

На правах рукописи

ТЮЛКОВА ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У
ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ**

14.01.16. – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Москва - 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в соответствии с планом НИР Федерального Государственного учреждения «Уральский Научно – исследовательский институт фтизиопульмонологии» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Научные консультанты: заслуженный работник Высшей школы РФ,
член – корр. Российской академии естественных наук,
доктор медицинских наук, профессор
Чугаев Юрий Петрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор
Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор
Стаханов Владимир Анатольевич

Ведущая организация - ГОУ ВПО Московский государственный
медикостоматологический университет Росздрава

Защита диссертации состоится «...»..... 2010 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ГУ ЦНИИТ РАМН по адресу: г. Москва, Яузская аллея, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ ЦНИИТ РАМН по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2, а с текстом автореферата – на сайте ВАКа Министерства образования и науки Российской Федерации: <http://vak.eb.gov.ru>.

Автореферат разослан “23” 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор

В.А. Фирсова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Проблема туберкулеза в III тысячелетии, как в масштабе человечества, так и России, остается современной и актуальной. Несмотря на то, что показатель заболеваемости несколько стабилизировался, а коэффициент смертности снизился на 19,6%. Напряженность эпидемической обстановки по туберкулезу определяется, в основном, двумя факторами: числом не выявленных и не излеченных больных, которые являются источниками инфекции (Шилова М.В., 2009, Пузанов В.А., 2009). Особое значение имеет заболеваемость детей и подростков, которая отражает истинное положение дел по туберкулезу в целом (Аксенова В.А., 2002, Александрова Е.Н., 2009). При снижении общих показателей риск первичного инфицирования среди детей в последнее десятилетие увеличился более, чем в 2 раза (Перельман М.И., 2002). В то же время ежегодно увеличиваются отказы родителей от вакцинации, туберкулинодиагностики и химиопрофилактики (Мейснер А.Ф., 2009). Повысить уровень мотивации населения к проведению диагностических и профилактических мероприятий возможно только при наличии современных методик и убедительной доказательной базы.

Требования к диагностическим тестам – это объективность и достоверность, что не всегда может обеспечить туберкулинодиагностика. Новые методы ранней диагностики туберкулезной инфекции разработаны на основе современных достижений науки. (Аксенова В.А. 2009, Киселев В.И. с соавт 2005, 2009, Mazurek G.Y., et all. 2005, Meier T. 2005, Manuel. O. et all., 2008). «QuantiFERON-TB» определяет уровень интерферона IFN- γ , T-SPOT.TB – количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов, способных к продукции IFN- γ . Оба теста проводятся *in vitro*. При проведении *in vivo* «Диаскинтеста» используется в качестве антигена белки ESAT-6 и CFP-10, имеющиеся только у *M.tuberculosis*, что помогает дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергии. В основе нового теста, как и при туберкулиновой пробе на 2 ТЕ ППД-Л, лежит гиперчувствительность замедленного типа, выраженность которой зависит не только от наличия возбудителя, но и от иммунореактивности организма.

Туберкулез является иммунопатологическим заболеванием (Маянский А.Н. 2001). При первой встрече с *Mycobacterium tuberculosis* происходит аллергическая перестройка (Чугаев Ю.П. 2000). Исход этой встречи зависит от состояния иммунологической компетентности организма. Подростковый возраст характеризуется повышенным риском развития туберкулезной инфекции вследствие физиологической перестройки эндокринной, нервной и иммунной систем (Перельман М.И. 2004, Чеботарева А.А. 2008).

Т.о., подростковый возраст является наиболее уязвимым для развития туберкулеза в условиях нестабильной и напряженной ситуации по этому заболеванию. Учитывая, что в этом возрастном периоде инфицированность МБТ по данным разных авторов колеблется 50-70% в разных регионах, нам представилось интересным изучить иммунологические аспекты

туберкулезной инфекции на доклиническом этапе. В итоге информационного поиска мы пришли к заключению, что в доступной нам литературе нет обобщающих работ, раскрывающих иммунологические механизмы перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный. Также нет работ по изучению объективных критериев, прогнозирующих осложненное течение этой инфекции в детском возрасте и критериев, оценивающих эффективность диспансеризации. В этом заключается актуальность нашего исследования.

Цель исследования: совершенствование диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у детей старшего возраста и подростков.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико–иммунологические особенности туберкулезной инфекции в зависимости от наличия факта установленного контакта с бактериовыделителем у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж туберкулиновых проб и гиперергическая реакция на туберкулин)
2. Доказать принадлежность детей с высокой чувствительностью на 2 ТЕ ППД-Л (15-16 мм) к VI Б группе диспансерного учета
3. Оценить динамику туберкулиновой чувствительности пациентов VI группы диспансерного учета в зависимости от наличия факта установленного контакта и проведенной специфической химиопрофилактики
4. Определить влияние возраста на особенности иммунного ответа при туберкулезной инфекции
5. Изучить преморбидный фон и его влияние на осложненное течение туберкулеза у детей
6. Разработать иммунологические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный

Научная новизна

Впервые получена информация о состоянии иммунной системы детей старшего возраста и подростков при первичном инфицировании и гиперергической реакции на туберкулин в зависимости от характера контакта с бактериовыделителем. Установлено отсутствие клинических проявлений иммунной патологии и иммунологические позиции у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж и гиперергия) при известном контакте аналогичны таковым показателям больных туберкулезом, кроме кортизола. Его концентрация отмечена достоверно ниже в группах риска. Доказано, что дети с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта имеют признаки низкой антигенной нагрузки и одновременного увеличения интерлейкинов IL-2 и IL-4. В этой группе шансы встретить аллергодерматозы в 1,4 раза чаще, чем в группе с установленным контактом. По иммунологическим показателям пациенты с гиперергической реакцией на

туберкулин при неустановленном контакте с бактериовыделителем имели одновременно увеличение IL-2 и IL-4, высокую СЗФ и снижение экспрессии CD54⁺ на лимфоцитах, уровня циркулирующих иммунных комплексов (3,5%, 5%, 7,5%). На основе иммунологических переменных сформулированы КДФ, позволяющие классифицировать пациентов. Установлено, что дети с гиперергией на туберкулин без контакта с бактериовыделителем в 13,3% случаев по иммунологическим позициям идентичны лицам из неблагоприятного эпидокружения, в 30% - больным. 56,7% детей из этой группы имеют изменение кожной чувствительности вследствие сопутствующей патологии (т.ч. 26,67% - дисбиоз кишечника).

По данным иммунологических показателей методом регрессионного анализа впервые доказана принадлежность детей с высокой реакцией на туберкулин (15-16 мм) к группе детей с гиперергией (17 мм и более).

Отсутствие динамики туберкулиновых проб в зависимости от наличия контакта с больным, проведения СХП свидетельствовало, что кожная ГЗТ на 2 ТЕ ППД-Л не может быть критерием эффективности диспансерного наблюдения. Она является функциональным тестом, отражающим состояние иммунной системы в единицу времени. По данным КДФ выявлено, что среди лиц VIA и VIB групп, получивших СХП, только 20% соответствуют группе условноздоровых, каждый пятый человек при снятии с диспансерного учета имеет иммунологические показатели, характерные для пациентов до начала приема ПТП. Объективным критерием эффективности диспансеризации следует считать совокупность иммунологических переменных.

Доказано, что на иммунный ответ при первичном и вторичном туберкулезе у детей влияет возраст. В 10-14 лет при первичном туберкулезе имеются дефекты в местной защите слизистых (снижение иммуноглобулина IgA), и низкой экспрессии CD14⁺ на моноцитах, а также снижение уровня представления рецептора CD38⁺ на лимфоцитах. У пациентов старшего возраста при вторичном туберкулезе отмечены высокие абсолютные показатели уровня эозинофилов, гиперпродукция кортизола, которая приводит к угнетению Th-1 пути иммунного ответа. Иммунный ответ по Th2-пути в педиатрической практике наиболее характерен для лиц подросткового возраста, что отражается на иммунологических характеристиках не только при вторичном, но и при первичном туберкулезе.

Осложненное течение туберкулеза встречается в 42,7% случаев. Преморбидный фон не отличается у больных туберкулезом в зависимости от наличия осложнений. Впервые выделены и обоснованы иммунологические критерии, различающие пациентов от наличия осложнений.

Из совокупности иммунологических показателей выделены те, которые помогают определить принадлежность пациентов к больным или лицам с только измененной туберкулиновой чувствительностью (патент РФ №2367952 и положительное решение о выдаче патента от 9.07.2009, №-20081127715/15(013813)).

Практическая значимость

В результате выполненной нами работы усовершенствован комплекс диагностических и профилактических мероприятий на основании клинико – иммунологических показателей у детей старшего возраста и подростков с измененной туберкулиновой чувствительностью.

Развитие инфекционного процесса начинается с момента первичного инфицирования МБТ. На этом этапе в 26-56% случаев регистрируются ложноположительные результаты туберкулинодиагностики за счет сопутствующей патологии (аллергодерматозы, дисбиоз кишечника). Следовательно, прием противотуберкулезных препаратов у них не оправдан. Эти дети нуждаются в наблюдении у аллерголога – иммунолога.

Созданный нами алгоритм применения иммунологического скрининга для ранней и своевременной диагностики туберкулеза у детей с измененной чувствительностью к туберкулину, позволяет дифференцировано подходить к формированию групп риска для проведения превентивной терапии, специфической химиопрофилактики и объективно оценивать их эффективность. При этом предполагается экономия до 25% материальных средств за счет целевого использования ПТП. Врачебная нагрузка участкового фтизиатра сокращается до 25-56% за счет перераспределения потока к врачам других специальностей. Использование иммунологических показателей позволяет проводить обоснованную иммунореабилитацию лиц с измененной туберкулиновой чувствительностью при наличии сопутствующей патологии и иммунопатологических синдромов.

Использование формулы иммунологического скрининга исключает из процесса диагностики субъективный фактор и сокращает время, затраченное на проведение уточняющих тестов для исследования индивидуальной туберкулиновой чувствительности.

Своевременная диагностика осложненных форм туберкулеза органов дыхания позволяет провести коррекцию лечебного процесса. При прогнозировании осложненного течения на ранних этапах госпитализации по данным иммунологического скрининга обосновано назначение более широкой патогенетической терапии с применением иммунотропных препаратов.

Положения, выносимые на защиту:

1. У детей с измененной туберкулиновой чувствительностью при установленном контакте с бактериовыделителем иммунологические характеристики совпадают с аналогичными данными больных туберкулезом
2. Выраж туберкулиновых проб, при отсутствии достоверных данных о контакте с больным туберкулезом, в трети случаев сопровождается аллергодерматозами и характеризуется иммунологическими показателями в виде одновременного увеличения концентрации интерлейкинов IL-2, IL-4, TNF-а при низком уровне γ -IFN и ЦИК (5%, 7,5%)

3. У лиц с гиперергией на туберкулин, в случае неустановленного контакта с бактериовыделителем, 30% пациентов имели иммунологические признаки, характерные для больных; 13,3% - для лиц с установленным контактом. В половине случаев (56,7%) изменение кожной чувствительности на 2 ТЕ ППД-Л отмечалось вследствие неспецифической аллергии (т.ч. 26,67% по причине дисбиоза кишечника)

4. Иммуный ответ при высокой чувствительности к туберкулину (15–16 мм) идентичен таковому в группе детей с гиперергической реакцией на туберкулин

5. Наличие контакта с больным туберкулезом, а также факт проведения СХП не влияют на динамику кожной ГЗТ с 2 ТЕ ППД-Л, которая свидетельствует об иммунных дисфункциях организма разной степени выраженности. Критерием эффективности диспансеризации является совокупность иммунологических переменных

6. В возрасте 10-14 лет при первичном туберкулезе регистрируется снижение местной защиты слизистых, моноцитов с экспрессией рецептора CD14⁺ и угнетение клеточных реакций. При вторичном туберкулезе у детей 10-14 лет увеличено абсолютное количество эозинофилов, кортизола, приводящее к угнетению Th-1 пути иммунного ответа.

В возрасте 15–17 лет при первичных и вторичных формах туберкулеза изменения в иммунной системе характеризуются угнетением Th-1 пути иммунного ответа и активностью Th-2 пути иммунного ответа

7. У больных с осложненным течением туберкулеза отсутствуют клинические проявления иммунной патологии. Отличительными иммунологическими параметрами являются повышенный уровень лейкоцитов, иммуноглобулина класса IgA, мелкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК 7,5%) и лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD8⁺, CD5⁺

8. Критериями перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный являются: уровень рецептора CD14⁺ на моноцитах, спонтанный вариант восстановления нитросинего тетразолия (NSTсп), концентрация иммуноглобулина класса IgE и мелкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК 7,5%), кортизола

Область применения

Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, Уральской медицинской академии, в работу ГЛПУ ТО "Областной противотуберкулезный диспансер", в работу врачей общей практики поликлиник г.Тюмени. Утверждены методические рекомендации для врачей. Предложенный иммунологический скрининг и алгоритм формирования групп по развитию локальных форм туберкулеза предназначены для врачей общей практики, педиатров, фтизиатров для

оптимизации диагностики туберкулезной инфекции и объективного, обоснованного подхода к проведению специфической химиопрофилактики.

Личное участие автора

Наблюдение и ведение пациентов в стационаре ГЛПУ ТО «ОПТД» в отделении легочного туберкулеза для детей, осмотр детей в ГЛПУ ТО противотуберкулезный санаторий «Верхний бор» с оформлением карты. Консультативный прием в ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» в отделении иммуно – аллергологического консультирования. Автор лично оформляла карты иммуно – эпидемиологического обследования всем пациентам. На этапе лабораторной диагностики проводила исследование показателей периферической крови (лейкоформулы, показателей фагоцитарного звена). Автором лично проведен анализ первичной медицинской документации и материалов официальной статистики.

