорадиологических диагностических процедур, проведенных в 2022 г. в медицинских организациях Российской Федерации / А. А. Братилова, А. Н. Барковский // *Радиационная гигиена*. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 105–121.
20. Брюсов, П. Г. Туберкулезная эмпиема плевры: монография / П. Г. Брюсов, В. К. Полянский. – Гос. Институт усовершенствования врачей МО РФ. – Москва : ГИУВ МО РФ, 2007. – 238 с.
21. Васильев, И. В. Влияние технологических параметров выполнения трансбронхиальной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения под контролем эндосонографии на ее чувствительность в диагностике лимфаденопатии средостения /

- И. В. Васильев, И. А. Зайцев, П. К. Яблонский // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 12–17.
22. Васильева И. А. Туберкулез в современном мире: новые риски и научные решения. – URL: <https://rofconf.ru> (дата обращения 10.12.2024).
 23. Вишневская, А. В. Снижение эффективной дозы облучения при МСКТ-перфузии головного мозга с использованием итеративных реконструкций / А. В. Вишневская, Е. В. Кондратьев // Медицинская визуализация. – 2013. – № 3. – С. 41–51.
 24. Водоватов, А. Практическая реализация концепции референтных диагностических уровней для оптимизации защиты пациентов при проведении стандартных рентгенографических исследований / А. В. Водоватов. Радиационная гигиена. – 2017. – Т.10, № 1. – С. 47–55.
 25. Возможности ультразвукового исследования в комплексной диагностике заболеваний легких в неонатальном периоде / И. Е. Колтунов, М. В. Дегтярева, А. П. Мазаев [и др.]. // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 8–9. – С. 32–38.
 26. Выявление различных форм и локализаций туберкулеза у детей разного возраста: роль скринингового обследования / А. В. Мордык, А. А. Турица, А. В. Кондря [и др.]. // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 3. – С. 25–30.
 27. Гаврилов, П. В. Компьютерно-томографическая семиотика туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов / П. В. Гаврилов, А. С. Лазарева, Е. А. Малашенков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 6. – С. 22–25.
 28. Гаврилов, П. В. Лучевая диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей: проблемы и пути решения / П. В. Гаврилов // Медицинский альянс. – 2014. – № 2. – С. 26–31.
 29. Галстян, А. С. Эффективность и безопасность включения бедаквилина в режим химиотерапии у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ. / А. С. Галстян, М. В. Сеницын, С. Е. Борисов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 78–80.
 30. Глаголев, Н. А. Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной полости / Н. А. Глаголев // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 114–120.
 31. Гомболевский, В. А. / В. А. Гомболевский, В. Ю. Чернина, И. А. Блохин. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 61–70.
 32. Губкина, М. Ф. Значение скрининговых методов обследования детей в выявлении туберкулеза / М. Ф. Губкина, С. С. Стерликова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № 3. – С. 13–19.

33. Губкина, М. Ф. Оценка возможности реализации унифицированных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков / М. Ф. Губкина, Н. Г. Ершова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 1. – С. 33–36.
34. Делаганид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019–2021 годах // Е. С. Химова, Д. В. Перхин, О. М. Свешникова [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2023 – Т. 101, № 3. – С. 62–68.
35. Дильмагамбетов, Д. С. Анализ причин развития и клинического течения туберкулеза органов дыхания у больных с рецидивом заболевания / Д. С. Дильмагамбетов, Г. Н. Танжарыкова, А. А. Жангиреев [и др.]. // Фтизиопульмонология. – 2022. – Т. 39, № 01. – С. 40–44.
36. Дифференциальная диагностика медиастинальной лимфаденопатии при лимфоме и саркоидозе с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии / А. В. Сударкина, А. П. Дергилев, В. В. Козлов [и др.]. // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 56–62.
37. Егоров, Э. П. Эффективность лечения мультирезистентного туберкулеза по IV/V режимам химиотерапии с включением бедаквилина / Э. П. Егоров, Н. Е. Евдокимова, Е. С. Павлова, Н. Ю. Петухова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2022. – Т. 29, № 4. – С. 20–26.
38. Епифашев, А. А. Значение бактериологического исследования операционного материала у больных туберкулезом легких / А. А. Епифашев, Е. И. Полуэктов, А. С. Шпрыков // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 40, № 5. – С. 118–121.
39. Земскова, З. С. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция / З. С. Земскова, И. Р. Дорожкова. – Москва: Медицина, 1984. – 221 с.
40. Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции / Л. А. Шовкун, И. М. Франчук, Е. Д. Кампос [и др.]. // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 116–119.
41. Информативность кожных тестов для определения активности туберкулезного процесса при выявлении петрификатов во внутригрудных лимфатических узлах и легких у детей / А. В. Мезенцева, Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев [и др.]. // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 130–140.
42. К вопросу о сокращении длительности лечения туберкулеза органов дыхания у подростков при получении теста лекарственной чувствительности на этапе химиотерапии / Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Крушинская Е. А. [и др.]. // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № 2. – С. 67–72.

43. Кессель, М. И. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков: диагностика и хирургическое лечение / М. А. Кессель, М. И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 9. – С. 22–25.
44. Кивман, Г. Я. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов / Г. Я. Кивман, Э. Я. Рудзит, В. П. Яковлев – Москва : Медицина, 1982. – с. 256.
45. Кисличкин, Н. Н. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10 / Н. Н. Кисличкин, Т. В. Ленхерр-Ильина, И. В. Красильников // Инфекционные болезни. – 2016 – Т. 1, № 14. – С. 48–54.
46. Клинико-экономический анализ применения метода диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков с использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного / И. Ю. Солодун, М. Э. Холонья, Е. Е. Башлакова [и др.]. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – № 3–4. – С. 46–56.
47. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей в Астраханской области / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова, Е. Н. Стрельцова, О. Н. Чабанова // Детские инфекции. – 2018. – № 4. – С. 53–57.
48. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А. Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберд. Пер. с англ. – Москва : Практика, 2006. – 1648 с.
49. Клинические проявления и исходы туберкулеза у детей в Иркутской области / С. Г. Звонкова, Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева – Текст: электронный // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1. – № 2. – С. 12–15.
50. Клинические рекомендации «Выявление и диагностика туберкулёза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» Российское общество фтизиатров, 2017 – URL: <https://base.garant.ru> (дата обращения 12.10.2024.).
51. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей» Российское общество фтизиатров, , 2024 – URL: <https://rof-tb.ru> (дата обращения 12.02.2025.).
52. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Российское общество фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2020 – URL: <https://roftb.ru> <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 11.12.2024.).
53. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Российское общество фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2022 – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 14.07.2024.).
54. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Российское общество фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2024 – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения 14.02.2025.).

55. Ключкова, Л. В. Выявление вторичного туберкулеза у детей с отрицательным тестом с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / Л. В. Ключкова, Ю. А. Яровая, Е. Б. Васильева // *Children's Medicine of the North-West*. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 187.
56. Котляров, П. М. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких / П. М. Котляров, И. Д. Лагуева, Н. И. Сергеев, В. А. Солодкий // *Пульмонология*. – 2018. – Т. 2, № 28. – С. 217–223.
57. Кочнова, И. Е. Формы обратного развития и их роль в образовании легочной чахотки / И. Е. Кочнова // *Проблемы туберкулеза*. – 1945. – № 6. – С. 24–32.
58. Криобиопсия в морфологической верификации центрального рака легких с некрозом / И. С. Маменко, И. В. Васильев, Г. С. Беляев Г..С. [и др.]. // *Сибирский онкологический журнал*. 2023. – Т. 22, № 2. – С. 103–111.
59. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, В. В. Рейхардт [и др.]. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 69–75.
60. Крушинская Е. А. Применение укороченных режимов химиотерапии в комплексном лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / Е. А. Крушинская // *Вестник ЦНИИТ*. – 2024. – Специальный выпуск № 1. – С. 62–71.
61. Лазарева, Я. В. Компьютерная томография легких и средостения у детей с риском заболевания туберкулезом / Я. В. Лазарева // *Проблемы туберкулеза*. – 2001. – Т. 78., № 1. – С. 17–19.
62. Лазарева, Я. В. Казеозная пневмония: КТ-варианты, дифференцированное лечение / Я. В. Лазарева, Г. Б. Соколова, И. П. Соловьева // *Пульмонология*. – 2005. – № 3. – С. 52–58.
63. Легеза, С.М. К вопросу о диагностике послеоперационных осложнений у детей и подростков, оперированных по поводу туберкулеза органов дыхания / С. М. Легеза // *Медицинская визуализация*. – 2009. – № 3. – С. 31–35.
64. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии. Л. Н. Черноусова, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова [и др.] // *Бактериология*. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 25–34.
65. Лесняк, В. Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике поражений легких при COVID-19 / В. Н. Лесняк, В. А. Журавлёва, А. В. Аверьянов // *Клиническая практика*. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 51–59.
66. Маликова, О. Г. Туберкулез легких, осложненный туберкулезом бронхов / О. Г. Маликова // *Вестник ЦНИИТ*. – 2023. – S1. – С. 136–137

67. Маткевич, Е. И. Направления оптимизации лучевой нагрузки при компьютерной томографии. Научно-практическое руководство / Е. И. Маткевич, В. Е. Сеницын, И. В. Иванов. – Москва-Воронеж : Элист, 2018. – 200 с.
68. Место бронхоскопии в диагностике и лечении бронхолегочных поражений у детей раннего возраста с первичной туберкулезной инфекцией / В. Х. Сосюра, А. Я. Шершевская, И. В. Ширшов и др. // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 19–21.
69. Методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением при доброкачественных очаговых образованиях легких / П. М. Котляров, И. Д. Лагуева, Н. И. Сергеев [и др.]. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 3. – С. 69–74.
70. Методические рекомендации. Гигиенические требования по ограничению доз облучения детей при рентгенологических исследованиях. Утверждены заместителем Главного государственного санитарного врача Российской Федерации "27" апреля 2007 г. № 0100/4443-07-34.
71. Методические указания по группировке контингентов противотуберкулезных учреждений. Приложение 10 к приказу Минздрава СССР от 05 июля 1988 г. № 52 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи в стране». – URL: <https://base.garant.ru> (Дата обращения 13.12.2024.).
72. Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностике заболевания / Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина, Л. В. Панова, Н. В. Юхименко // Российский педиатрический журнал. – 2017 – Т. 20, № 2. – С. 108–115.
73. Мирошниченко, С. И. Замена флюорографии на скрининговую цифровую рентгенографию / С. И. Мирошниченко, Ю. Н. Коваленко, В. Б. Чернецов // Поликлиника. – 2016. – № 6. – С. 19–22.
74. Морозов, П. С. Анализ причин пострезекционных рецидивов туберкулеза легких в регионах Сибири и Дальнего Востока / П. С. Морозов, Н. Г. Грищенко, Д. А. Скворцов // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, № 5. – С. 49–53.
75. Мотанова, Л. Н. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией / Л. Н. Мотанова, Г. Е. Коваленко, Ю. В. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 34–39.
76. МСКТ в диагностике внутригрудного туберкулеза у детей раннего возраста (до 2 лет) / М. М. Ивакаева, И. А. Соколова, Т. А. Севостьянова [и др.]. // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 90–91.
77. Методические рекомендации МР 2.6.1.0098-15 «Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований». Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2015.

78. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований». Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2011.
79. Методические указания МУ 2.6.1.3387-16 «Радиационная защита детей в лучевой диагностике: методические указания». Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2016.
80. Методические указания МУ 2.6.1.3584-19 «Изменения в МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований». Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2019.
81. Методические указания МУК 2.6.7.3652-20 «Методы контроля в КТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты». Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2020.
82. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением в диагностике хирургических заболеваний органов грудной полости у детей / А. В. Петряйкин, А. Ю. Разумовский, М. В. Ублинский [и др.]. // Детская хирургия. – 2013. – № 4. – С. 9–15.
83. Наумов, В. Н. Клинико-морфологические особенности хронической эмпиемы плевры / В. Н. Наумов, А. Е. Сиваков, В. В. Дадабаев // Грудная хирургия. – 1989. – №1. – С. 78–79.
84. Неклюдова, Г. В. Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования в пульмонологической практике / Г. В. Неклюдова, Ж. К. Науменко // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 283–290.
85. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98 – № 11 – С. 12–20.
86. Никитин, М. М. Возможности цифрового томосинтеза в диагностике различных форм туберкулеза легких / М. М. Никитин // Russian Electronic Journal of Radiology (REJR). 2016. – Т. 6, № 1. – С. 35–47.
87. Новые подходы к химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков после хирургического лечения / Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Хитева А. Ю. // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № 3. – С. 24–30.
88. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): санитарные правила и нормативы (СанПиН 2.6.1.2523-09). Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2009.
89. Овсянкина, Е. С. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков, выявленный при обращении за медицинской помощью. – Текст: непосредственный / Е. С. Овсянкина,

- М. Ф. Губкина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2018. – № 1. – С. 5–9.
90. Овсянкина, Е. С. Укороченные режимы химиотерапии туберкулеза с множественной и претираковой лекарственной устойчивостью МБТ в комплексе с хирургическим лечением у детей старшего возраста и подростков / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, Е. А. Крушинская, М. А. Багиров // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 74–80.
 91. Опанасенко, Н. Хирургическое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей / Н. С. Опанасенко, А.В. Терешкович // Хирургия детского возраста. – 2018. – Т. 61, № 4. – С. 61–65.
 92. Оптимизация доз облучения пациентов в лучевой диагностике. Гигиена и санитария / С. Е. Охрименко, Л. А. Ильин, И. П. Коренков [и др.]. // 2019. – Т. 98, № 12. – С. 1331–1337.
 93. Оптимизация низкодозового протокола сканирования органов грудной клетки в диагностике очагов по типу «матового стекла» с применением алгоритмов итеративных реконструкций / Г. В. Беркович, Л. А. Чипига, А. В. Водоватов [и др.]. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 4. – С. 20–32.
 94. Оптимизация применения кожных тестов для диагностики и оценки эффективности лечения различных форм туберкулезной инфекции у детей / Т. В. Мякишева, Е. Е. Рашкевич, Т. Г. Авдеева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 4. – С. 101–106.
 95. Оптимизация радиационной защиты детей при проведении рентгенорадиологических исследований — современные отечественные и зарубежные подходы / Ю. Капырина, В. Пузырев, А. Водоватов [и др.]. // Медицина и организация здравоохранения. [и др.]. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 86–96.
 96. Опыт применения бедаквилина для лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом в республике Беларусь / Е. М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, Д. А. Климук [и др.]. // Рецепт. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 33–37.
 97. Опыт применения деламанида при лечении туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / Т. Р. Багдасарян, М. А. Плеханова, В. Ю. Смирнов [и др.]. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 4. – С. 78–82.
 98. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией / Л. Н. Мотанова, Г. Е. Коваленко, Ю. В. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С.34–39.
 99. Особенности выявления малых форм туберкулеза у детей / К. Г. Пучков, М. М. Ивакаева, Г. В. Климов, Е. А. Котова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 41–44.

100. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае / О. Д. Баронова, В. С. Одинец, Н. Н. Моисеева [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 55. – С. 22–27.
101. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К. А. Отдельнова // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, № 6. – С. 18–22.
102. Охрименко, С. Е. Введение практических порогов, как инструмент оптимизации доз облучения пациентов в лучевой диагностике // Сборник тезисов Конгресса российского общества рентгенологов и радиологов, 06–08 ноября 2019г. / Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2019. – С. 158–159.
103. Оценка радиального эндосонографического изображения периферических образований легких для выбора бронхобиопсий в дифференциальной диагностике туберкулеза, микобактериоза и злокачественных процессов / И. Ю. Шабалина, А. С. Зайцева, Е. В. Красникова Е. В. [и др.]. // Врач. – 2023. – Т. 34, № 5. – С. 5–12.
104. Оценка радиационных рисков онкологической заболеваемости детей и подростков на основе данных протоколов сканирования при обследовании на рентгеновских компьютерных томографах / В. В. Кашеев, Е. А. Пряхин, А. Н. Меняйло [и др.]. // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 21–31.
105. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей / А. В. Сеницына, П. В. Гаврилов, А. В. Сеницын [и др.]. // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 94–100.
106. Павленок, И. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского и подросткового населения Сибирского федерального округа в 2020–2022 гг. И. В. Павленок, Н. В. Турсунова, Н. В. Ставицкая // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, S1. – С. 6–12.
107. Панова, Л. В. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, А. Ю. Хитева, Е. А. Крушинская // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 56–60.
108. Пантелеев, А. М. Применение T-SPOT у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев, В. В. Манина, А. А. Старшинова, В. Ю. Журавлев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 52.