Внедрение результатов исследования

- Получен Грант Губернатора Тюменской области на разработку научно – исследовательских проектов 2007 г. по теме: «Методы раннего выявления туберкулеза и его осложненного течения у детей и подростков».
- Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Иммунологические особенности туберкулезной инфекции на разных этапах ее развития: Монография. – Тюмень: ООО «Сити-пресс», 2008. – 60с.
- Разработаны и утверждены методические рекомендации: «Иммунологический скрининг и алгоритм выбора групп риска детей и подростков с измененной туберкулиновой чувствительностью для проведения специфической химиопрофилактики туберкулеза», г.Екатеринбург, 2010.
- Получены 1 патент на изобретение: №2367952 «Способ экспресс - диагностики туберкулезной инфекции» и положительное решение о выдаче патента от 9.07.2009 «Способ диагностики туберкулезной инфекции»
- Внедрены иммунологический скрининг и алгоритм выбора групп для проведения СХП в работу ГЛПУ ТО противотуберкулезный санаторий «Верхний бор» и ГЛПУ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», отделение легочного туберкулеза для детей, г. Тюмени.
- Материалы диссертации включены в программу учебного процесса ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава и Уральской медицинской академии для студентов 5 курса терапевтического и 5 – 6 курсов педиатрического факультетов, интернов и клинических ординаторов, а также оформлен лекционный материал для врачей общей практики, педиатров, фтизиатров и ГОУ ДПО Уральской медицинской академии последипломного образования, г. Челябинск.

Апробация работы

Материал доложен на VIII съезде фтизиатров России (Москва, 2007г.), в 2 докладах на конференции, посвященной 45-летию санатория «Верхний Бор» (Тюмень, 2007г.); на конференции, посвященной Дню фтизиатра (Тюмень, 2008г): «Новое в диагностике туберкулезной инфекции у детей», на 1 объединенном Форуме педиатров, 19-23 мая 2008г., г. Орел; на XVIII конгрессе РРО болезней органов дыхания, 9-12 декабря 2008г., г. Екатеринбург, в материалах электронной конференции "Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний человека", на заседаниях Ученого Совета УНИИФ в 2008г. и январе 2010 г.

Диссертационная работа прошла экспертизу и обсуждена на заседаниях Ученого совета УНИИФ (г. Екатеринбург, 2010), ГУ ЦНИИТ РАМН (г. Москва, 2010).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 27 научных работ, в т.ч. 10 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК. Получены 2 патента на изобретения.

Структура и объем диссертации:

Диссертационная работа изложена на 280 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 304 отечественных и 134 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 21 рисунком и 2 приложениями.

Автор выражает глубокую признательность заслуженному работнику Высшей школы РФ, член – корр. РАЕН, д.м.н., профессору Ю.П. Чугаеву, заслуженному деятелю науки РФ, д.м.н., профессору Э.А. Кашиба, ведущему научному сотруднику ТНИИКИП д.м.н. А.С. Корначеву, главному врачу ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» д.м.н. Е.В. Кашиба, главному врачу ГЛПУ ТО «ОПТД» И.Б. Куликовой, главному врачу ГЛПУ ТО противотуберкулезного санатория «Верхний бор» В.Ф. Кулькиной.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе обобщены результаты наблюдения и обследования 150 больных с проявлениями активной туберкулезной инфекции и 100 школьников с измененной туберкулиновой чувствительностью в возрасте 10-17 лет за период 2004 – 2009 г.г. Пациенты были обследованы в ГЛПУ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» (главный врач Куликова И.Б.) и противотуберкулезный санаторий «Верхний Бор» (главный врач Кулькина В.Ф.). Исследование иммунного статуса проводилось в ГЛПУ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени (главный врач, д.м.н. Е.В Кашуба).

Группы сформированы согласно требованиям приказа Министерства Здравоохранения Российской Федерации №109 от 21 марта 2003г «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»:

- 1-ую группу составили дети с «виражом» туберкулиновой пробы, что соответствует раннему периоду туберкулезной инфекции без симптомов туберкулезной интоксикации и локальных изменений. Об этом свидетельствовал переход ранее отрицательных реакций в положительные, нарастание туберкулиновой чувствительности за год на 6 мм и более, (n=47). Средний возраст этих пациентов был $12,96 \pm 2,06$ г.
- 2-ую группу составили дети с гиперергической реакцией на туберкулин при определении размера папулы 17мм и более, а также с папулой любого размера с некрозом, везикулезом или лимфангоитом (n=53). Средний возраст обследуемых этой группы – $12,85 \pm 2,04$ г.
- в 3-ю группу отнесены больные с активными проявлениями первичного (туберкулез внутригрудных лимфоузлов (n=15), первичный туберкулезный комплекс (n=35)) и вторичного туберкулеза (очаговый (n=24), инфильтративный (n=66), диссеминированный (n=7), в единичных случаях фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулез и казеозная пневмония) без сопутствующей иммунокомплексной патологии. Общая численность пациентов с первичными формами составила 50 человек (средний возраст $12,58 \pm 2,13$ г.), с вторичными – 100 человек (средний возраст $15,35 \pm 1,28$ г).

Обследуемые нами пациенты не получали иммуностимулирующей, иммуномодулирующей терапии весь период наблюдения.

Контрольную группу составили 15 детей в возрасте 10-14 лет и 15-17 лет, которые не болели в течение последних 6 месяцев, не имели в анамнезе рецидивирующих или хронических воспалительных процессов и аллергических заболеваний.

Клинические методы исследования проводились с заполнением анкеты на каждого пациента, включая данные анамнеза. Всем проведено комплексное клинико – эпидемиологическое обследование с определением туберкулиновой чувствительности с 2 ТЕ и клинического минимума,

который включал общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенограмму/томограммы органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки, мазок с задней стенки глотки на наличие МБТ или анализ мокроты или промывных вод желудка на наличие МБТ. Кроме того, больным активными формами туберкулеза выполнено биохимическое исследование с изучением уровня острофазовых белков, протеинограммы, трансаминаз, общего билирубина и его фракций.

В ходе исследования был применен метод иммунологического скрининга, разработанный в Институте Иммунологии МЗ СССР и рекомендованный Всесоюзной Проблемной комиссией «Эпидемиология иммунодефицитов и оценка иммунного статуса». Метод предусматривает формирование групп риска по развитию иммунной недостаточности по анализу клинико–анамнестических иммунопатологических симптомов и синдромов [Кашуба Е.В., 2004, Федотова Т.А., 2006].

Методы исследования иммунного профиля.

Изучение иммунного статуса проводилось детям с измененной туберкулиновой чувствительностью до проведения СХП и через 12 месяцев при снятии с диспансерного учета. Больным туберкулезом исследование проводили до начала СХТ, после окончания интенсивной фазы и в фазе продолжения. Оно включало общий анализ крови с лейкоцитарной формулой; иммунофенотипирование лимфоцитов на проточном цитофлюориметре (FACScan) с помощью моноклональных антител (Сорбент ЛТД, г.Москва) к молекулам CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, а также к дифференцировочным антигенам (CD5⁺, CD7⁺), к маркерам активации (CD25⁺, HLA-DR⁺) и адгезии (CD54⁺), к проапоптотическим молекулам (CD95⁺), рецепторам к иммуноглобулину IgE (CD23⁺). Изучали экспрессию рецепторов к липополисахаридам на мембранах моноцитов (CD14⁺). Для изучения гуморального звена иммунитета определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (по Манчини) и общего IgE (методом ИФА), уровень ЦИК с различной способностью реагирования с полиэтиленгликолем (3,5%, 5%, 7,5%) методом преципитации. Фагоцитарное звено оценивали путем определения фагоцитарной (ФП) и биоцидной активности нейтрофилов (NST-тест) с изучением СЗФ. Концентрацию интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-4), интерферона - γ (INF- γ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и кортизола в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА («Протеиновый контур», СПб).

Статистические методы исследования.

Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере IBM Pentium IV с помощью пакета прикладных программ “Microsoft Excel 2007”, БИОСТАТИСТИКА для Windows v.4.03, SPSS– 14.0., предназначенного для выполнения всех этапов фундаментального научного статистического

анализа, согласуемого с принципами клинической эпидемиологии “evidence based medicine”.

Отбор больных осуществлялся методом случайной выборки. Данные, представленные интервальными переменными, анализировались с помощью описательных статистик для оценки формы распределений с визуализацией выбросов, измерением медианы, среднего, стандартного отклонения, стандартной ошибки, внутригрупповых дисперсий и расчетом доверительных интервалов. Данные, представленные дискретными переменными, анализировали с помощью таблиц сопряженности для расчета относительного риска и отношения шансов.

Для определения ненормальности распределения и однородности внутригрупповых дисперсий использовали критерий равенства дисперсий Ливиня. Исходя из его значений, проводились расчеты *t*-критерия для независимых выборок. Если значимость *t*-критерия была меньше 0,05, то гипотеза о равенстве сравниваемых групп по определенному показателю отвергалась. При расчете разности между сравниваемыми средними, определяли ее 95%-й доверительный интервал. Если он не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась, с достоверностью в 95% можно утверждать, что исследуемые группы различались между собой.

В случаях множественных сравнений для оценки различий в группах применялся дисперсионный анализ с использованием поправок Бонферрони, Геймса-Хоуэлла. Если данные не подчинялись нормальному распределению, то – непараметрический критерий Крускала – Уоллиса, медианный метод.

Для определения принадлежности пациентов с высокой туберкулиновой чувствительностью применялся регрессионный метод. Дискриминантный анализ помогал осуществлять интегрированную оценку состояния взаимодействия микро и макро организмов и с достаточной точностью классифицировать пациентов.

При визуализации результатов исследований, использовался метод преобразования исходных данных в *z*-значения. Они показывали, на какое количество стандартных отклонений наблюдение отклоняется от генерального среднего в ту или иную сторону. При этом генеральное среднее *z*-значений анализируемого показателя всегда соответствовало 0, а его $\delta=1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Туберкулез у детей и подростков чаще развивается по экзогенному сценарию в течение первого года с момента встречи *Mycobacterium tuberculosis* и человека. Определить этот момент возможно только по данным туберкулинодиагностики.

Фактором, определяющим исход встречи МБТ с макроорганизмом, является длительность контакта. При этом инфицирующая доза, попавшая в организм человека, значительно выше в случае постоянного контакта в сравнении с кратковременным и/или непостоянным, а также случайным контактом. Последний, нередко расценивается как неустановленный. В связи с этим, количество индекса, попавшее к восприимчивому контингенту,

вероятно, настолько мало, что без дополнительных факторов развитие инфекции не возможно. Одним из таких факторов является состояние иммунной системы. Иммунологические показатели отражают способность в защите от МБТ. В случае постоянного, продолжительного контакта они будут отличны от аналогичных данных после кратковременной, случайной встречи с возбудителем. Предположив, что пациенты с неустановленным контактом имели менее продолжительный по времени и силе воздействия контакт с бактериовыделителем, мы выявили особенности функционирования иммунной системы, которые были не только следствием ее «тренировки» малыми дозами МБТ, но и результатом влияния сопутствующей патологии и/или иммунопатологических синдромов.

Таблица 1

Наличие и длительность установленного контакта

критерий	вираж, n=47	гиперергия, n=53	туберкулез, n=150
Наличие установленного контакта с больным туберкулезом, n (%)	10 (21,27)	18 (33,9)	83(55,3)*
Длительность контакта до 6 мес, n(%)	4 (40)	7 (38,8)	12 (14,4)
Длительность контакта 6–12мес, n(%)	2 (20)	-	4 (4,8)
Длительность контакта >12 мес, n(%)	4 (40)	11 (61,2)	67 (80,8)**

Примечание: *-p = 0,016

**-p = 0,000

Анализируя табл.1, обращало внимание, что наличие установленного контакта с больным туберкулезом оказывало решающее значение на развитие клинически выраженного туберкулеза ($p=0,016$). Длительность контакта с больными туберкулезом продолжительное время (более 12 месяцев) определяла исход встречи с возбудителем ($p=0,000$) и могла оказывать влияние на развитие туберкулезной инфекции.

Клинико – иммунологические особенности детей с виражом туберкулиновых проб

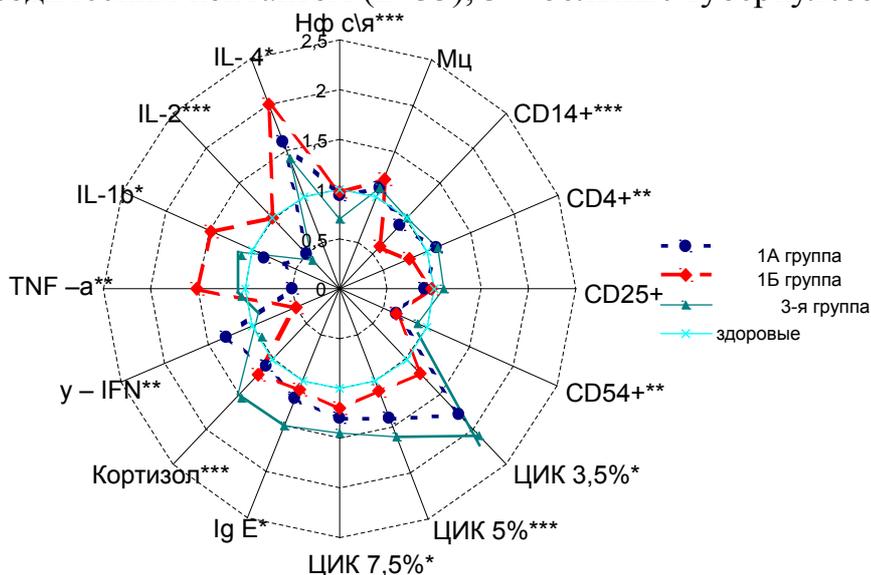
При взятии в VIA группу диспансерного учета переход из отрицательных реакций Манту в положительные отмечался у $78,7\pm 6,0\%$ детей, нарастание на 6 мм за прошедший год – у $12,8\pm 4,9\%$, инфильтрат достигал 15-16 мм на 2 ТЕ ППД – Л у $8,5\pm 4,1\%$. Последние были выделены в отдельную (1В) группу.