109. Пашковский, Д. Применение клапанной бронхоблокации у пациентов с деструктивными формами туберкулеза / Д.Г. Пашковский // Modern Science. – 2022. – № 5–4. – С. 119–122.
110. Первичный туберкулез у детей раннего возраста из семейного контакта / О. В. Маслова, О. К. Киселевич, Е. Е. Власова [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 67–68.
111. Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 / С. С. Петриков, К. А. Попугаев, Л. Т. Хамидова [и др.]. // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 50–62.
112. Перельман, М. И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам / М. И. Перельман, О. Н. Отс, Т. В. Агкацев // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 5–10.
113. Перельман, Р. М. Хирургическое лечение хронического первичного туберкулеза в современных условиях / Р. М. Перельман, Б. Н. Присс, П. С. Мурашкин // Проблемы туберкулеза. – 1971. – № 4. – С. 29–31.
114. Показания к хирургическому лечению туберкулем легких в современных условиях. / М. А. Багиров, Л. Н. Лепеха, С. С. Садовникова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 43–48.
115. Поливанчук, А. И. Туберкулез легких, сочетанный с заболеваниями ЖКТ / А. И. Поливанчук, А. С. Полякова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза – 2021. – № S1. – С. 112–113.
116. Помельцов, К. В. Рентгенологическая диагностика туберкулеза легких / К. В. Помельцов. – Москва : Медицина, 1971. – 367 с.
117. Попкова, Г. Г. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях / Г. Г. Попкова, С. В. Смердин, М. А. Плеханова // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021. – Т. 83, № 1. – С. 37–41.
118. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) / М. В. Пантелеева, А. М. Овезов, А. С. Котов [и др.] // РМЖ. – 2018. – № 9. – С. 52–56.
119. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...") (Зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ 15.02.2021, № 62500)
120. Похитонова М. П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей / М. П. Похитонова // Москва : Медицина, 1965. – 304 с.

121. Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 N 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16 – 17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н" (Зарегистрировано Министерством юстиции РФ 19 июня 2019 г. Регистрационный N 54975) – URL: <https://base.garant.ru> Дата обращения 13.12.2024
122. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. N 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями). – URL: <https://base.garant.ru> (Дата обращения 13.12.2024.).
123. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – URL: <https://base.garant.ru> (Дата обращения 04.06.2025.).
124. Проба с Диаскинтестом в диагностике активной туберкулезной инфекции у детей из групп риска по туберкулезу / Е. П. Шилова, Л. В. Поддубная, Ж. В. Шакура // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 115–116.
125. Процессы заживления при первичном туберкулезе у детей / А. И. Кудрявцева, М. П. Похитонова, М. И. Ойфебах [и др.]. // Проблемы туберкулеза. – 1950. – № 2. – С. 23–30.
126. Пузырева, Л. В. Анализ влияния способов выявления, эффективности профилактических мероприятий на структуру клинических форм туберкулеза у детей / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, А. А. Турица // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 112, № 7 – С. 73–76.
127. Рабухин, А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом / А. Е. Рабухин. – Москва : Медицина, 1970. – 400 с.
128. Радиологическая защита при медицинском облучении ионизирующим излучением. Международное Агентство по Атомной Энергии. Серия норм МАГАТЭ по безопасности. Вена. IAEA. 2002; RS-G-1.5: 86.
129. Результаты хирургического лечения детей больных первичным туберкулезом / Э. С. Жарков, В. П. Базанов, В. Я. Байрамов [и др.]. // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 5. – С. 50–53.
130. Рекомбинантный in vitro тест T-Spot.tb как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции / Е. П. Еременко, Е. А. Бородулина, И. А. Сергеева [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С. 48–52.

131. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организация Российской Федерации в 2022-2023 гг. И. А. Васильева, С. А. Стерликов, В. В. Тестов, Ю. В. Михайлова, Н. А. Голубев, Д. А. Кучерявая, С. Б. Пономарев. Москва.: РИО ЦНИИОИЗ, 2024. – 95 с.
132. Рогожкин, П. В. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких / П. В. Рогожкин, Е. А. Бородулина // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 24–28.
133. Роль лабораторных методов исследования операционного материала в определении режимов противотуберкулезной терапии / Н. А. Некрасов, В. Н. Трусков, Т. К. Токаев [и др.]. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 2. – С. 40–45.
134. Савинцева, Е. В. Сопутствующая туберкулезу патология как причина, осложняющая течение и лечение туберкулеза / Е. В. Савинцева, А. М. Битнева, И. И. Хазиева, Х. М. Кутдусов // Тенденции развития науки и образования. – 2024. – № 108-7. – С.174–177.
135. Сафонов, Д. В. Рентген-ультразвуковые сопоставления и динамический эхографический контроль при пневмониях у детей / Д. В. Сафонов, Т. И. Дианова, В. А. Родионов, Л. А. Герасимова // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – № 104. – С. 1591–1605.
136. Силин, А. Влияние модельной итеративной реконструкции на качество изображения при стандартной и низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки. Экспериментальное исследование / А. Ю. Силин, И. С. Груздев, С. П. Морозов // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 4. – С.49–54.
137. Симоновская, Х. Ю. Подходы к решению актуальных диагностических задач в педиатрии с использованием цифрового томосинтеза органов грудной клетки / Х. Ю. Симоновская, О. В. Зайцева, Н. А. Шолохова // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – Р.112–117.
138. Синицын, В. Е. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении МСКТ коронарографии: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции / В. Е. Синицын, М. А. Глазкова, Е. А. Мершина, И. М. Архипова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 44–49.
139. Целесообразность применения компьютерной томографии у детей с положительным тестом на аллерген туберкулезный рекомбинантный / А. В. Синицына, Н. В. Андреичева, И. А. Баулин [и др.]. // Медицинский альянс. – 2023. – Т. 11. – № 4. – С. 142–148.
140. Ситуация по туберкулезу за 10 лет и организация детской фтизиатрической службы в Санкт-Петербурге / М. Э. Лозовская, О. П. Захарова, Л. Н. Мидаева. [и др.]. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 4–12.

141. Скачкова, Е. И. Мониторинг рецидивов туберкулеза: причины и факторы, способствующие развитию рецидивов / Е. И. Скачкова, О. Б. Нечаева, Э. В. Арефьева, Н. В. Ясинецкая // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 8. – С. 16–19.
142. Скрининг рака легкого методом НДКТ. Результаты за 2015–2017 годы КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского» / Н. В. Гусамова, М. И. Комлева, И. П. Сафонцев [и др.] // Современные достижения онкологии в клинической практике: материалы Всероссийской научно-практической конференции / РПФ «СМиК» Красноярск, 2017. – С. 210.
143. Скрыгина, Е. М. Эффективность и безопасность противотуберкулезных схем лечения, содержащих деламанид или бедаквилин, у детей и подростков с множественно и широко лекарственно-устойчивым туберкулезом: опыт Беларуси (2015–2020) / Е. М. Скрыгина // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2021. – Т. 79, № 4. – С. 21–27.
144. Современные методы диагностики и лечения деструктивной пневмонии у детей / Д. В. Хаспеков, Е. Б. Ольхова, О. Г. Топилин [и др.]. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015. – Т. 2, № 5. – С. 7–12.
145. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А. А. Старшинова, И. Ф. Довгальук, Н. В. Корнева [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 23–29.
146. Современные технологии в диагностике и лечении острой бактериально-деструктивной пневмонии у детей / В. А. Тараканов, Н. К. Барова, Т. П. Шумливая [и др.]. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 50–56.
147. Сотнева, И. Б. Опыт применения Аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования на туберкулез детей подростков в Нижегородской области. // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 4 – С.43–48.
148. Сташук, Г. А. Дифференциальная диагностика поражения внутригрудных лимфатических узлов при лимфомах / Г. А. Сташук, С. Э. Дуброва, Адель Салем Али Нуман. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2008. – № 4–6. – С. 16–24.
149. Степанова, О. А. Ультразвуковая диагностика в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных / О. А. Степанова, А. И. Сафина // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 6. – С. 92–97.

150. Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С. В. Смердин, Н. Н. Шешелякина, А. И. Шевченко [и др.]. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 87–93.
151. Строкова, Л. Опыт проведения ультразвукового исследования легких при внебольничной пневмонии COVID-19 / Л. А. Строкова, Е. Ю. Егоров // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 99–106.
152. Струков, А. И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении // А. И. Струков. – Москва : Издательство Академии медицинских наук СССР, 1948. – 160 с.
153. Тенденции развития компьютерной томографии в Российской Федерации в 2011–2021 гг. / П. С. Дружинина, И. К. Романович, А. В. Водоватов [и др.]. // Радиационная гигиена. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 101–117.
154. Торакоскопическая санация плевральной полости при гнойно-воспалительных заболеваниях легких у детей / А. А. Слепцов, В. А. Саввина, Т. Э. Эрдынеев [и др.]. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 74–77.
155. Туберкулез у детей в Северо-западном регионе Российской Федерации: эпидемиология и эффективность диагностических мероприятий / И. Ф. Довгальук, А. А. Старшинова, В. Б. Галкин [и др.]. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 274–279.
156. Туберкулез у детей и подростков последнего десятилетия / Л. В. Поддубная, Е. П. Шилова, Д. А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97 – № 12. – С. 63–64.
157. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей / Е. П. Абрамцева, Е. А. Астрова, Н. П. Васильева [и др.]; под ред. Янченко Е. Н., М. С. Греймер. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 1987. – 288 с.
158. Туберкулез у детей младшего возраста в современных условиях / Н. А. Бармина, Л. А. Барышникова, В. А. Аксенова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 4–8.
159. Туберкулез у детей раннего возраста в современных условиях / М. Э. Лозовская, Л. В. Ключкова, Е. Б. Васильева, Ю. А. Яровая // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3 – С. 77–78.
160. Тухбатуллин, М. Г. Рентгено-ультразвуковая картина при инфильтративном туберкулезе легких / М. Г. Тухбатуллин, Р. Ш. Валиев, Е. С. Шамшурова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 79, № 3. – С. 139–142.

161. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания / Тюрин И. Е., Нейштадт А. С., Черемисин В. М. – Санкт-Петербург : Корона-принт, 1998. – 236 с.
162. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии / Е. В. Чуяшенко, В. Д. Завадовская, Т. С. Агеева [и др.]. // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 1. – С. 78–84.
163. Ультразвуковое сканирование как эффективный способ диагностики экссудативных плевритов у детей / Д. Т. Баходуров, Х. И. Ибодов, Р. Р. Рофиев [и др.]. // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2015. – № 2. – С. 18–21.
164. Уровни облучения пациентов и возможные пути оптимизации ПЭТ-диагностики в России / Л. А. Чипига, И. А. Звонова, Д. В. Рыжкова [и др.]. // Радиационная гигиена. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 31–43.
165. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / И. С. Лапшина, Б. У. Салихов, Т. В. Мякишева [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 28–32.
166. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
167. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 72 с.
168. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений, Москва : [б. и.], 2015. – 23 с.
169. Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.01 N 77-ФЗ "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями Принят Государственной Думой 24 мая 2001 года Одобрен Советом Федерации 6 июня 2001 года. – URL: <https://base.garant.ru> (Дата обращения 13.12.2024.).
170. Филатова Д. А. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографии для оценки изменений в лёгких, характерных для COVID-19: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции / Д. А. Филатова, В. Е. Сеницын, Е. А. Мершина // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2, № 2. – С. 94–103.
171. Филатова, Т. Информативность компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике энтерогенных кист средостения / Т. И. Филатова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 2. – С. 213.

172. Филиппов, А. В. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом / А. В. Филиппов, С. Е. Борисов, Е. М. Белиловский, И. Д. Данилова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17–26.
173. Фирсова, В. А. Туберкулез у подростков / В. А. Фирсова. – Москва : «Типография «Наука», 2010. – 224 с.
174. Фролова, Ю. В. Роль скрининговых обследований детского населения на туберкулезную инфекцию / Ю. В. Фролова, Т. В. Мякишева, О. Б. Пушкарева // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-skriningovyh-obsledovaniy-detskogo-naseleniya-na-tuberkuleznuyu-infektsiyu-1>.
175. Фтизиатрия - туберкулез органов дыхания эффективность пневмоперитонеума для лечения туберкулеза в XXI веке / Н. В. Козлов, О. В. Лубягина, Л. В. Щипунова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 8–14.
176. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2007. – 512 с.
177. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, Н. В. Юхименко [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 9. – С. 17–22.
178. Характеристика ультразвуковых признаков в диагностике объема и характера поражения легких / Р. Е. Лахин, А. В. Щеголев, Е. А. Жирнова [и др.]. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2016. – № 4. – С. 5–11.
179. Характеристика факторов риска развития и формы туберкулеза легких у детей и подростков, проживающих в новых российских регионах / А. И. Крадинов, Е. А. Крадинова, М. А. Кубышкина [и др.]. // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 11–18.
180. Хасанова, К. А. Снижение дозовой нагрузки при проведении компьютерной томографии у детей / К. А. Хасанова, И. Е. Тюрин, С. А. Рыжов, Е. В. Кижаяев // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 38–44.
181. Хирургическое лечение туберкулезной эмпиемы плевры у детей / Д. Б. Гиллер, И. И. Мартель, И. И. Ениленис [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 8. – С. 22–28.
182. Хирургия туберкулеза у детей / Д. Б. Гиллер, И. И. Мартель, Л. А. Барышникова [и др.]; под ред. Д. Б. Гиллера. – Москва : Альди-Принт, 2016. – 464 с.

183. Хитева, А. Ю. Ближайшие и отдаленные результаты наблюдений после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков / А. Ю. Хитева // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Специальный выпуск № 1. – С.141–142.
184. Хоменко А. Г. Туберкулез. Руководство для врачей / А. Г. Хоменко. – Москва : Медицина, 1996. – с. 496.
185. Цыганкова, Е. А. Возрастные проявления туберкулеза у детей / Е. А. Цыганкова, А. В. Мордык, А. А. Турица // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 111–112.
186. Цымблер, И. В. Туберкулез у детей / И. В. Цымблер. – Москва : Медгиз, 1955. – 286 с.
187. Чесалина, Я. О. Трансбронхиальная криобиопсия в дифференциальной диагностике периферических образований легких / Я. О. Чесалина // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 109–110.
188. Чункаева, Д. Д. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: характеристика контингента больных и эффективность лечения / Д. Д. Чункаева, Е. Р. Шакенов, М. С. Адильгожин // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 2. – С. 273–276.
189. Шалаев, А. Роль компьютерной томографии легких при организации направления больных туберкулезом легких в федеральные центры для хирургического лечения / А. Г. Шалаев, А. В. Асеев, Ю. Ф. Платонов, Д. С. Рясенский // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2015. – Т. 22, № 3. – С. 116.
190. Шацкий, И.Г. Эффективные дозы детей при проведении рентгенодиагностических исследований: литературный обзор / И. Г. Шацкий, П. С. Дружинина, Ю. Н. Капырина, М. В. Осипов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 6. – С. 27–41.
191. Шепелева, Л. П. Компьютерно-томографическая картина неизмененных лимфатических узлов средостения у детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза / Л. П. Шепелева, И. Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 4. – С. 26–30.
192. Шепелева, Л. П. Современная тактика рентгенологического обследования детей на туберкулез / Л. П. Шепелева, А. Ф. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 155–156.
193. Шилова, Е. П. Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / Е. П. Шилова, Л. В. Поддубная, И. М. Степченко // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 32–37.

194. Эпидемиология туберкулеза у детей / В. А. Аксёнова, С. А. Стерликов, Е. М. Белиловский [и др.]. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 38–43.
195. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты / С. Е. Борисов, А. В. Филиппов, Д. А. Иванова [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28–40.
196. Эффективность методов забора биологического и операционного материала с целью выявления микобактерии туберкулеза / Р. Н. Исламов, Р. А. Шарипов, Р. К. Тукфатуллин // Креативная хирургия и онкология. 2024. – Т. 14, № 4. – С. 317–322.
197. Эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / О. В. Лушина, М. В. Павлова, И. В. Чернохаева [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9., № 2. – С. 22–28.
198. Эффективность применения компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в условиях стационара / М. В. Листопадова, Т. В. Мякишева, Е. В. Трун [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 112–113.
199. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с Аллергеном туберкулезным рекомбинантным. / Л. В. Слогоцкая, Е. М. Богородская, Л.Ф. Шамуратова, Т. А. Севостьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99 – № 1. – С. 15–25.
200. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / А. М. Тихонов, М. В. Буракова, Э. В. Ваниев [и др.]. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22–26.
201. Эффективность эндосонографии средостения в малоинвазивной диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов / И. В. Сивокозов, Я. О. Чесалина, И. Ю. Шабалина [и др.]. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 4 (40). – С. 57.
202. Юхименко, Н. В. Эффективность химиотерапии внутригрудного туберкулеза по данным отдаленных наблюдений / Н. В. Юхименко // Пробл. Туб. – 2001. – № 5. – С. 19–22.
203. Яблонский, П. К. Роль торакальной хирургии в лечении туберкулеза легких (обзор литературы и собственные наблюдения) / П. К. Яблонский, Е. Г. Соколов, А. О. Аветисян, И. В. Васильев // Медицинский альянс. 2014. – № 3. – С. 4–10.

204. Яровая, Ю. А. Течение туберкулезной инфекции у детей с отрицательными результатами пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / Ю. А. Яровая, Е. Б. Васильева, Л. В. // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 361.
205. A multicenter study on the utility and safety of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in children / S. Dhooria, K. Madan, V. Pattabhiraman [et al.]. *Pediatr Pulmonol*. – 2016. – Vol. 51. – P. 1031–1039.
206. A prospective assessment of the role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in the evaluation of children with pulmonary tuberculosis / P. R. Menon, R. Lodha, U. Singh [et al.]. // *J Trop Pediatr* – 2011. – Vol. 57. – P. 363–367.
207. A prospective evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra for childhood pulmonary tuberculosis in Uganda / D. Jaganath, P. Wambi, T. F. Reza [et al.]. // *J Pediatric Infect Dis Soc*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 586–592.
208. A Toolkit for Pediatric CT Dose Reduction in Community Hospitals / D. Armao, T. Hartman, C. M. Shea [et al.]. // *J Am Coll Radiol*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 1337–1342.
209. Abadco, D. L. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for the isolation of mycobacterium tuberculosis in childhood tuberculosis / D. L. Abadco, P. Steiner // *Pediatr Infect Dis J*. – 1992. – Vol. 11. – P. 735–738.
210. Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of COVID-19 / A. Dangis, C. Gieraerts, Y. De Brueker [et al.] // *Radiology Cardiothoracic Imaging*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. e200196. URL: [https:// doi: 0.1148/ryct.2020200196](https://doi.org/10.1148/ryct.2020200196) (дата обращения: 19.02.2025).
211. Accuracy of digital tomosynthesis of the chest in detection of interstitial lung disease comparison with digital chest radiography. Comparative study. / T. Kruamak, R. Edwards, S. Cheng [et al.]. // *J Comput Assist Tomogr*. – 2019. – Vol. 43, № 1. – P.109–114.
212. Accuracy of low-dose computed tomography (CT) for detecting and characterizing the most common CT-patterns of pulmonary disease / A. Christe, J. Charimo-Torrente, K. Roychoudhury // *Eur J Radiol*. – 2013. – Vol. 82, № 3. – P. e142-150. URL: [https:// doi: 0.1016/j.ejrad.2012.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.09.025). (дата обращения: 19.02.2025).
213. Accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children / M. P. Nicol, L. Workman, M. Prins [et al.]. // *Pediatr Infect Dis J*. – 2018. – Vol. 37, № 10. – P. e261 – 263. URL: [https:// doi: 10.1097/INF.0000000000001960](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001960). (дата обращения: 19.02.2025).
214. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial / W. Ssengooba, J. D. Iragena, L. Nakiyingi [et al.]. // *J Clin Microbiol*. – 2020. – Vol. 58, № 9. – P. e00410–00420. URL: [https:// doi: 0.1128/JCM.00410-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00410-20). (дата обращения: 19.02.2025).

215. Airway sizes and proportions in children quantified by a video-bronchoscopic technique / I.B. Masters, R.S. Ware, P. V. Zimmerman P.V., [et al.]. // *BMC Pulmon Med.* 2006. 6:5
216. Al-Rammah, T. Y. CT radiation dose awareness among paediatricians / Al-T. Y. Rammah // *Ital J Pediatr.* – 2016. – Vol.42, №1. – P.77.
217. Assessment of pulmonary structure-function relationships in young children and adolescents with cystic fibrosis by multivolume proton-MRI and CT / F. Pennati, D. J. Roach, J. P. Clancy [et al.]. // *J Magn Reson Imaging.* 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 531–542.
218. Atypical distribution of small nodules on high resolution CT studies: patterns and differentials / E. Marchiori, G. Zanetti, M. M. Barreto [et al.]. // *Respir Med.* –2011. –Vol. 105 – P. 1263–1267.
219. Automated tube voltage selection in pediatric non-contrast chest CT / A. Hojreh, P. Homolka, J. Gamper [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 0204794. URL: [https:// doi: 10.1371/journal.pone.0204794](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204794). (дата обращения: 19.02.2025).
220. Automatic current selection with iterative reconstruction reduces effective dose to less than 1 mSv in low-dose chest computed tomography in persons with normal BMI / L. G. Chen, P. A. Wu, M. H. Sheu [et al.]. // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 28. – P. e16350. URL: [https:// doi: 10.1097/MD.00000000000016350](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016350). (дата обращения: 19.02.2025).
221. Automatic patient centering for MDCT: effect on radiation dose / J. Li, U. K. Udayasankar, T. L. Toth [et al.]. // *AJR.* – 2007. – № 188. – P. 547–552.
222. Boice, J. D. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies / J. D. Boice Jr. // *Ann ICRP.* – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 236–248.
223. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study / M. Hauptmann, G. Byrnes, E. Cardis [et al.]. // *The Lancet Oncology.* – 2023. – Vol. 24, № 1 – P. 45–53.
224. Brenner, D. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT / D. Brenner, C. Elliston, E. Hall, W. Berdon // *AJR Am J Roentgenol.* – 2001. – Vol. 176, № 2 – P. 289–296.
225. Characteristics and clinical role of bronchoscopy in diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis / A.X. Jiao, L. Sun, F. Liu [et al.]. // *World J Pediatr.* 2017. Vol. 13, № 6. P. 599–603.
226. Characterization of mediastinal lymphadenopathy with diffusion-weighted imaging / A. A. Abdel Razek, S. Elkammary, A S. Elmorsy [et al.]. // *Magn. Reson. Imaging.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 167–172.
227. Chest CT at a dose below 0.3 mSv: impact of iterative reconstruction on image quality and lung analysis. / C. Nakajo, S. Heinzer, S. Montandon [et al.]. // *Acta Radiol.* – 2016. – Vol. 57, № 3. – P. 311–317.

228. Chung, J. Optimal timing of thoracoscopic drainage and decortication for empyema / J. H. Chung, S. H. Lee, K. T. Kim [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 224–229.
229. Communicating Radiation Risks in Paediatric Imaging. World Health Organization. 2016. URL: <http://www.who.int> (дата обращения 10.05.2022).
230. Comparison of 0.3-mSv CT to Standard-Dose CT for Detection of Lung Nodules in Children and Young Adults with Cancer / S. Thapaliya, L. A. Gilligan, S. L. Brady [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2021. – Vol. 217, № 6. – P. 1444-1451.
231. Comparison of digital tomosynthesis and chest radiography for the detection of pulmonary nodules: systematic review and meta-analysis / J. H. Kim, K. H. Lee, K. T. Kim [et al.]. // *Br J Radiol.* – 2016. – Vol. 89, № 1068. – P. 20160421. URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160421>. (дата обращения: 19.02.2025).
232. Compassionate Use of Delamanid in Adults and Children for Drug-resistant TB: 5-year Update / S. Ghosh, L. Breitscheidel, N. Lazarevic [et al.]. // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 57. – P. 5.
233. CT of the chest with model-based, fully iterative reconstruction: comparison with adaptive statistical iterative reconstruction / Y. Ichikawa, K. Kitagawa, N. Nagasawa [et al.]. // *BMC Med Imaging.* – 2013. – № 9. – P. 13–27.
234. CT scan and the pediatric trauma patient: are we overdoing it? / S.J. Fenton, K.W. Hansen, R.L. Meyers [et al.]. // *J Pediatr Surg.* – 2004. – Vol. 39. – P.1877–1881.
235. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drugresistant tuberculosis in children: a systematic review / L. D'Ambrosio, R. Centis, S. Tiberi [et al.]. // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 2093-2101.
236. Detection and characterization of focal liver lesions with ultra-low dose computed tomography in neoplastic patients / A. Larbi, C. Orliac, J. Frandon [et al.]. // *Diag Interv Imag.* – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 311–320.
237. Diagnostic utility of bronchoalveolar lavage in children with complicated intrathoracic tuberculosis / P. Goussard, R. Croucamp, C. Bosch // *Pediatr Pulmonol* – 2021. – Vol. 56 – P. 2186–2194.
238. Dodd, P. J. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study / P. J. Dodd, C. Sismanidis, J. A. Seddon // *Lancet Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1193–1201.
239. Donnelly, L. Reducing radiation dose associated with pediatric CT by decreasing unnecessary examinations / L. F. Donnelly // *AJR Am J Roentgenol.* – 2005. – Vol. 184, № 2. – P. 655–657.

240. Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose) / H. Greess, A. Nömayr, H. Wolf [et al.]. // *Eur Radiol.* – 2002. – № 12. – P. 1571–1576.
241. Drug-Resistant Tuberculosis Among Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.M. Song, Y.F. Li, Y.X. Liu [et al.]. // *Front Public Health.* – 2021. – Vol.18, № 9. – P. 721817.
242. Duo, L. Primary multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in non-HIVinfected patients: Comparisons of CT findings / L. Duo, H. Wei, C. Budong, L. Pingxin // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 6. – P. e0176354. URL: [https:// doi: 0.1371/journal.pone.0176354](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176354). (дата обращения: 19.02.2025).
243. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema / Scarci M., Abah U., Solli P. [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 642–653.
244. Effect of body size on dose reduction with longitudinal tube current modulation in pediatric patients / B. Karmazyn, H. Ai, Y. Liang [et al.]. // *Am J Roentgenol.* – 2015. – №204. – P. 861–864.
245. Effect of time, temperature and pH on Mycobacterium tuberculosis culture positivity of gastric aspirate: An experimental study / R. Sharma, S. Shukla, U. Singh [et al.]. // *Indian. J. Tuberc.* – 2023. – Vol. 70, – P. 190–196.
246. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial / N. Navani, D.R. Lawrence, S. Kolvekar [et al.]. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 255–260
247. Estimated risk of radiation-induced cancer from paediatric chest CT: two-year cohort study / T. Niemann, L. Colas, H. W. Roser [et al.]. // *Pediatr Radiol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 329–336.
248. Feasibility study of using one-tenth mSv radiation dose in young children chest CT with 80 kVp and model-based iterative reconstruction / J. Sun, Q. Zhang, D. Hu [et al.]. // *Sci Rep.* 2019. – Vol. 28, № 9(1). – P. 12481. URL: [https:// doi: 10.1038/s41598-019-48946-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-48946-z). (дата обращения: 19.02.2025).
249. Flexible bronchoscopy for the diagnosis and follow – up of childhood endobronchial tuberculosis / E. Cakir, Z. S. Uyan, S. Oktem [et al.]. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 783–787.
250. Franck, C. Influence of localizer and scan direction on the dose-reducing effect of automatic tube current modulation in computed tomography / C. Franck, K. Bacher // *Radiat Prot Dosimetry.* – 2016 – Vol. 169, № 1–4. – 136–142.

251. Hendee, W. Radiation risks of medical imaging: separating fact from fantasy / W.R. Hendee, M.K.O'Connor // *Radiology* – 2012. – Vol. 264, № 2. – P. 312–321.
252. High resolution chest CT in patients with pulmonary tuberculosis: characteristic findings before and after antituberculous therapy / J. J. Lee, P. Y. Chong, C. B. Lin [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2008. – Vol. 67. – P. 100–104.
253. High-pitch computed tomography of the lung in pediatric patients: an intraindividual comparison of image quality and radiation dose to conventional 64-MDCT / I. Tsiflikas, C. Thomas, D. Ketelsen [et al.]. // *Rofo.* – 2014. – № 186. – P. 585–590.
254. High-pitch spiral computed tomography: effect on image quality and radiation dose in pediatric chest computed tomography / M. M. Lell, M. May, P. Deak [et al.]. // *Invest Radiol.* – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 116–123.
255. Huda, W. Technique factors and image quality as functions of patient weight at abdominal CT / W. Huda, E. M. Scalzetti, G. Levin // *Radiology.* – 2000. – Vol. 217, № 2. – P. 430–435.
256. Hybrid and model-based iterative reconstruction techniques for pediatric CT / A.M. den Harder, M. J. Willemink, R. P. Budde [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2015. – Vol. 204, № 3. – P. 645–653.
257. ICRP Publication 121. Radiological protection in paediatric diagnostic and interventional radiology. *Ann. ICRP.* – 2013. – Vol. 2, №2. – P. 1 – 63.
258. Image gently: Ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients / K. J. Strauss, M. J. Goske, S. C. Kaste. // *AJR American journal of roentgenology.* – 2010. – Vol. 194, № 4. – P. 868–873.
259. Imaging Gently Alliance. The Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging. – URL: [http:// www.imagegently.org/](http://www.imagegently.org/). Accessed June 10, 2016
260. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates / H. E. Jenkins, A. W. Tolman, C. M. Yuen [et al.]. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9928. – P. 1572–1579.
261. International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation. Specific Safety Guide №SSG-46. Vienna: IAEA; 2018.
262. Ioos V. Alternative sputum collection methods for diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis: a systematic literature review / V. Ioos, H. Cordel, M. Bonnet // *Arch Dis Child.* – 2019. – Vol. 104. – P. 629–635.
263. Iterative reconstruction technique for reducing body radiation dose at CT: feasibility study / A. K. Hara, R. G. Paden, A. C. Silva [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193, № 3. – P. 764–771.

264. Jenkins, H. E. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children / H. E. Jenkins, C. M. Yuen // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 5 – P. 3–6.
265. Kataria, B. Implications of patient centring on organ dose in computed tomography / B. Kataria, M. Sandborg, J. N. Althén // *Radiation Protection Dosimetry.* – 2016. – Vol. 169, № 1–4. – P. 130–135.
266. Kim, J. Evaluation of a Radiation Dose Reduction Strategy for Pediatric Chest CT / J.-E. Kim. // *American Journal of Roentgenology.* – 2010. – Vol. 194, № 5. – P. 1188–1193.
267. Kiratli, P. Nuclear Medicine in Pediatric and Adolescent Tumors / Kiratli P.Ö., Tuncel M., Bar-Sever Z. // *Semin Nucl Med.* – 2016. – Vol. 46, № 4. – P. 308–323.
268. Low radiation dose in computed tomography: the role of iodine / A. J. Aschoff, C. Catalano, M. A. Kirchin [et al.]. // *Br J Radiol.* – 2017. – Vol. 90, № 1076. – P. 20170079. URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20170079>. (дата обращения: 19.02.2025).
269. Low-dose CT of the lungs: preliminary observations / D. P. Naidich, C. Marshall, C. Gribbin [et al.]. // *Radiology.* – 1990. – Vol. 175, № 3. – P. 729–731.
270. Low-dose CT pulmonary angiography on a 15-year-old CT scanner: a feasibility study. / M. Kaup, T. Gruber-Rouh, J. E. Scholtz [et al.]. // *Acta Radiol Open.* – 2016. – Vol. 5, №12. – P.2058460116684371. URL: <https://doi.org/10.1177/2058460116684371>. (дата обращения: 19.02.2025).
271. Low-dose high-resolution CT of the chest in children and young adults: dose, cooperation, artifact incidence, and image quality / J. Lucaya, J. Piqueras, P. García-Peña [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2000. – № 175. – P. 985-992.
272. Low-dose spiral CT: applicability to paediatric chest imaging / P. Rogalla, B. Stöver, I. Scheer [et al.]. // *Pediatr Radiol.* – 1999. – Vol. 29, № 8. – P. 565–569.
273. Lung Ultrasound in Children With COVID-19 / M. Denina, C. Scolfaro, E. Silvestro [et al.]. // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 20201157. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1157>. (дата обращения: 19.02.2025).
274. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease / M. O. Wielpütz, M. Puderbach, A. Kopp-Schneider [et al.]. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 8. – P. 956–965.
275. Malchair, F. Practical advices for optimal CT scanner dose in children/ F. Malchair, C. Maccia // *Radioprotection.* – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 117–122.
276. Mathur, M. Radiological Manifestations of Pulmonary Tuberculosis – A Comparative Study between Immunocompromised and Immunocompetent Patients / M. Mathur, R. K. Badhan, S. Kumari, S. J. Gupta // *Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11. – P. 6–9.