Средний размер папулы у 43 человек с виражом туберкулиновой чувствительности определялся на уровне $9,95\pm 2,72$ мм. Через 12 месяцев при снятии с учета инфильтрат на 2 ТЕ ППД – Л составил $8,88\pm 3,3$ мм ($p>0,05$).

Среди иммунопатологических синдромов у пациентов с виражом туберкулиновых проб в зависимости от наличия установленного контакта не обнаружено достоверных различий: инфекционный и аллергический синдромы регистрировались с одинаковой частотой. У пациентов с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта в $30,3\pm 8,0\%$ отмечались аллергодерматозы ($p=0,048$). Оценка риска встретить эту патологию в 1,43 раза выше у лиц без контакта. Т.о., эта патология может быть причиной увеличения туберкулиновой чувствительности, затрудняя ее интерпретацию.

Как результат ложноположительных реакций Манту – неоправданное наблюдение пациентов и проведение химиопрофилактики.

Для изучения иммунного ответа у детей с виражом туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем, сформированы группы: 1А – пациенты с виражом туберкулиновых проб из установленного контакта (n=10), 1Б – пациенты с виражом и неустановленным, возможно кратковременным и/или случайным, эпизодическим контактом (n=33), 3 – больные туберкулезом (n=92).



*-p<0,05 **-p<0,005 ***-p<0,001

Рис.1 Особенности иммунного ответа у детей с виражом туберкулиновых проб в зависимости от наличия установленного контакта

Первыми на встречу с возбудителем устремляются нейтрофилы – непрофессиональные (в отношении МБТ) фагоциты, которые погибая в очаге инфекции, становятся составной частью казеозных масс. Нейтропения отмечалась только в группе больных туберкулезом (рис.1). Численность моноцитов не отличается между группами риска и больными туберкулезом. Экспрессия рецептора (CD14⁺) на моноцитах выявлена достоверно ниже в 1Б группе (рис.1). Подобное явление возможно при отсутствии достаточного количества МБТ, антигенов (липополисахаридов) или в случае низкой вирулентности МБТ, не способной в достаточной мере активировать фагоциты. Снижение рецепторов CD14⁺ на моноцитах возможно в случае блокировки механизма, способствующего распознаванию моноцитами МБТ, т.о. создавались предпосылки для формирования рефрактерности одного из этапов фагоцитоза. Молекулы к липополисахаридам на моноцитах (CD14⁺) регулируют синтез γ-IFN, содержание которого у детей из группы риска без установленного контакта достоверно ниже, чем у больных и детей с виражом, имеющих неблагоприятное эпидокружение. Это подтверждало высказанное предположение об отсутствии или низкой дозе МБТ у пациентов 1Б группы.

Иммунологические комплексы образовывались в результате взаимодействия антиген – антитело. Высказанное предположение об

отсутствии или незначительной антигенной нагрузке у детей с виражом без установленного контакта подтверждено достоверно низким уровнем среднемолекулярных и мелкомолекулярных ЦИК (рис.1). Составным компонентом ЦИК является антиген, без которого не происходит их синтеза. Поэтому, при снижении содержания ЦИК, логично предположить малую дозу антигена или его отсутствие.

От дозы антигена и длительности его экспозиции, зависит уровень кортизола. Предполагая, что больные туберкулезом имели большее количество МБТ и продолжительный контакт, что обуславливало высокие значения кортизола только в группе больных.

Макрофаги, после встречи с возбудителем, активируясь, продуцировали цитокины IL-1 β и TNF- α , которые привлекали в очаг инфекции лимфоциты, несущие на себе рецептор CD4⁺. В свою очередь, эти клетки, стимулировали синтез γ -IFN. У детей 1Б группы низкий уровень лимфоцитов с рецептором CD4⁺ соответствовал гипопродукции γ -IFN в этой же группе (рис.1). Концентрация TNF- α у них достоверно снижалась относительно 3-ей группы, тогда как с 1А группой отличий не выявлено.

Совместное действие IL-1 β и TNF- α способствовало усилению экспрессии IL-2R и повышенному синтезу интерлейкина IL-2. Уровень представления CD25⁺ на лимфоцитах не отличался между группами, тогда как концентрация IL-2 была достоверно выше у детей 1Б группы относительно 1А и 3 групп (рис.1). Увеличение его расценивалось как признак активации иммунной системы по Th-1 пути, что способствовало активации клеточного пути иммунного ответа и контролю над размножением МБТ без развития заболевания. Другой причиной гиперпродукции IL-2, возможно, явился ответ на антигенную стимуляцию, полученную при введении самого туберкулина.

Как правило, цитокины IL-2 и IL-4 являются антагонистами, способствуют развитию Th1\Th2 путей иммунного ответа, соответственно. Дети с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта характеризовались достоверно высоким уровнем интерлейкина IL-2 ($p=0,002$) и IL-4 ($p=0,056$ методом Крускала-Уоллиса и $p=0,046$ методом однофакторного анализа). Это свидетельствовало об одновременной активации Th-1 и Th-2 путей иммунного ответа. Увеличение концентрации цитокинов IL-2, IL-4 при снижении γ -IFN у детей 1Бгр. явилось признаком активации иммунной системы в ответ на стимуляцию. Причем, не только и не столько МБТ. Дети с виражом – это дети с наличием антигенного прессинга неспецифической этиологии, а измененная туберкулиновая чувствительность – результат активации иммунной системы и свидетельство того, что дети перед туберкулинодиагностикой не обследованы и не подготовлены. Высокий уровень интерлейкина IL-4 и низкая концентрация γ -IFN свидетельствовали о преимущественной стимуляции гуморального иммунного ответа и, как следствие, изменение чувствительности на 2ТЕПД.

Отличия между группами риска по развитию туберкулеза и больными туберкулезом касались представления маркеров поздней активации (CD54⁺), уровень которых регистрировался в 1А и 1Б группах ниже, чем в 3-ей (рис.1).

Т.о., у пациентов с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта шансы встретить аллергодерматозы в 1,43 раза выше, чем в случаях с установленным контактом. Это могло привести к изменениям кожной чувствительности. Возможно, что при этом МБТ либо отсутствовали, либо их количество незначительно, о чем свидетельствовала низкая концентрация кортизола, гипопродукция мелкомолекулярных и средномолекулярных иммунных комплексов (ЦИК 7,5% и ЦИК 5%), снижение экспрессии CD14⁺рецептора на моноцитах, а также гипопродукция γ -IFN и TNF-а.

В случае установленного контакта с бактериовыделителем иммунологические характеристики соответствовали группе больных туберкулезом, отличаясь более низкой продукцией кортизола.

Клинико–иммунологические характеристики детей с гиперергической реакцией на туберкулин

В группе с гиперергической реакцией на туберкулин из 53 человек, отмечалась высокая чувствительность (15-16 мм) на 2 ТЕ ППД – Л у 10. Они были выделены в отдельную подгруппу. Т.е., в группе с гиперергической реакцией на туберкулин (17 мм и более) остались 43 пациента: 2А –дети из очагов туберкулезной инфекции (n=13), 2Б –дети с гиперергией на 2 ТЕ ППД –Л без установленного контакта (n=30). Группу сравнения (3) составили–пациенты с клинически выраженным туберкулезом (n=92).

При изучении иммунопатологических синдромов у детей с гиперергической реакцией на туберкулин нами не выявлено достоверных отличий в группах в зависимости от наличия установленного контакта: инфекционная патология регистрировалась в подавляющем большинстве случаев ($69,2 \pm 14,6$ % и $60,0 \pm 8,5$ %, $p > 0,05$), аллергическая патология реже ($23 \pm 13,3$ % и $30,0 \pm 8,0$ %, $p > 0,05$). В единичных случаях у пациентов с гиперергией на туберкулин обнаруживалась аутоиммунная патология ($7,7 \pm 8,4$ % и $16,6 \pm 6,5$ %, $p > 0,05$), что подтверждало мнение о дисфункции иммунной системы при гиперергической реакции на туберкулин.

Оценивая патологические состояния, в генезе которых отмечена иммунная дисфункция организма, выявлено, что дети с гиперергией без установленного контакта страдали рецидивирующим бронхитом, грибковыми заболеваниями, дисбиозом кишечника ($p > 0,05$). Последнее состояние регистрировалось более, чем в четверти процентов (26,67%) случаев (значение одностороннего критерия Фишера $p = 0,04$). Оценка риска встретить эту патологию показала, что при отсутствии контакта у лиц с гиперергией она в 1,6 раза выше, чем без контакта. Т.о., синдром избыточного роста микрофлоры кишечника чаще встречался при гиперпробе без контакта и был способен изменить иммунный статус, способствуя увеличению кожной чувствительности, в том числе на 2 ТЕ ППД-Л, что приводило к затруднениям в интерпретации результатов и неоправданный прием противотуберкулезных препаратов. Это, в свою очередь, отражалось на состоянии микрофлоры кишечника и, вновь создавались предпосылки к изменению кожной реактивности.

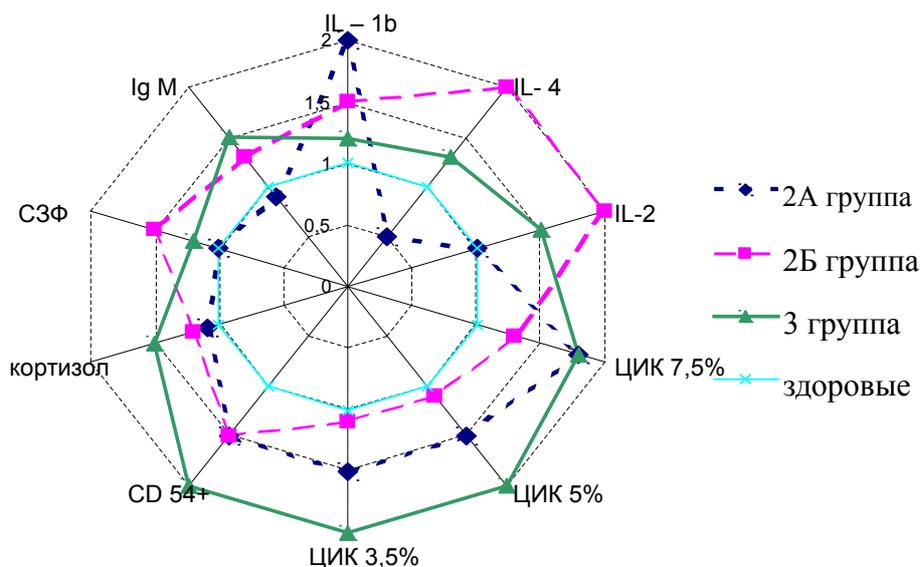


Рис.2 Иммунологические показатели у пациентов с гиперергией в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем

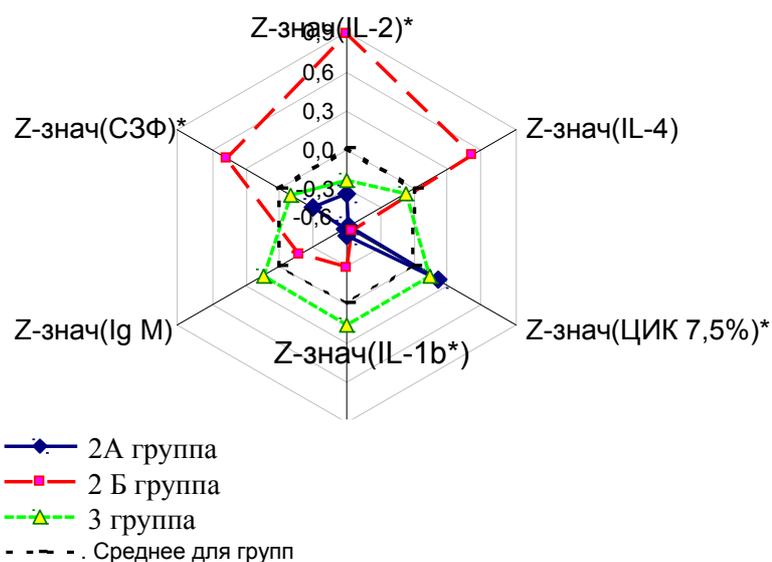
По данным рис.2 у пациентов 2А группы выявлено снижение экспрессии $CD54^+$ на лимфоцитах ($p=0,046$), концентрации кортизола ($p=0,045$), иммуноглобулина класса IgM ($p=0,037$) относительно больных. Снижение уровня IL-4 ($p<0,000$) и достоверное увеличение уровня IL-1 β ($p<0,000$) зафиксировано относительно больных и детей 2Б группы, а также снижение IL-2 относительно 2Бгруппы ($p=0,016$).

У пациентов 2Б группы снижены IL-1 β относительно детей с известным контактом ($p=0,000$) и увеличены одновременно IL-2 ($p<0,005$) и IL-4 ($p<0,05$) относительно 3-ей и 2А групп, а также отмечалась высокая СЗФ ($p=0,019$) при низких значениях иммунных комплексов 7,5% ($p=0,0001$), 5% ($p=0,0009$) и 3,5% ($p=0,031$) относительно группы больных туберкулезом.