277. Medical conditions associated with the use of CT in children and young adults, Great Britain, 1995-2008 // N. M. Journy, K. McHugh, R. W. Harbron [et al.]. // *Br J Radiol.* – 2016. – Vol. 89, № 1068. – P. 20160532. URL: [https:// doi: 10.1259/bjr.20160532](https://doi.org/10.1259/bjr.20160532). (дата обращения: 19.02.2025).
278. Muangman, N. Comparison of low dose and standard dose MDCT in detection of metastatic pulmonary nodules // N. Muangman, N. Maitreesorrasan, K. Totanarungroj // *J Med Assoc Thai.* – 2011. – Vol. 94, №2. – P.215–223.
279. Mycobacterium tuberculosis detection from oral swabs with Xpert MTB/RIF ULTRA: a pilot study / A. W. Mesman, R. Calderon, M. Soto [et al.]. / *BMC Res Notes.* – 2019. – Vol. 12, №1. – P. 349.
280. Nievelstein, R. Multidetector CT in children: current concepts and dose reduction strategies / R. A. Nievelstein, I. M. van Dam, A. J. van der Molen // *Pediatr Radiol.* – 2010. – Vol. 40. – P. 1324–1344.
281. Nodular reverse halo sign in active pulmonary tuberculosis: A rare CT feature? / K. Martini, A. Loubet, A. Bankier [et al.]. // *Diagn Interv Imaging.* – 2020. – Vol. 101. – P. 281–287.
282. Oda, M. Multiple huge “cluster” and “galaxy” signs on chest radiography in a patient with pulmonary tuberculosis / M. Oda, T. Saraya, T. Shirai // *Respirol Case Rep.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. e00398. URL: [https:// doi: 10.1002/rcr2.398](https://doi.org/10.1002/rcr2.398). (дата обращения: 19.02.2025).
283. Pacilli, M. Management of paediatric empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus chest drain with fibrinolysis: Systematic review and meta-analysis / M. Pacilli, R. M. Nataraja // *Paediatr Respir Rev.* – 2019 – Vol. 30, № 4. – P. 42–48.
284. Papadakis, A. Automatic Tube Current Modulation and Tube Voltage Selection in Pediatric Computed Tomography: A Phantom Study on Radiation Dose and Image Quality / A. E. Papadakis, J. Damilakis // *Invest Radiol.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 265–272.
285. Parigi, S. Xpert (®) MTB/RIF Ultra performance in diagnosing paediatric pulmonary TB in gastric aspirates / S. Parigi, E. Venturini, L. Galli, E. Chiappini // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 75–77.
286. Pediatric chest CT at chest radiograph doses: when is the ultralow-dose chest CT clinically appropriate? / J. E. Villanueva-Meyer, D. M. Naeger, J. L. Courtier [et al.]. // *Emerg Radiol.* 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 369–376.
287. Pediatric CT of the Lung: Influences on Image Quality / E. Stranzinger, S. Schindera, J. Cullmann [et al.]. // *Open Journal of Radiology.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 45 –50.
288. Pediatric CT: strategies to lower radiation dose / C. Zacharias, A. M. Alessio, R. K. Otto [et al.]. // *AJR.* – 2013. – № 200. – P. 950–956.

289. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children / O. Marcy, V. Ung, S. Goyet [et al.]. // *Clin Infect Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 9. – P. 1161–1168.
290. Persisting positron emission tomography lesion activity and *Mycobacterium tuberculosis* mRNA after tuberculosis cure / S. T. Malherbe, S. Shenai, K. Ronacher [et al.]. // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22, № 10. – P. 1094–1100.
291. Potential for radiation dose savings in abdominal and chest CT using automatic tube voltage selection in combination with automatic tube current modulation. / C. Mayer, M. Meyer, C. Fink [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2014. – Vol. 203, № 2. – P. 292–299.
292. Projected cancer risks potentially related to past, current, and future practices in paediatric CT in the United Kingdom, 1990–2020 / N. M. Journy, C. Lee, R.W. Harbron [et al.]. // *Br J Cancer.* – 2017. – Vol. 116, № 1. – P. 109–116.
293. Pulmonary tuberculosis: CT findings—early active disease and sequential change with antituberculous therapy / J. G. Im, H. Itoh, Y. S. Shim [et al.]. // *Radiology.* – 1993. – Vol. 186. – P. 653–660.
294. Radiation dose reduction without degradation of low-contrast detectability at abdominal multisection CT with a low-tube voltage technique: phantom study / Y. Funama, K. Awai, Y. Nakayama [et al.]. // *Radiology.* – 2005. – № 237. – P. 905–910.
295. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study / M. S. Pearce, J. Salotti, M. Little [et al.]. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 9840, № 380 – P. 499–505.
296. Radiation Exposure from Pediatric CT Scans and Subsequent Cancer Risk in the Netherlands / J. M. Meulepas, C. M. Ronckers, A. M. J. B. Smets [et al.]. // *J Natl Cancer Inst.* – 2019. – Vol. 111, № 3. – P. 256–263.
297. Radiation risks from pediatric computed tomography scanning // G. Chodick, K. P. Kim, M. Shwarz [et al.]. // *Pediatr Endocrinol Rev.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 29–36.
298. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens / H. J. Zar, L. Workman, W. Isaacs [et al.]. // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1088–1095.
299. Recurrent pulmonary tuberculosis after treatment success: a population-based retrospective study in China / R. Qiao-ling, Y. Qing-luan, S. Feng [et al.]. *Clinical Microbiology and Infection.* – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 684–689.
300. Reducing abdominal CT radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction technique / P. Prakash, M. Kalra, A. Kambadakone [et al.]. // *Invest Radiol.* – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 202–210.

301. Reduction in radiation doses from paediatric CT scans in Great Britain. / C. Lee, M. S. Pearce, J. A. Salotti [et al.]. // *Br. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 89. – P. 20150305. URL: <https://doi:10.1259/bjr.20150305>. (дата обращения: 19.02.2025).
302. Rehani, M.M. Limitations of diagnostic reference level (DRL) and introduction of acceptable quality dose (AQD) / M.M. Rehani // *Br. J. Radiol.* – 201. – Vol. 88, №1045. – P. 40–44.
303. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions / A. Berrington de Gonzalez, J. A. Salotti, K. McHugh, [et al.]. // *Br J Cancer.* – 2016. – Vol. 114, № 4. – P. 388–394.
304. Relationship between the radiation doses at nonenhanced CT studies using different tube voltages and automatic tube current modulation during anthropomorphic phantoms of young children / T. Masuda, Y. Funama, M. Kiguchi [et al.]. // *J Appl Clin Med Phys.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 232–243.
305. Restrepo, C. S. Imaging manifestations of thoracic tuberculosis / C. S. Restrepo, R. Katre, A. Mumbower // *Radiol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 54. – P. 453–473.
306. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis / V. Vega, J. Cabrera-Sanchez, Sh. Rodríguez [et al.]. // *BMJ Open Respiratory Research.* – 2024. – Vol. 11, №1. – P. e002281. URL: <https://doi:0.1136/bmjresp-2023-002281>. (дата обращения: 19.02.2025).
307. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study / L. Krille, S. Dreger, R. Schindel [et al.]. // *Radiat Environ Biophys.* – 2015. – Vol. 54, № 1 – P. 1–12.
308. Risks from CT scans—What do recent studies tell us? / L. Walsh, R. Shore, A. Auvinen, [et al.]. // *Radiol. Prot.* – 2014. – Vol. 34, № 1 – P. 1–5.
309. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis / M. Singh, N. V. Moosa, L. Kumar [et al.]. // *Indian Pediatr.* – 2000. – Vol. 37. – P. 947–951.
310. Salernno, S. Radiation risks knowledge in resident and fellow in paediatrics: a questionnaire survey // S. Salerno, P. Marchese, A. Magistrelli [et al.]. // *Ital J Pediatr.* – 2015. – Vol. 41. – P. 21.
311. Scarci, M. Is video-assisted thoracoscopic surgery the best treatment for paediatric pleural empyema? / M. Scarci, I. Zahid, A. Billé, T. Routledge [et al.]. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2011.– Vol. 13, № 1. – P. 70–76.
312. Schulte-Uentrop, L. Anaesthesia or sedation for MRI in children / L. Schulte-Uentrop, M. S. Goepfert // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 513–517.