У пациентов 2Б группы снижалась продукция IL-1 β при одновременном увеличении IL-2 и IL-4 относительно 2Агруппы, что определяло одновременную активацию Th-1 и Th-2 путей иммунного ответа. В этой группе снижение иммунных комплексов ЦИК 7,5% и ЦИК 5%, как наиболее патогенных и образуемых в ответ на антигенную нагрузку, отмечалось вследствие низкой инфицирующей дозы МБТ или ее отсутствием. Низкий синтез крупномолекулярных иммунных комплексов (ЦИК 3,5%) во 2Б группе относительно группы больных туберкулезом подтверждал высказанное предположение. Причины снижения ЦИК – отсутствие антигена в необходимой дозе для их синтеза или ускоренная их элиминация за счет усиленного фагоцитоза.

Во 2А группе выявлены признаки низкой антигенной нагрузки: гипопродукция кортизола и иммуноглобулина класса IgM, а также снижение экспрессии рецептора $CD54^+$ на лимфоцитах. При этом повышена концентрация IL-1 β , которая активировала фагоциты, способные уничтожить МБТ. В виду низкого синтеза IL-2 отсутствовали признаки активации Th-1 пути, необходимого для ограничения специфического воспаления.

Учитывая, что исходные показатели были с разными единицами измерений, мы привели все значения в единую шкалу z-значений.



*- $p < 0,05$

Рис.3 Иммунологические переменные в группах с гиперергией на туберкулин в зависимости от установленного контакта и больных туберкулезом

Анализируя рис.3, обращало внимание, что область показателей 2А группы полностью находилась в области значений 3 – ей, а 2Б лишь незначительно перекрывала показатели больных туберкулезом, что подтверждало мнение, что среди пациентов 2Б группы имелись больные туберкулезом и дети с иммунопатологическими заболеваниями.

При проведении дискриминантного анализа на основе иммунологических показателей сформированы КДФ. При классификации пациентов обнаружено, что дети 2А группы в 100% правильно стратифицированы в группу риска. Дети 2Б группы в 13,3% имели иммунологические показатели, характерные для 2А группы, в 30% - для 3-ей группы. В этих случаях необходимо обследование органов дыхания на компьютерном томографе и проведение превентивной терапии. Больше половины детей (56,7%) с гиперергией из неустановленного контакта имели изменение кожной чувствительности на 2 ТЕ ППД-Л вследствие неспецифической аллергии (т.ч. 26,67% по причине дисбиоза кишечника).

У пациентов с гиперергической реакцией на туберкулин независимо от факта установленного контакта доказана низкая антигенная нагрузка, способная изменить иммунное равновесие и увеличить кожную чувствительность на 2 ТЕ ППД-Л, но не способная привести к клинически выраженному процессу. В случае неустановленного контакта выявлены признаки одновременной активации Th1 и Th2 путей иммунного ответа. Группу детей с гиперергией на туберкулин с неустановленным контактом формировали и те, кто имел измененную туберкулиновую чувствительность из-за сопутствующей патологии и те, кто инфицирован МБТ.

Т.о., предположив, что у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж и гиперергия) выявление контакта (его продолжительность и скученность) способствовало развитию заболевания, мы обнаруживали иммунологические признаки, характерные для больных. Следовало считать, что дети с измененной туберкулиновой чувствительностью вследствие вирулентного инфицирования МБТ *и наличием лабораторных признаков вторичного иммунодефицита* при отсутствии клинических и рентгенологических показателей туберкулезной инфекции – есть пациенты с *латентным туберкулезом*.

У пациентов с виражом или гиперергией на туберкулин без установленного контакта происходило изменение туберкулиновых проб за счет извращенной кожной ГЗТ вследствие наличия сопутствующей патологии (в 30,3% регистрировались аллергодерматозы при вираже и в 26,7% - дисбиоз при гиперергии). Очевидно, что инфекционное начало (МБТ) у них отсутствовало по данным иммунологических тестов.

Особенности пациентов с папулой 15-16 мм на 2 ТЕ ППД-Л в сравнении с группами детей, имеющих вираж туберкулиновых проб или гиперергическую реакцию на туберкулин

В литературе нет единого мнения по поводу высокой чувствительности на туберкулин (15-16 мм). Ряд авторов считает этот размер гиперергической реакцией. В связи с этим, мы решили выделить пациентов с высокой чувствительностью на туберкулин в отдельную подгруппу: 4 человека из наблюдавшихся в VI«А» группе и 10 человек из VI «Б» группы.

Изучены пары групп: 1) дети с виражом туберкулиновых реакций (1А+1Б группы, n=43) и дети, имевшие папулу 15-16 мм на 2 ТЕ ППД-Л (1В группа, n=14); 2) дети с папулой 15-16 мм на 2 ТЕ ППД-Л (1В, n=14) и с гиперергической реакцией на туберкулин (2А+2Б группы, n=43).

Сравнение клинических проявлений иммунной недостаточности в обеих парах обнаружило статистически значимые различия в частоте встречаемости грибковых поражений кожи и слизистых. Эта патология чаще отмечалась в анамнезе пациентов 1В группы (21,4% против отсутствия этой патологии у детей с виражом, $p=0,012$ и 2,3% у лиц с гиперергией, $p=0,042$). В иммунопатогенезе грибковых заболеваний, как и при туберкулезной инфекции, основная роль принадлежит гамма – интерферону. Другие патологические состояния или заболевания (рецидивирующие инфекции различной локализации, аллергопатология) встречались у пациентов всех трех групп с одинаковой частотой.

Изучен иммунологический статус пациентов изучаемых групп с виражом, папулой 15-16 мм на 2 ТЕ ППД-Л и гиперергией. С помощью регрессионного моделирования сформированы две математические модели, позволяющие соотносить пациентов 1В группы к пациентам 1А+Б или 2А+Б групп. В качестве независимых переменных использовались иммунологические данные. В процессе исследования проверялась гипотеза: если пациенты исследуемых групп имели достоверные различия в величине

папулы, то итоги регрессионного моделирования, на основе выбранных иммунологических переменных, должны это подтвердить. В этом случае предсказанные размеры папулы у сравниваемых групп пациентов должны иметь достоверные различия.

Сформированная математическая модель для пары групп 1В и 1А+Б включала в себя шесть иммунологических переменных: количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CD5⁺ и CD3⁺; количество палочкоядерных нейтрофилов, уровень иммуноглобулина класса IgE, мелкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК 7,5%) и кортизола. По полученным коэффициентам, три переменные (количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CD5⁺; количество палочкоядерных нейтрофилов и уровень иммуноглобулина класса IgA) приводили к уменьшению размера папулы (т.е. отмечается у пациентов с меньшим размером папулы). Другие три показателя: количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CD3⁺; мелкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК 7,5%) и кортизол, способствовали увеличению размеров инфильтрата (т.е., регистрировались у пациентов с большим размером папулы).

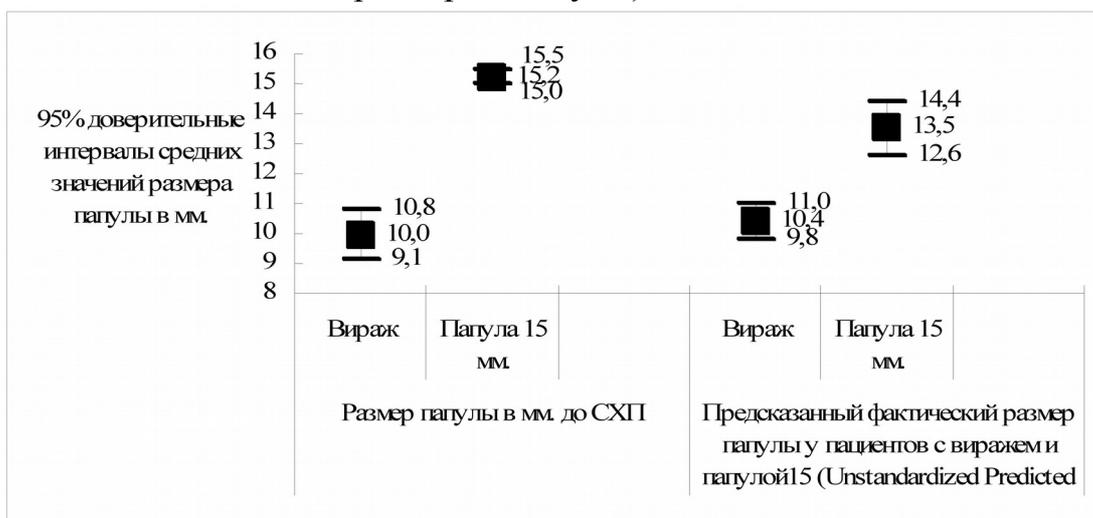


Рис.5 Доверительные интервалы фактических и предсказанных, с помощью регрессионной модели, средних размеров папулы в исследуемых группах пациентов

Выбранные переменные, включенные в математическую модель, достоверно различали сравниваемые группы пациентов. Предсказанные, с помощью этих переменных, размеры папулы у пациентов с виразжом туберкулиновых проб в среднем на 3,09 мм меньше, чем у детей с папулой 15-16 мм. С учетом 95% доверительных интервалов разность средних варьировала от -1,91 до -4,28 мм. Т.е., исходя из показателей иммунной системы, 1В и 1А+Б группы достоверно различались между собой.

В ходе дальнейшего исследования с помощью регрессионного анализа оценено сходство и различие пациентов 1В и 2А+Б групп. Из общего количества иммунологических показателей выбраны четыре: количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецептор CD5⁺ и молекулы ранней активации CD25⁺, концентрация крупно – и – среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК5% и ЦИК3,5%). Установлено,

что экспрессия рецепторов CD5⁺, CD25⁺ на поверхности лимфоцитов и среднемолекулярные циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК5%) реализовались уменьшением размера папулы, в то время как мелкомолекулярные иммунные комплексы (ЦИК3,5%) способствовали ее увеличению. Исходя из данных частных коэффициентов, наибольшее влияние на зависимую переменную оказывали циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК5% и ЦИК3,5%).

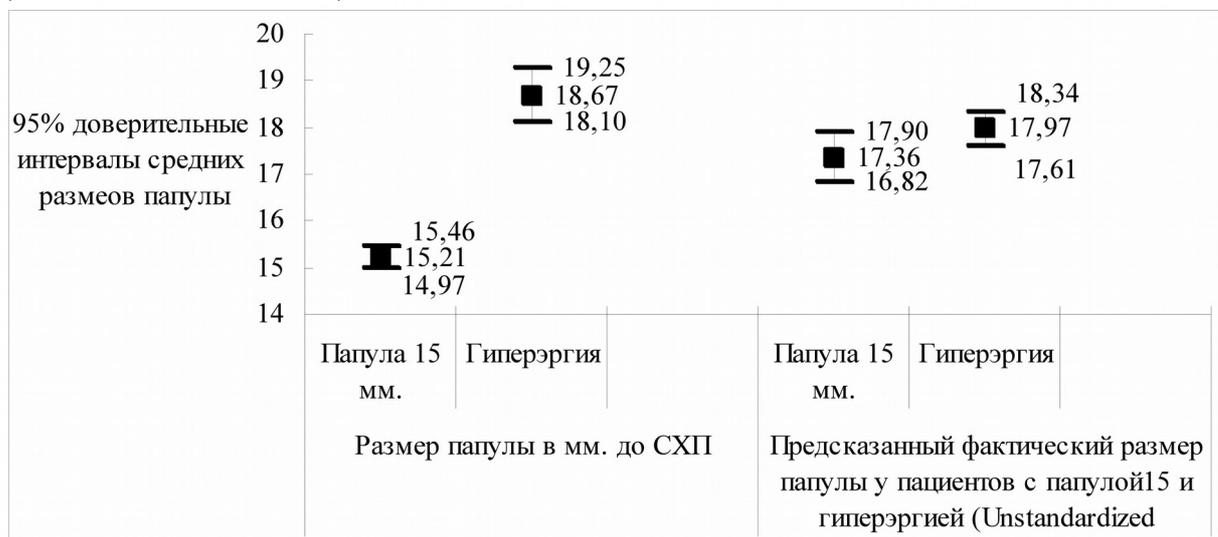


Рис.6 Доверительные интервалы средних размеров папулы в исследуемых группах пациентов (при помощи регрессионного анализа)

Выбранные переменные, включенные во вторую математическую модель, свидетельствовали о том, что иммунный ответ на внедрение микобактерий туберкулеза у пациентов с папулой 15 – 16 мм на 2 ТЕ ППД-Л и гиперергией был примерно одинаковым. В результате статистически значимых различий в предсказанных размерах папулы в анализируемых группах пациентов не обнаружено. Т.е., по характеру иммунного ответа, пациенты 1В группы в большей степени были похожи на группу 2А+Б.

Т.о., учитывая доказанную принадлежность пациентов с папулой 15-16 мм на туберкулин к пациентам с гиперергией, необходимо наблюдение этих детей в VI «Б» группе с проведением соответствующих мероприятий.

Влияние специфической химиопрофилактики на иммунологическую реактивность детей с измененной туберкулиновой чувствительностью

Ожидаемое уменьшение туберкулиновой чувствительности положено в основу критериев эффективности профилактических мероприятий при диспансеризации вследствие того, что специфическая химиопрофилактика, направлена на снижение антигенной нагрузки.

Средний размер папулы в группе детей с виражом туберкулиновых проб с установленным контактом при постановке на диспансерный учет (10,0±2,9 мм) не отличался от такового пациентов без контакта (9,94±2,7 мм, p>0,05). При снятии с диспансерного учета инфильтрат на введение 2 ТЕ ППД-Л у лиц с виражом из контакта составил 7,9±3,6 мм, что не имело достоверных различий с детьми с виражом без контакта (9,18±3,2 мм,

$p=0,28$). Т.е., у пациентов с виражом туберкулиновых проб не выявлены достоверные отличия ни между группами в зависимости от наличия контакта, ни в зависимости от проведенной диспансеризации ($p>0,05$). Пациенты с гиперергической реакцией на туберкулин с установленным контактом при взятии на диспансерный учет имели папулу $19,46\pm 2,18$ мм, что было схожим с результатами группы детей без контакта ($18,33\pm 1,65$ мм, $p=0,069$). При снятии с учета в противотуберкулезном диспансере у детей с гиперергией из контакта реакция на 2 ТЕ ППД-Л отмечалась на уровне $15,08\pm 3,64$ мм, а в группе без контакта – $14,17\pm 3,43$ мм, $p=0,437$), что свидетельствовало об отсутствии динамики туберкулиновой чувствительности между группами в начале и конце диспансеризации. В то же время при сравнении размеров кожной ГЗТ в каждой группе при постановке и снятии с учета отмечено снижение результатов реакции Манту ($p=0,005$ и $p=0,0000$, соответственно)

Т.о., результат туберкулинодиагностики у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж и гиперергия) не зависел от факта установленного контакта с больным. При сравнении размеров инфильтрата на 2 ТЕ ППД – Л в начале и конце диспансеризации, динамика отмечена только у детей с гиперергической реакцией. Т.е., чем выше размер папулы при взятии на диспансерный учет, тем более выражено его снижение.

В настоящее время у фтизиатров бытует мнение, что прием ПТП приводит к снижению антигенной нагрузки, следовательно к уменьшению количества сенсibilизированных Т– лимфоцитов и снижению ГЗТ с 2 ТЕ.

Оценка динамики на индивидуальном уровне, осуществляемая фтизиатрами, основана на динамике папулы при проведении реакции Манту с 2 ТЕ ППД-Л при взятии на учет (до назначения СХП) и через 12 месяцев при снятии с учета. Снижением (увеличением) папулы считали те случаи, когда разница между первичным и контрольным обследованием составила 2 мм в сторону уменьшения (увеличения). Дети с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж туберкулиновых проб и гиперергия на туберкулин) принимали ПТП в 76,7% случаев (66 человек), в 23,3% (20 человек) отказались от проведения СХП. Среди тех, кто принимал ПТП снижение результатов реакции Манту выявлено у 26 (39,4%) и нарастание у 17 пациентов (25,8%), отсутствие какой – либо динамики отмечено у 23 человек (34,8%). Среди отказавшихся от СХП снижение папулы имело место у 8 человек (40%) и нарастание только у 4 (20%), а отсутствие динамики туберкулиновой чувствительности у 8 человек (40%). Сравнительный анализ динамики туберкулиновых проб между пациентами в зависимости от приема ПТП, достоверных отличий не выявил, т.е. проведение СХП не влияло на результаты кожной ГЗТ ($p\geq 1,00$).

При изучении средних размеров папулы на введение 2 ТЕ ППД-Л у пациентов, выполнивших рекомендации фтизиатра, обнаружено, что размер папулы при взятии на учет (до лечения) был $13,53\pm 5,06$ мм и снизился до $11,06\pm 4,52$ мм ($p<0,000$) при снятии с него. Это расценивалось как положительный эффект от приема ПТП. Причем, конечный результат туберкулинодиагностики прямопропорционален выраженности реакции

Манту до назначения СХП ($r=0,66$). У пациентов, которые отказались от СХП, размер папулы регистрировался при постановке на диспансерный учет на уровне $16,9 \pm 3,65$ мм и снижался до $13,65 \pm 3,24$ мм ($p < 0,005$) при снятии с него, что свидетельствовало о снижении туберкулиновой чувствительности без профилактического лечения. Динамика туберкулиновых проб в случае отказа от СХП также зависела от первоначального результата, но в меньшей степени, чем в группе детей с приемом ПТП ($r=0,37$).

Т.о., в зависимости от использования разных подходов к интерпретации туберкулинодиагностики, получены данные об отсутствии влияния приема ПТП на кожную ГЗТ. В связи с тем, что результаты туберкулинодиагностики определялись двумя разноплановыми показателями: состоянием инфицированности и иммунореактивности, они должны читаться в совокупности с иммунологическими показателями.

Изучение иммунного ответа у пациентов VI группы диспансерного учета при взятии на учет и снятии с него проводилось при сравнении с контрольной группой условноздоровых детей соответствующего возраста.

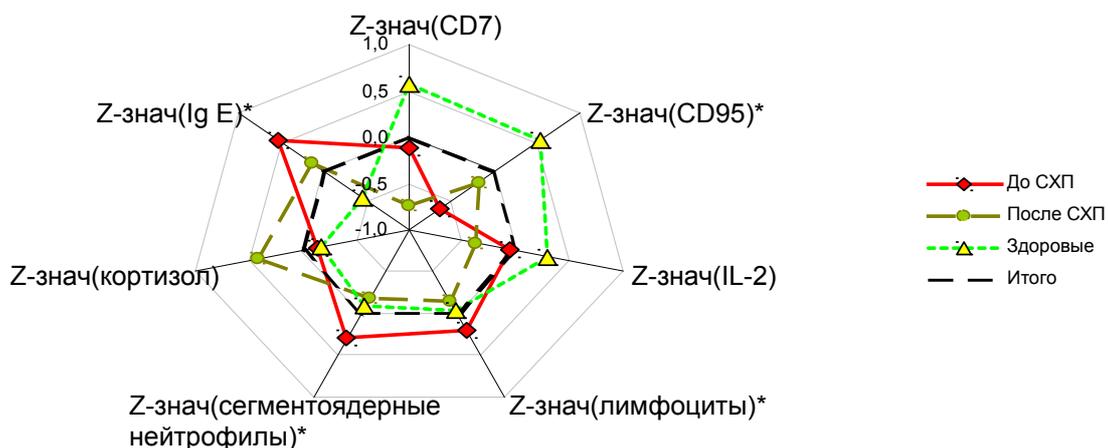


Рис.4 Лепестковая диаграмма иммунологических переменных у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью при взятии на учет и снятии с него

Известно, что первыми на борьбу с МБТ направлялись «непрофессиональные» фагоциты – сегментоядерные нейтрофилы, уровень которых при взятии на учет достоверно выше значений контрольной группы и снижался при снятии с него (рис.4). Лимфоциты, как иммунокомпетентные клетки, статистически выше в начале диспансеризации. При этом зарегистрированное незначительное снижение рецептора $CD7^+$ на лимфоцитах, еще более усугублялось при снятии с учета. Уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови, отмечаемое при завершении диспансеризации, приводило к снижению клеток, экспрессирующих дифференцировочные маркеры. Молекулы $CD7^+$ на лимфоцитах обладают костимулирующими свойствами для $IL-2$. Уровень экспрессии $CD7^+$ рецепторов соответствовал динамике провоспалительного цитокина $IL-2$. Его концентрация, регистрируемая ниже контрольных

значений при взятии на учет, достоверно снижалась при снятии с него. Снижение активационных молекул (CD7⁺) и провоспалительного цитокина IL-2 сопровождалось статистически значимым снижением рецептора CD95⁺ на лимфоцитах детей при взятии на учет относительно контроля. Характерно, что при завершении диспансеризации замечено некоторое увеличение клеток с рецепторами CD95⁺ на мембранах лимфоцитов, как необходимость сдерживания иммунной системы от гиперактивации в отсутствии МБТ.

У пациентов при постановке на учет отмечалось увеличение иммуноглобулина класса IgE относительно здоровых, что расценивалось как признак параспецифической аллергии, влияющей на увеличение туберкулиновой чувствительности.

На продукцию кортизола оказывала влияние не только антигенная нагрузка, но и ее длительность (время экспозиции), что подтверждалось динамикой концентрации кортизола. Его содержание увеличивалось в группе пациентов через 12 месяцев наблюдения.

Т.о., обнаружены признаки вторичного иммунодефицита у пациентов с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж, гиперергия) на начальных этапах диспансерного наблюдения. Увеличение уровня сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, иммуноглобулина IgE регистрировалось при снижении уровня IL-2 и клеток с костимулирующими для него молекулами (CD7⁺). При снятии с учета увеличивался уровень кортизола и количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95⁺ на лимфоцитах. Выбранные показатели отражали основные звенья иммунопатогенеза туберкулезной инфекции на этапах диспансеризации.

Достаточно точный прогноз об эффективности проведенной диспансеризации мы получили на основании дискриминантного анализа, когда оценивали не отдельные показатели, а их совокупность. На основании КДФ, проводилась классификация наблюдений (пациентов). Установлено, что 2 пациента (20±12,6%) при снятии с учета, по иммунологическим позициям соответствовали уровню начального этапа диспансеризации. Это возможно в случае, когда химиопрофилактика не эффективна и у детей сохранялись признаки антигенного прессинга с формированием иммунных дисфункций. Стратификация 2 пациентов (20±12,6%) в контрольную группу свидетельствовало о полной нормализации иммунологических показателей.

Т.о., установленный контакт с бактериовыделителем и профилактический прием ПТП не оказывали влияния на динамику туберкулиновой чувствительности. Реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л в качестве критерия, оценивающего эффективность диспансеризации, не отражала полной картины взаимодействия макро и микроорганизма. Она свидетельствовала не столько о наличии в организме МБТ, сколько состояние иммунной системы организма. Реакцию Манту следовало интерпретировать как функциональный тест, отражающий состояние иммунной системы в определенную единицу времени. Совокупность иммунологических параметров может быть рекомендована в качестве объективного критерия, оценивающего эффективность диспансеризации.

Клинико – иммунологические признаки первичного и вторичного туберкулеза у детей старшего возраста

Наличие анатомо-физиологических особенностей иммунной системы у детей 10-14 лет и 15-17 лет и регистрация первичных форм в более молодом возрасте определяла, что главную роль в клинических проявлениях туберкулезной инфекции играл не сам возраст, а особенности иммунной системы. Возраст детей и подростков с первичными формами туберкулеза был $12,60 \pm 2,11$ л, а при вторичных формах – $15,53 \pm 1,28$ лет ($p < 0,001$), что подтверждало влияющее значение возраста на клинические проявления туберкулезной инфекции. В связи с этим мы разделили больных на подгруппы в зависимости от возраста: 10-14 лет и 15-17 лет.

Размер папулы на 2 ТЕ ППД-Л у детей 10-14 лет, больных туберкулезом (первичным и вторичным) до начала терапии составил $12,55 \pm 5,25$ мм, а после завершения интенсивной фазы $11,63 \pm 4,34$ мм ($p > 0,05$). При этом отмечена прямая зависимость результатов туберкулинодиагностики после интенсивной фазы от выраженности кожной ГЗТ до СХТ ($r = 0,441$). В подростковом возрасте размер папулы до лечения соответствовал $12,57 \pm 4,93$ мм и после него $11,79 \pm 4,2$ мм ($p > 0,05$). При этом также определялась прямая зависимость снижения результатов туберкулинодиагностики от размеров первоначального инфильтрата ($r = 0,405$). Т.е., отсутствие динамики кожной ГЗТ после проведенной СХТ свидетельствовало не только об уровне сенсibilизированных лимфоцитов, но и о состоянии иммунитета в целом.

При изучении пациентов в возрасте 10-14 лет мы сформировали 2 группы: 3А₁ составили те, кто страдал первичными формами туберкулеза (ПТК, ТВГЛУ), $n = 40$; 3Б₁ – вторичным туберкулезом (очаговый, инфильтративный, фиброзно-кавернозный, цирротический), $n = 17$; контрольную группу (4А) сформировали дети соответствующего возраста, которые не болели 6 месяцев и не имели хронических очагов инфекции.

Пациенты 3А₁ группы имели увеличение уровня кортизола ($p = 0,004$) при снижении экспрессии рецептора CD38⁺ на лимфоцитах ($p = 0,006$), CD14⁺ на моноцитах ($p = 0,022$) относительно группы контроля (рис.7). У больных вторичным туберкулезом отмечались высокие абсолютные значения эозинофилов ($p = 0,018$), кортизола ($p = 0,004$) и концентрации иммуноглобулина класса Ig A ($p = 0,035$) при низкой экспрессии рецептора CD7⁺ на лимфоцитах ($p = 0,068$), относительно 4А группы (рис.4А). Между собой изучаемые группы отличались по уровню представления рецептора к ЛПС на моноцитах ($p = 0,028$) снижение которого замечено при первичных формах туберкулезной инфекции (рис.7).

Исходя из полученных показателей, по которым отмечены различия между группами с первичными и вторичными формами туберкулезной инфекции, мы проанализировали особенности иммунного ответа.

Первая линия обороны при проникновении МБТ в организм представлена фагоцитами: нейтрофилами и моноцитами\макрофагами. Функциональная активность моноцитов зависела от уровня экспрессии

рецептора CD14⁺. У пациентов 3A₁ группы этот показатель регистрировался ниже, чем в 3Б₁ и 4А группах, что могло быть причиной рефрактерности первой линии обороны, способствуя развитию инфекции. При вторичном туберкулезе включались других механизмы для борьбы с МБТ. Кроме того, низкий уровень CD14⁺, свидетельствовал о низкой дозе антигена (липолисахарида) на поверхности МБТ, и\или о низкой дозе самого возбудителя. Это подтверждалось низким уровнем кортизола у пациентов 3A₁ группы относительно 3Б₁ и увеличением относительно 4А(p<0,000). Одной из причин, способствовавших развитию инфекции, являлся низкий уровень представления молекул поздней активации CD38⁺ на лимфоцитах у больных 3A₁ группы. Особое значение для внедрения возбудителя играл местный барьер на слизистых. Косвенным показателем этого выявлен низкий уровень иммуноглобулина класса IgA, определяемый в 3A₁ группе (p=0,03).