313. Scott, B. Low-dose radiation risk extrapolation fallacy associated with the linearno-threshold model / B. R. Scott // *Hum Exp Toxicol.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P.163–168.
314. Sensitive and feasible specimen collection and testing strategies for diagnosing tuberculosis in young children / R. Song, E. S. Click, K. D. McCarthy [et al.]. // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, № 5. – P. e206069. URL: [https:// doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6069](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6069). (дата обращения: 19.02.2025).
315. Serafini, G. Anaesthesia for MRI in the paediatric patient / G. Serafini, N. Zadra // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 499–503.
316. Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? / H. Bibi, A. Mosheyev, D. Shoseyov [et al.]. // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1604–1608.
317. Siegel, M. Effects of automated kilovoltage selection technology on contrast-enhanced pediatric CT and CT angiography / M. J. Siegel, C. Hildebolt, D. Bradley // *Radiology.* – 2013. – Vol. 268, № 2. – P. 538–547.
318. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: Systematic review and meta-analysis / A. Kunkel, P. Abel Zur Wiesch, R. R. Nathavitharana [et al.]. // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 282.
319. Standard-dose and 50%-reduced-dose chest CT: comparing the effect on image quality / S. R. Prasad, C. Wittram, J. A. Sherard [et al.]. // *AJR Am J Roentgenol.* – 2002. – Vol. 179, № 2. – P. 461–465.
320. Standard-dose vs. low-dose CT protocols in the evaluation of localized lung lesions: Capability for lesion characterization-iLEAD study / T. Kubo, Y. Ohno, D. Takenaka [et al.]. // *Eur J Radiol Open.* – 2016. – № 3. – P. 67– 73.
321. Standardization and optimization of CT protocols to achieve low dose / S. Trattner, GDN Pearson, C. Chin [et al.]. // *J Am Coll Radiol.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 271–278.
322. Stool-based Xpert MTB/RIF Ultra assay as a tool for detecting pulmonary tuberculosis in children with abnormal chest imaging: A prospective cohort study / X. H. Liu, L. Xia, B. Song [et al.]. // *J Infect.* – 2021. – Vol. 82, № 1. – P. 84–89.
323. Submillisievert chest CT with filtered back projection and iterative reconstruction techniques / A. Padole, S. Singh, J. B. Ackman // *AJR Am J Roentgenol.* – 2014. – Vol. 203, № 4. – P. 772–781.
324. Surgical decortication as the first-line treatment for pleural empyema / J. A. Shin, Y. S. Chang, T. H. Kim [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 145. – № 4. – P. 933–939.
325. Technical approaches to the optimisation of CT / W.A. Kalender, S. Buchenau, P. Deak [et al.]. // *Phys Med.* – 2008. – Vol. 24, № 2. – P. 71–79.

326. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema / K. R. Shen, A. Bribriesco, T. Crabtree [et al.]. // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2017. – Vol. 135, № 6. – P. 129–146.
327. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study / P. J. Dodd, C. M. Yuen, C. Sismanidis [et al.]. // *Lancet Glob Health.* – 2017. – Vol. 5, № 9. – P. e898–906. URL: [https:// doi: 10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9). (дата обращения: 19.02.2025).
328. The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan-what do we have to do? / R. Ideguchi, K. Yoshida, A. Ohtsuru [et al.]. // *J Radiat Res.* – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 30–36.
329. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis / P. Goussard, F. Retief, J. Burke [et al.]. // *Ther Adv Infect Dis.* – 2021. – Vol. 18, № 8 – P. 20499361211037168. URL: [https:// doi: 10.1177/20499361211037168](https://doi.org/10.1177/20499361211037168). (дата обращения: 19.02.2025).
330. The use of convex probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in a pediatric population: a multicenter study / C. R. Gilbert, A. Chen, J. A. Akulian [et al.]. // *Pediatr Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, № 8. – P. 807–815.
331. The utility and safety of linear endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the paediatric population / H. Al-Najjar, R. Breen, G. Santis [et al.]. // *Eur Respir J.* 2020. – Vol. 55 –P.1902277. URL: [https:// doi: 10.1183/13993003.02277-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.02277-2019). (дата обращения: 19.02.2025).
332. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis / J. De Blic, I. Azevedo, C. P. Burren [et al.]. // *Burren Chest.* 1991. – Vol. 100. – P. 688–692.
333. The value of nasopharyngeal aspirate, gastric aspirate and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of childhood tuberculosis / E. Çakır, A. Özdemir, H. Daşkaya [et al.]. // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 60. – P. 10–13.
334. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis / E. P. Harausz, A. J. Garcia-Prats, S. Law S [et al.]. // *PLoS Med* 2018. – Vol. 15, №7. – e1002591. URL: [https:// doi: 10.1371/journal.pmed.1002591](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591). (дата обращения: 19.02.2025).
335. Treatment options for children with multi-drug resistant tuberculosis / G. Bossu, G. Autore, L. Bernardi [et al.]. // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2023. – Vol 16, № 1. – P. 5–15.
336. Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest x-ray equivalent dose - a prospective intra-individual comparative study / M. Messerli, T. Kluckert, M. Knetel [et al.]. // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27, № 8. – P. 3290-3299.

337. Ultra-low-dose chest CT with iterative reconstruction does not alter anatomical image quality / F. Macri, J. Greffier, F. R. Pereira [et al.]. // *Diagn Interv Imaging*. – 2016. – № 97. – P. 1131-1140.
338. Ultra-low-dose CT reconstructed with ASiR-V using SmartmA for pulmonary nodule detection and Lung-RADS classifications compared with low-dose CT / K. Ye, M. Chen, J. Li [et al.]. // *Clin Radiol*. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 156.e1-156.e8. URL: [https:// doi: 10.1016/j.crad.2020.10.014](https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.10.014). (дата обращения: 19.02.2025).
339. Ultra-low-dose CT with model-based iterative reconstruction (MBIR): detection of ground-glass nodules in an anthropomorphic phantom study / C. Rampinelli, D. Origgi, V. Vecchi [et al.]. // *Radiol Med*. – 2015. – Vol. 120, № 7. – P. 611-617.
340. Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging is a Sensitive Method for the Evaluation of Early Cystic Fibrosis Lung Disease/ D. J. Roach, Y. Crémillieux, R. J. Fleck [et al.]. // *Ann Am Thorac Soc*. – 2016. – Vol. 13, № 11. – P. 1923–1931.
341. Utility and safety of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and endoscopic ultrasound with an echobronchoscope-guided fine needle aspiration in children with mediastinal pathology / K. M. Gulla, G. Gunathilaka, K. R. Jat [et al.]. // *Pediatr Pulmonol*. – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. 881–885.
342. Utility of Point-of-care Ultrasound in Children with Pulmonary Tuberculosis / S. Bélar, C. C. Heuvelings, E. Banderker [et al.]. // *Pediatr Infect Dis J*. – 2018. – Vol. 37. – P. 637–642.
343. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children / N. Somu, S. Swaminathan, C. N. Paramasivan [et al.]. // *Tuber Lung Dis*. – 1995. – Vol. 76. – P. 295–299.
344. Video-Assisted Thoracic Surgery in Early Stage of Pediatric Pleural Empyema Improves Outcome / Z. Pogorelič, D. Bjelanović, R. Gudelj[et al.]. // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2021. – Vol. 69, № 5. – P. 475–480.
345. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024 // URL: [https:// www.who.int](https://www.who.int). (дата обращения 12.12.2024).
346. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5. Management of tuberculosis in children and adolescents. URL: [https:// who.int>publications/i/item/9789240046764](https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764) (дата обращения: 12.12.2024).
347. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>. (дата обращения 12.12.2024).

348. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: A systematic review and meta-analysis / A. K. Detjen, A. R. DiNardo, J. Leyden, [et al.]. // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – № 3. – P. 451–461.
349. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children / A.W. Kay, T. Ness, S. E. Verkuijl [et al.]. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 9 – P. Cd013359. URL: [https:// doi: 10.1002/14651858.CD013359.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013359.pub3). (дата обращения: 19.02.2025).
350. Xpert MTB/RIF Ultra for Tuberculosis Testing in Children: A Mini-Review and Commentary / R. R. Atherton, F. V. Cresswell, J. Ellis [et al.]. // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P.34.
351. Xpert Ultra assay on stool to diagnose pulmonary tuberculosis in children / S. Kabir, S. M. Rahman, S. Ahmed [et al.]. // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 226–234.
352. Yan, C. Lung ultrasound vs. chest X-ray in children with suspected pneumonia confirmed by chest computed tomography: A retrospective cohort study / C. Yan, R. Hui, Z. Lijuan, Y. Zhou // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol.19, № 2. – P. 1363–1369.
353. Zhu, X. Low-dose chest CT: optimizing radiation protection for patients / X. Zhu, J. Yu, Z. Huang // *AJR Am J Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183, № 3. – P. 809–816.
354. Zwirewich, C. V. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma / C. V. Zwirewich, J. R. Mayo, N. L. Müller // *Radiology.* 1991. – Vol. 180, № 2. – P. 413–417.