Зафиксированное у пациентов 3Б₁ группы увеличение уровня кортизола привело к угнетению Th-1 пути иммунного ответа, что подтверждалось низкой экспрессией рецептора CD7⁺, являющегося костимулирующим для синтеза IL-2. Высокие абсолютные показатели уровня эозинофилов – косвенный признак активности Th-2 пути иммунного ответа.

Т.о., у детей 10-14 лет с первичными проявлениями туберкулезной инфекции отмечены дефекты местной защиты слизистых (снижение иммуноглобулина IgA), клеток моноцитарно \ макрофагального ряда (низкая экспрессия молекул CD14⁺ на моноцитах) и угнетение клеточных реакций (снижение рецептора CD38⁺ на лимфоцитах). Т.е. при недостаточной местной защите происходило внедрение возбудителя в слизистые оболочки ротоглоточного кольца и респираторного тракта с последующим его фагоцитозом клетками моноцитарно-макрофагального ряда. При снижении экспрессии CD14⁺рецептора, страдал захват МБТ фагоцитами, и, как следствие, отсутствовала активация иммунной системы, что приводило к внеклеточному размножению МБТ и развитию заболевания.

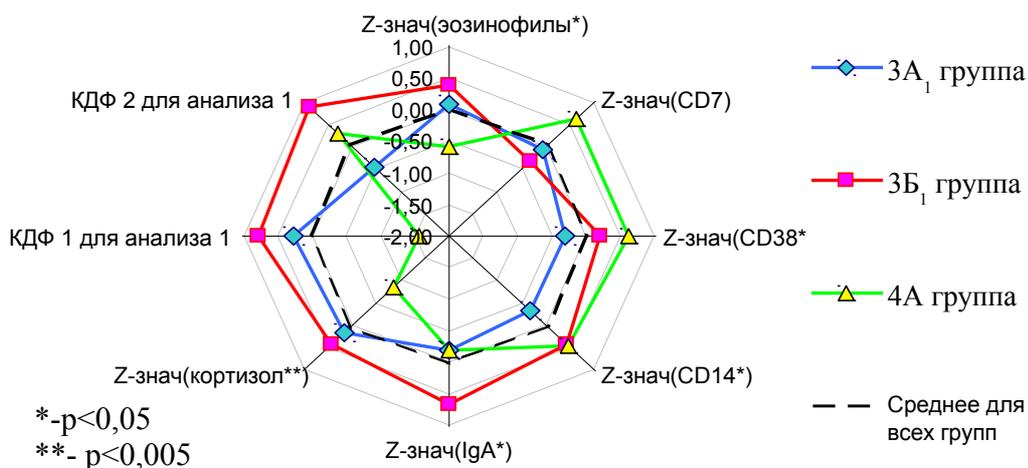


Рис.7 Особенности иммунного ответа у детей 10-14 лет с различными формами туберкулезной инфекции

На основании описанных иммунологических показателей, сформулированы КДФ, положенные в основу классификации пациентов. При определении принадлежности пациентов обнаружено, что 17,5% пациентов с первичными формами могли быть отнесены к вторичному туберкулезу. Принадлежность пациентов с первичными (12,5%) и вторичными формами (23,5%) к группе условноздоровых детей подтверждало мнение об инапперцептном течении туберкулезной инфекции, что особенно характерно при своевременной диагностике инфекции.

Клинико – иммунологические признаки первичного и вторичного туберкулеза у подростков

Группу подростков разделили по клиническим формам туберкулезной инфекции: 3А₂ группа – это пациенты с первичными формами, n=10; 3Б₂ группа – с вторичными формами (очаговыми и инфильтративными), n=83; контрольную группу (4Б) сформировали дети соответствующего возраста, которые не болели 6 месяцев и не имели хронических очагов инфекции

Среди клинических проявлений иммунной патологии нет достоверных отличий между больными 3А₂ и 3Б₂ группами. Инфекционный синдром выявлен у половины пациентов 3А₂ группы и в 67,4±5,1% случаев в 3Б₂ (p>0,05). Аллергопатология (бронхиальная астма, атопический дерматит, экзема) почти в 2 раза чаще отмечалась при вторичных формах инфекции (18,0±4,2% против 10,0±9,5%, p>0,05). Аутоиммунная патология отмечалась только в 3Б₂ группе в единичных случаях (3,6±2,0%).

Подростки с первичным туберкулезом имели признаки высокой антигенной нагрузки, проявляющиеся в высокой концентрации кортизола (p=0,08) и мелкомолекулярных ЦИК (p=0,0000) (рис.8).

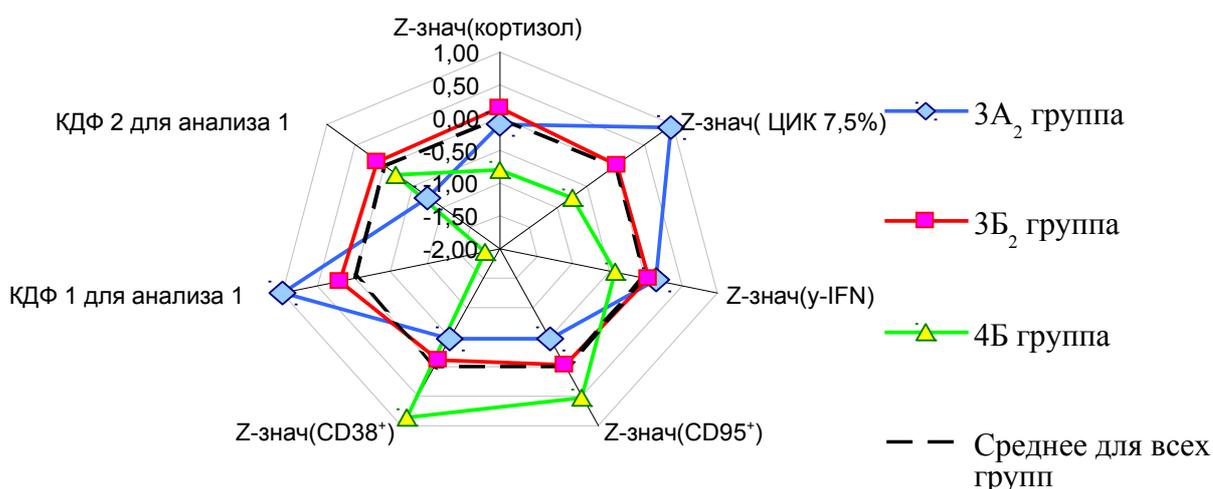


Рис.8 Особенности иммунного ответа подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Увеличение мелкомолекулярных иммунных комплексов свидетельствовало не только об увеличении одного из компонентов ЦИК – антигена, но и их второго компонента – антител. Это соответствовало активации Th-2 пути иммунного ответа. Способствовала этому тенденция к

гиперпродукции кортизола, при которой отмечалось угнетение Th-1 пути иммунного ответа, что зафиксировано в виде достоверно низкой экспрессии рецепторов CD38⁺ (p=0,0008) и CD95⁺ на лимфоцитах (p=0,01). У пациентов 3Б₂ группе зафиксированы аналогичные показатели относительно 4Б группы: увеличение ЦИК 7,5% (p=0,01) и концентрации кортизола (p=0,0000) при снижении экспрессии CD38⁺(0,0000) и CD95⁺на лимфоцитах(p=0,001) (рис.8).

Т.о., у подростков независимо от клинических проявлений туберкулезной инфекции отмечены однонаправленные изменения иммунной системы, характеризующиеся активностью Th-2 пути иммунного ответа.

При классификации пациентов согласно полученным результатам КДФ, доказано, что у четверти детей 3Б₂ определялось сходство с 3А₂ и в 16,9% с 4Б группой.

В целом, в иммунопатогенезе первичного туберкулеза, основную роль играли клетки моноцитарно\макрофагального ряда. Они являлись не только фагоцитами, но и антигенпрезентирующими клетками. При вторичных формах у детей старшего возраста и подростков преобладала активность Th-2 пути иммунного ответа.

Клинико -иммунологические характеристики у больных при осложненно протекавшем туберкулезе органов дыхания

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу сказывается на динамике заболеваемости подростков и наряду с ее увеличением, в последнее время, регистрируются осложненные формы. Осложненное течение туберкулезной инфекции зарегистрировано у 43,5±4,5% больных в возрасте 10-17 лет.

Нами изучались иммунологические показатели у пациентов, которые были сгруппированы по течению туберкулезной инфекции: 3В группа – дети с туберкулезом органов дыхания с осложненным течением (n=53); 3Г группа – туберкулезом с неосложненным течением (n=71).

К осложненному течению туберкулеза у детей и подростков отнесены распад легочной ткани (66%), выделение МБТ (28,3%), обсеменение (15,1%), плеврит (5,7%), туберкулез бронхов (1,9%).

Средний возраст в 3В группе составил 15,0±1,6 лет, в 3Г группе – 14,0±2,11 лет (p<0,05), что свидетельствует о влиянии возраста на наличие осложнений. Основную роль при этом играло состояние иммунной системы.

Пациенты с осложненным течением в 71,7±6,2% случаев страдали инфекционными заболеваниями и в 7,5±3,6% - аллергической патологией (астма, атопический дерматит, экзема, аллергический дерматит, аллергический ринит). В группе с неосложненным течением инфекционный синдром отмечался в 76,0±5,1%, аллергический в 19,7±4,7% случаев (p>0,05). В структуре этих синдромов различий не выявлено.

Несмотря на отсутствие различий между группами по клиническим проявлениям иммунопатологических синдромов и состояний, нами зарегистрированы изменения лабораторных иммунологических показателей. Учитывая отсутствие различий в клинических проявлениях иммунной

патологии в 3В и 3Г группах можно предположить, что именно лабораторные иммунологические показатели ответственны за развитие осложнений. Тем самым созданы предпосылки о возможности считать отклонения иммунологических показателей первичными и определяющими наличие осложнений.

У пациентов 3В группы выявлено увеличение уровня лейкоцитов ($p < 0,05$) и иммуноглобулинов класса IgA ($p < 0,05$). Повышенная концентрация последнего при гиперпродукции мелкомолекулярных иммунных комплексов ($p < 0,05$) в этой группе предполагала активацию лимфоцитов по Th-2 пути иммунного ответа.

У пациентов 3Г группы экспрессия молекул CD8⁺ на поверхности лимфоцитов способствовала продукции цитокинов Th-1 типа и повышению рецепторов CD5⁺, являющихся костимулирующими в синтезе IL-2. Наоборот, снижение рецепторов CD5⁺ и CD8⁺ на лимфоцитах 3В группы свидетельствовало об угнетении Th-1 пути иммунного ответа. Т.е., у пациентов 3В группы доказано наличие косвенных признаков активации Th2 и угнетения Th-1 пути иммунного ответа.

Таблица 2

Формулы дифференциальной оценки результатов иммунологического обследования для определения принадлежности пациента с осложненным и неосложненным течением

показатели	группы		ФИО данные пациента	Прогноз пациента (заполняется автоматически)	
	3В	3Г		3В	3Г
1	2	3	4	5	6
Leu	2,13	1,7	8	17,04	13,6
CD 8 ⁺	0,58	0,64	27	15,66	17,28
CD 5 ⁺	0,8	0,86	89	71,2	76,54
Ig A	0,02	0,01	210	4,2	2,1
ЦИК 7,5%	0,03	0,02	243	7,29	4,86
(Константа)	-45,07	-45,42		-45,07	-45,42
сумма баллов				70,32	68,96

Полученные иммунологические переменные (CD8⁺; CD5⁺; ЦИК 7,5%; Leu; IgA), претендовали на роль главных критериев, характеризующих развитие инфекционного процесса при туберкулезе по тому или иному пути. Эти критерии легли в основу формирования уравнений для двух канонических классифицирующих функций. Одно уравнение для предсказания осложненного течения туберкулеза (табл.2, столбец 2 и 5), другое для неосложненного течения инфекции (табл.2, столбец 3и6). Коэффициенты данных уравнений представлены в алгоритме.

После проведенного расчета показателей, полученных при обследовании пациента, следует отнести его к той группе, в которой он набрал наибольшее количество баллов.

Результаты классификации пациентов по исходным данным, правильно классифицировали 77,8% пациентов. При перекрестно – проверяемых сгруппированных наблюдениях правильная классификация проведена в 73,3% случаев. Следовательно, выбранные в ходе дискриминантного анализа переменные обладали высокой чувствительностью и специфичностью.

Иммунологические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный

Методы ранней диагностики, позволяющие констатировать развитие активной туберкулезной инфекции у лиц с измененной туберкулиновой чувствительностью, на современном этапе вызывают определенные сложности. Туберкулинодиагностика, в связи с всеобщей иммунизацией БЦЖ, ростом сопутствующей патологии, в том числе и аллергопатологии, снижает свою информативность.

Изучены 37 иммунологических переменных в 161 наблюдении с клинически выраженным туберкулезом и в 62—с измененной туберкулиновой чувствительностью. В ходе исследования отличными между группами оказались показатели экспрессия $CD8^+$, $CD7^+$, $CD54^+$, и $CD95^+$ на поверхности лимфоцитов, соотношения $CD4^+ \backslash CD8^+$, количество палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов и представление молекул $CD14^+$ на моноцитах, уровень спонтанного теста восстановления нитросинего тетразолия NSTсп, IgA, IgM, IgE, кортизола и ЦИК7,5%, ЦИК5%.

На очередном этапе дискриминантного анализа с использованием z-значений, из 16 показателей отобраны пять ($CD14^+$; NST 30П; ЦИК 7,5%; Ig E; кортизол), претендующих на роль главных критериев. Они характеризовали иммунопатогенез туберкулезной инфекции.

Первым звеном иммунитета при встрече макроорганизма с МБТ является фагоцитоз, а важнейшим механизмом бактерицидной функции фагоцитов является респираторный взрыв, при котором образуется большое количество активаторных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на микробы посредством развития цепной реакции перекисного окисления их мембранных липидов. Маркером этой реакции являлась способность восстанавливать нитросиний тетразолий в спонтанном тесте. Этот показатель достоверно отличался в группе больных. Моноциты, при туберкулезной инфекции становятся источником тканевых, в том числе легочных, макрофагов и несут на себе рецепторы для липополисахаридов — $CD14^+$, обнаруженные нами в большем объеме на поверхности клеток у больных туберкулезом. Они способны сами уничтожать клетки-мишени с помощью свободно-радикального и лизосомального механизма, а также их комбинации. Моноциты, наращивая свой бактерицидный потенциал за счет возрастающей мощности окислительного стресса при встрече клетки с МБТ и являясь источником цитокинов, способствовали привлечению в очаг инфекции Т-лимфоцитов. Маркерами активации гуморального пути иммунного ответа являлся повышенный синтез циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно 7,5%, гиперпродукция иммуноглобулина класса IgE. Как проявление повышенной инфекционной нагрузки, угнетении клеточного звена иммунной системы выявлено повышение уровня кортизола, преимущественно в группе больных.

Эти критерии легли в основу формирования уравнений для двух канонических классифицирующих функций. Одно уравнение для

предсказания активной формы туберкулеза (табл. 3, столбец 2), а другое для измененной туберкулиновой чувствительности без клинико – рентгенологических признаков инфекции (табл. 3, столбец 3).

Таблица 3

Иммунологический скрининг для определения принадлежности пациента к соответствующей группе

показатели	группы		ФИО данные пациента	Прогноз пациента заполняется автоматически	
	туберкулез	Измененная реакция Манту		туберкулез	Измененная реакция Манту
1	2	3	4	5	6
CD14 ⁺	1,087928	1,033075	95,2	103,5708	98,34873
NST сп	-0,06494	-0,1002	48	-3,11732	-4,80977
ЦИК 7,5%	0,084577	0,050673	145	12,26373	7,347539
Ig E	0,007352	0,004278	9	0,066168	0,038505
кортизол	0,009401	0,006463	353	3,318542	2,281345
(Константа)	-54,6288	-44,1056		-54,6288	-44,1056
сумма баллов				61,47308	59,10079

Классификация по исходным данным правильно стратифицировала 84% пациентов. При перекрестно – проверяемых сгруппированных наблюдениях – в 81,0% случаев. Следовательно, выбранные переменные обладали высокой чувствительностью и специфичностью и позволяли обеспечить правильное предсказание развития инфекционного процесса.

Для внедрения результатов исследования в практику здравоохранения разработан иммунологический скрининг, позволяющий на основе стандартных показателей иммунной системы, без проведения сложных статистических вычислений, организовать мониторинг детей с измененной чувствительностью к туберкулину. Созданный иммунологический скрининг реализован в электронной таблице «EXCEL». Медицинский работник должен заполнить только 4 столбец, вставив фактическое значение показателей, полученных в ходе лабораторного исследования ребенка. Все остальные действия будут выполнены автоматически с помощью формул, «защитых» в электронную таблицу. Затем, в зависимости от суммы набранных баллов, ребенок должен быть отнесен к той группе, где он набрал большее количество баллов (см. иммунологический скрининг, столбцы 5 и 6).

Предложенный способ дифференциальной диагностики измененной туберкулиновой чувствительности, латентного и клинически выраженного туберкулеза, был апробирован в ГЛПУ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер» и противотуберкулезного санатория «Верхний Бор» г.Тюмени в 2008 – 2009г.г. Нами выявлено, что из 44 человек на разных этапах специфической терапии 7 пациентов (15,9±5,5%) имели изменения в иммунном статусе, отличные от больных. При анализе этих пациентов обнаружено, что двое были обследованы после окончания интенсивной фазы специфической химиотерапии, что свидетельствовало о нормализации показателей иммунной системы. Четверо имели малые формы (трое – первичный туберкулезный комплекс, один – очаговый туберкулез

легких), в единичном случае расхождение диагноза зафиксировано при инфильтративном туберкулезе (бронхолобулярный инфильтрат). Описанные формы туберкулезной инфекции являются «малым» проявлением специфического процесса, при котором возможно инапперцептное течение.

Среди 49 детей, наблюдавшихся в VIA и VIB группах диспансерного учета, иммунологические признаки активного туберкулезного процесса имели 30 (61,2±7,0%), что требовало проведения превентивной терапии. У 19 человек из VIA и VIB подтверждено отсутствие иммунологических признаков клинически выраженного туберкулеза. Из них, у 7 детей (14,3% от общего числа обследованных) установлен контакт с больным туберкулезом, что требовало проведения СХП. 12 детей (24,5%) с изменением туберкулиновой чувствительности, без иммунологических признаков клинически выраженного заболевания и без установленного контакта, в приеме ПТП не нуждались.

Во время наблюдения (12 месяцев) из VIA и VIB групп, кто не имел иммунологических признаков активного процесса, не заболел никто. В группе с измененной туберкулиновой чувствительностью и наличием иммунологических признаков, характерных для клинически выраженного туберкулеза, 1 пациент (Ш.М) заболел туберкулезом.

Т.о., построенные с помощью выбранных иммунологических показателей уравнения классифицирующих дискриминантных функций позволили строго формализовать данные и с высокой точностью классифицировать пациентов по исследуемым группам. Этот факт может удовлетворять требованиям иммунологического прогнозирования развития туберкулеза у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью.

В ходе проведенного исследования нами подтверждено, что в группах риска по развитию клинически выраженного туберкулеза, сформированных на основании туберкулинодиагностики, особую роль играл контакт с бактериовыделителем. При изучении иммунологических характеристик обнаруживалось, что пациенты с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж и гиперергия) из неблагоприятного эпидемиологического окружения более соответствуют группе больных. При отсутствии установленного контакта у детей с виражом риск обнаружить аллергодерматозы в 1,4 раза выше, чем при наличии такового. При гиперергической реакции без установленного контакта 13,3% пациентов определены как дети из неблагоприятного эпидокружения, 30% - как больные, нуждающиеся в проведении превентивной терапии. Большинство детей (56,7%) с гиперергией из неустановленного контакта имели изменение кожной чувствительности на 2 ТЕ ППД-Л вследствие неспецифической аллергии (т.ч. 26,7% вследствие дисбиоза кишечника).

Туберкулинодиагностика у детей 10-17 лет не может быть критерием диагностики туберкулезной инфекции и эффективности проводимых мероприятий, т.к. она не отражает полной картины взаимодействия макро и микроорганизма. Реакция Манту оценивает не столько наличие в организме

МБТ, сколько состояние иммунной системы организма, т.е является функциональным тестом.

У детей старшего возраста изменения в иммунном статусе при первичном туберкулезе касались фагоцитарного звена и клеточных реакций (Th1 лимфоциты), тогда как при вторичном туберкулезе преобладали показатели Th-2 пути иммунного ответа. У подростков независимо от формы туберкулезной инфекции доказана активность Th-2 пути иммунного ответа.

Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный (CD14⁺; NST сп; ЦИК 7,5%; IgE; кортизол) и осложненного течения инфекции (CD8⁺; CD5⁺; ЦИК 7,5%; Leu; IgA) позволяли классифицировать пациентов с высокой точностью. Для внедрения результатов исследования в практику здравоохранения нами разработан алгоритм, позволяющий на основе стандартных показателей иммунной системы, без проведения сложных статистических вычислений, организовать иммунологический скрининг детей, проводить СХП и превентивную терапию.

ВЫВОДЫ:

1. Пациенты с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж и гиперпроба) с установленным контактом с бактериовыделителем по клиническим проявлениям иммунопатологических состояний не отличались от детей 10-17 лет, больных туберкулезом. Иммунологические характеристики также не имеют достоверных различий в описываемых группах риска и больных туберкулезом, кроме кортизола. При вираже туберкулиновых проб из неблагоприятного эпидокружения концентрация кортизола была $426,3 \pm 40,7$ нмоль/л против $657,0 \pm 28,3$ нмоль/л у больных, $p=0,018$. При гиперергической реакции на туберкулин из контакта $468,4 \pm 64,7$, $p=0,045$.
2. При первичном инфицировании МБТ без установленного контакта с бактериовыделителем аллергодерматозы регистрируются в 1,4 раза чаще, чем в группе с виражом из контакта. Иммунологические показатели этой группы характеризовались увеличением концентрации интерлейкинов IL-2 ($71,0 \pm 18,5$ против $25,6 \pm 9,4$, $p=0,002$), IL-4 ($253,1 \pm 42,9$ против $147,7 \pm 20,8$, $p=0,046$), TNF-а ($259,6 \pm 51,6$ против $329,3 \pm 86,4$, $p=0,004$) и низким уровнем γ -IFN ($7,8 \pm 2,4$ против $28,4 \pm 5,0$, $p=0,007$), среднемолекулярных (ЦИК5% $32,6 \pm 5,4$ против $44,8 \pm 2,9$, $p=0,001$) и низкомолекулярных (ЦИК7,5% $126,3 \pm 12,8$ против $154,5 \pm 7,0$, $p=0,026$) иммунных комплексов.
3. Дети с гиперергической реакцией на туберкулин в случаях неустановленного контакта с бактериовыделителем представляют неоднородную группу: 30% пациентов имели иммунологические показатели, характерные для больных, 13,3% - для лиц с установленным контактом. У большей части (56,7%) детей изменение кожной чувствительности на 2 ТЕ ППД-Л происходит вследствие наличия сопутствующей патологии (т.ч. 26,67% дисбиоз кишечника).
4. Иммунный ответ на внедрение МБТ у пациентов с папулой 15-16 мм на 2 ТЕ ППД-Л и гиперергической реакцией на туберкулин был одинаковым.

Создана математическая модель иммунного ответа в группах детей с высокой чувствительностью на 2 ТЕ и гиперпробой на основе иммунологических показателей: уровень лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD5⁺ и CD25⁺, а также ЦИК5% и ЦИК3,5%. Первые три показателя способствовали снижению размера папулы, тогда как последний его увеличивал. Выбранные переменные, включенные в математическую модель, формировали размеры папулы $17,36 \pm 0,27$ и $17,97 \pm 0,18$, $p > 0,05$.

5. Результат туберкулинодиагностики не зависит от факта установленного контакта с бактериовыделителем у детей с измененной туберкулиновой чувствительностью (при вираже $10,0 \pm 0,9$ мм против $9,94 \pm 0,5$ мм, $p > 0,05$) и при гиперпробе $19,46 \pm 0,61$ мм против $18,33 \pm 0,3$ мм, $p = 0,069$).

У детей с виражом туберкулиновых проб, независимо от факта установленного контакта, отсутствует динамика туберкулиновых проб за период наблюдения в VIA группе. У детей с гиперергической реакцией отмечено снижение кожной ГЗТ (из установленного контакта $15,08 \pm 1,01$ мм, $p = 0,005$, без контакта – $14,17 \pm 0,63$ мм, $p = 0,0000$).

6. Дети с измененной туберкулиновой чувствительностью (вираж туберкулиновых проб и гиперергическая реакция на туберкулин) в четверти случаев (23,3%) отказывались от проведения превентивной терапии. При этом динамика туберкулиновых проб не отличалась от тех, кто получил ПТП.

Размер папулы на введение 2 ТЕ ППД-Л у пациентов VIA и VIB групп диспансерного учета, выполнивших рекомендации фтизиатра, до лечения составляет $13,53 \pm 0,62$ мм, после приема ПТП – $11,06 \pm 0,56$ мм ($p < 0,000$). Конечный результат туберкулинодиагностики прямопропорционален выраженности реакции Манту до назначения ПТП ($r = 0,66$).

Размер папулы на туберкулин у пациентов, отказавшихся от СХП, при постановке на диспансерный учет – $16,9 \pm 0,81$ мм, при снятии с него – $13,65 \pm 0,72$ мм ($p < 0,005$). Динамика туберкулиновых проб в случае отказа от СХП также зависит от первоначального результата, но в меньшей степени, чем в группе детей с приемом ПТП ($r = 0,37$). В связи с тем, что результаты туберкулинодиагностики определяются не только состоянием инфицированности индивидуума, но и состоянием иммунореактивности, они должны читаться в совокупности с иммунологическими показателями.

7. Объективным критерием, оценивающим эффективность профилактических мероприятий, является КДФ. По данным КДФ выявлено, что среди лиц с измененной туберкулиновой чувствительностью, получивших СХП, только 20% соответствуют группе условноздоровых, каждый пятый человек при снятии с диспансерного учета имеет иммунологические показатели, характерные для пациентов до начала СХП, у 60% отсутствуют какие-либо изменения. Реакция Манту – функциональный тест, отражающий состояние иммунной системы в определенную единицу времени.

8. В возрасте 10-14 лет первичные формы диагностируются в 7 раз чаще ($p = 0,000$), а вторичные в 3 раза реже ($p = 0,000$), чем у подростков 15-17 лет.

В возрасте 10-14 лет при первичном туберкулезе регистрируется снижение местной защиты слизистых, фагоцитарной функции клеток моноцитарно-макрофагального ряда ($CD14^+$ $79,3\pm 1,4\%$ против $85,4\pm 1,6\%$, $p=0,028$).

Высокая концентрация кортизола при вторичном туберкулезе у детей 10-14 лет ($711,2\pm 84,2$ нмоль/л против $384,6\pm 23,8$ нмоль/л, $p=0,000$) и подростков, больных первичным и вторичным туберкулезом ($596,2\pm 70,3$ нмоль/л и $663,5\pm 29,05$ нмоль/л против $412,9\pm 30,65$ нмоль/л, $p=0,07$ и $p=0,0000$) приводит к угнетению клеточного пути иммунного ответа и активности гуморального пути иммунного ответа.

9. Осложненное течение туберкулезной инфекции зарегистрировано у $42,7\pm 4,5\%$ больных в возрасте 10-17 лет. До начала терапии в группе с осложненным течением размер папулы на туберкулин– $13,55\pm 0,72$ мм и $12,62\pm 0,62$ мм при неосложненном туберкулезе ($p>0,05$). После интенсивной фазы СХТ размер папулы отмечен $11,37\pm 1,06$ мм и $12,37\pm 1,17$ мм, ($p>0,05$). Достоверных отличий в частоте проявлений иммунопатологических синдромов не зафиксировано между группами больных, в зависимости от наличия осложнений (инфекционный синдром, $p=0,161$; аллергический синдром, $p=0,94$). Изменения зафиксированы на доклиническом этапе. Пациентов с осложненным течением туберкулезной инфекции от больных с неосложненным течением отличало наличие высокого лейкоцитоза ($6,67\pm 0,25$ и $5,36\pm 0,14$, $p=0,012$), гиперпродукция иммуноглобулинов класса Ig A ($274,75\pm 17,7$ мг\% и $181,24\pm 9,8$ мг\%, $p=0,001$) и мелкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК $7,5\%$ $179,87\pm 14,3$ усл.ед.опт.пл. и $129,79\pm 11,0$ усл.ед.опт.пл., $p=0,006$), а также снижение экспрессии $CD5^+$ ($66,27\pm 1,5\%$ и $71,1\pm 0,75\%$, $p=0,012$) и $CD8^+$ на поверхности лимфоцитов ($21,96\pm 0,55\%$ и $25,5\pm 0,45\%$, $p=0,022$).

10. У туберкулинположительных лиц прогностическими критериями развития клинически выраженного туберкулеза являются: количество моноцитов с экспрессией рецептора $CD14^+$ на моноцитах, тест восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном варианте, уровень мелкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК $7,5\%$), иммуноглобулины класса IgE, кортизол, что представлено формулами классифицирующих функций.

11. Туберкулез следует считать *латентным при наличии лабораторных признаков иммунодефицитного состояния* и отсутствии клинико-рентгенологических проявлений у туберкулинположительных пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наблюдать детей с высокой чувствительностью к туберкулину (15-16 мм на 2 ТЕ ППД – Л) в VI «Б» группе диспансерного учета с проведением соответствующих мероприятий.
2. Эффективность диспансеризации независимо от приема ПТП оценивать по данным иммунологического скрининга.
3. Использовать иммунологический скрининг «Формула дифференциальной оценки результатов иммунологического обследования для определения принадлежности пациента к соответствующей группе». В случае классификации пациента с измененной туберкулиновой чувствительностью в группу больных, рекомендовать ввести в план обследования компьютерную томографию органов грудной клетки.
4. В целях оптимизации химиопрофилактики назначение ПТП осуществлять только лицам, набравшим большее количества баллов в графе «туберкулез» иммунологического скрининга.
5. Признать, что пациенты с латентным туберкулезом – это дети с изменением туберкулиновой чувствительности и наличием иммунологических дисфункций (вторичного дефицита) без клинико-рентгенологических признаков заболевания.
6. Пациентам с признаками латентного туберкулеза требуется проведение превентивной химиотерапии двумя ПТП.
7. Пациентам с измененной туберкулиновой чувствительностью из контакта с отсутствием иммунологических признаков заболевания, проводить химиопрофилактику одним ПТП.
8. Детям с измененной туберкулиновой чувствительностью без установленного контакта с бактериовыделителем и отсутствием иммунологических признаков заболевания рекомендовать консультацию аллерголога – иммунолога без назначения ПТП.
9. Использовать иммунологические критерии формирования осложнений при туберкулезе с целью оптимизации патогенетической терапии. В зависимости от формы и течения туберкулезной инфекции применять иммуностропные препараты.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Тюлькова Т.Е. Дифференциальная диагностика первичной туберкулезной инфекции у детей методом иммунологического скрининга с применением дискриминантного анализа / Кашуба Е.В., Кашуба Э.А., Чугаев Ю.П., Корначев А.С., Тюлькова Т.Е.// Аллергология и иммунология. – 2004. – Том 5, №4. – С.535 – 543.

2. Тюлькова Т.Е. Оптимизация ранней диагностики туберкулеза у инфицированных микобактериями детей и оценки качества болезни при возникновении паразитоценоза (сочетание туберкулеза с хроническим описторхозом) / Кашуба Е.В., Кашуба Э.А., Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Корначев А.С., Фомин В.В. // Особенности эпидемического процесса туберкулеза в Уральском Федеральном округе: характеристика угроз территориального и внутрибольничного распространения и меры их минимизации (1993 – 2004): Сборник материалов межрегиональной научно – практической конференции 27 июля 2005 года. / Тюмень: Изд-во Тюменского государственного университета, 2005. – с.77-98.

3. Тюлькова Т.Е. Иммунологические особенности туберкулезной инфекции у подростков в современных условиях / Тюлькова Т.Е., Кашуба Е.В., Чугаев Ю.П., Каленова Л.Ф., Шуравина М.Г., Шахматина И.В. // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. – №2 (41). – С.129-136.

4. Тюлькова Т.Е. Сравнительная характеристика иммунных показателей у детей старшего возраста и подростков при выраже туберкулиновых проб и туберкулезе органов дыхания / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Козлова А.В., Козлов Н.В., Молокова О.М., Мясунова А.Ю. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – 2007. – С.240

5. Тюлькова Т.Е. Клинико – иммунологические аспекты при гиперергической реакции на туберкулин у детей старшего возраста и подростков / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Козлова А.В., Чернова А.П., Молокова О.М., Мясунова А.Ю. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – 2007. – с.241

6. Тюлькова Т.Е. Состояние иммунной системы у детей старшей возрастной группы и подростков на разных этапах специфической химиотерапии / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Козлова А.В., Андреева Л.В., Белобородова Н.Г., Молокова О.М., Мясунова А.Ю. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – 2007. – с.264

7. Тюлькова Т.Е. Особенности клинической картины у детей с первичной туберкулезной инфекции / Тюлькова Т.Е., Чебышева Е.В., Кашуба Э.А., Шахматина И.В., Шуравина М.Г. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – 2007. – с.265

8. Тюлькова Т.Е. Влияние типа высшей нервной деятельности на течение и исход туберкулезной инфекции / Тюлькова Т.Е., Тарасов Д.О. // Вестник РГМГУ. – 2008. – №4 (63) – с.51

9. Тюлькова Т.Е. Взаимное влияние описторхозной инвазии и туберкулезной инфекции на функционирование иммунной системы / Кашуба Е.В., Корначев А.С., Тюлькова Т.Е., Виданова Т.Н. // Актуальные аспекты

паразитарных заболеваний в современный период: Тезисы докладов Всероссийской конференции (Тюмень, 17-18 сентября 2008). – Тюмень, 2008. – С.123-124.

10. Тюлькова Т.Е. Зависимость клинических проявлений регионарной патологии (описторхоза и туберкулеза) от возраста ребенка / Тюлькова Т.Е., Степанова Т.Ф., Виданова Т.Н., Белобородова Н.Г., Корначев А.С. // Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: Тезисы докладов Всероссийской конференции (Тюмень, 17-18 сентября 2008). – Тюмень, 2008. – С.214-215.

11. Тюлькова Т.Е. Иммунологические показатели как критерий оценки активности туберкулезного процесса у инфицированных МБТ в условиях хронической описторхозной инвазии / Тюлькова Т.Е., Степанова Т.Ф., Корначев А.С., Молокова О.М.// Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: Тезисы докладов Всероссийской конференции (Тюмень, 17-18 сентября 2008). – Тюмень, 2008. – С.216-217.

12. Тюлькова Т.Е. Влияние описторхозной инвазии на характер иммунного ответа при туберкулезной инфекции среди подростков Тюменской области / Тюлькова Т.Е., Хмелева Е.Ф., Степанова Т.Ф., Корначев А.С.// Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: Тезисы докладов Всероссийской конференции (Тюмень, 17-18 сентября 2008). – Тюмень, 2008. – С.218-219.

13. Тюлькова Т.Е. Способ экспресс диагностики туберкулезной инфекции / Кашуба Э.А., Козлов Л.Б., Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. // Современные наукоемкие технологии. М., 2009. № 1. – С. 16 - 17.

14. Тюлькова Т.Е. Способ диагностики туберкулезной инфекции / Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Кашуба Э.А., Чугаев Ю.П., Козлов Л.Б. // Современные наукоемкие технологии. М., 2009. № 1. – С. 35-36.

15. Тюлькова Т.Е. Прогностические критерии перехода латентного туберкулеза в клинически выраженный / Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Куликова И.Б., Белобородова Н.Г., Андреева Л.В., Козлова А.В. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 7. – С.29-35.

16. Тюлькова Т.Е. Туберкулиновая чувствительность у детей старшего возраста с впервые выявленным активным туберкулезом / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Андреева Л.В., Кашуба Э.А., Куликова И.Б., Белобородова Н.Г. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 8. – С.19-22.

17. Тюлькова Т.Е. Изменения иммунной системы детей старшей возрастной группы при первичных и вторичных формах туберкулезной инфекции / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Белобородова Н.Г., Андреева Л.В., Козлова А.В., Козлов Н.В., Хмелева Е.Ф., Молокова О.М. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 51-55.

18. Тюлькова Т.Е. Диагностика туберкулезной инфекции у детей по данным иммунологического теста / Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев

Ю.П., Кашуба Э.А. // Материалы конференции "Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний человека": [Фундаментальные исследования](#). – 2009. – № 54. С. 57-60.

19. Тюлькова Т.Е. Сравнение детей с гиперергической реакцией на туберкулин в зависимости от наличия установленного контакта с бактериовыделителем / Тюлькова Т.Е., Козлов Н.В., Сазонова Н.И., Андреева Л.В. // Материалы конгресса терапевтов «Урал-2009» к 100-летию Российского научного медицинского общества терапевтов «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». – Тюмень. – 2009. – С.119

20. Тюлькова Т.Е. Эффективность лечения больных туберкулезом / Козлова А.В., Козлова О.Ф., Белобородова Н.Г., Тюлькова Т.Е. // Материалы конгресса терапевтов «Урал-2009» к 100-летию Российского научного медицинского общества терапевтов «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». – Тюмень. – 2009. – С.70

21. Тюлькова Т.Е. Клинико – иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем / Тюлькова Т.Е., Корначёв А.С., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Виданова Т.Н., Хмельёва Е.Ф., Молокова О.М. // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2010. – №1 Том: 87. – с. 25-30.

22. Тюлькова Т.Е. Особенности иммунного ответа детей с гиперергической реакцией на туберкулин / Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Корначев А.С. // Уральский медицинский журнал. – 2010. - №6, - с.

23. Тюлькова Т.Е. Маркеры иммунных дисфункций у пациентов с выражением туберкулиновых проб / Тюлькова Т.Е. // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. - №2(62) Вып.1. –с.42-45.

24. Тюлькова Т.Е. Особенности иммунного ответа у детей с высокой чувствительностью на туберкулин / Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А., Козлов Н.В., Хмелева Е.Ф. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – №4. – с.

Приложения
АЛГОРИТМ ВЫБОРА ГРУПП РИСКА С ИЗМЕНЕННОЙ
ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

Приложение 1 «Рекомендации медицинскому работнику учебного заведения, лечащему врачу лечебно-профилактического учреждения, участковому фтизиатру противотуберкулезного диспансера»

Шифр	Содержание рекомендации
РМР	<p>Причина получения рекомендации: По сравнению с предыдущим результатом туберкулинодиагностики выявлен вираж туб.проб или гиперергическая реакция на туберкулин.</p> <p>Содержание рекомендаций: В течение 15 дней, от момента установления факта измененной туберкулиновой чувствительности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. дать направления всем членам семьи ребенка на контрольное флюорографическое обследование; 2. выдать пациенту направление к лечащему врачу по месту жительства с указанием результатов туберкулинодиагностики и сведений о БЦЖ – вакцинации.
РЛВ-1	<p>Причина получения рекомендации: У пациента с виражем туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин в окружении установлен больной или болевший туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций: В течение 15 дней, от момента обращения пациента в поликлинику:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. проверить результаты флюорографического обследования всего окружения ребенка; 2. провести клиническое обследование (ОАМ, ОАК, ЭКГ), антропометрию и оценить результаты; 3. направить пациента к участковому фтизиатру с указанием результатов проведенного обследования.
РЛВ-2	<p>Причина получения рекомендации: У пациента с виражем туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин в окружении не установлен больной или болевший туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций: В течение 15 дней, от момента получения направления от лечащего врача:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. проверить результаты флюорографического обследования всего окружения ребенка; 2. провести клиническое обследование (ОАМ, ОАК, ЭКГ) и антропометрию и оценить результаты; 3. направить пациента на иммунологический скрининг.

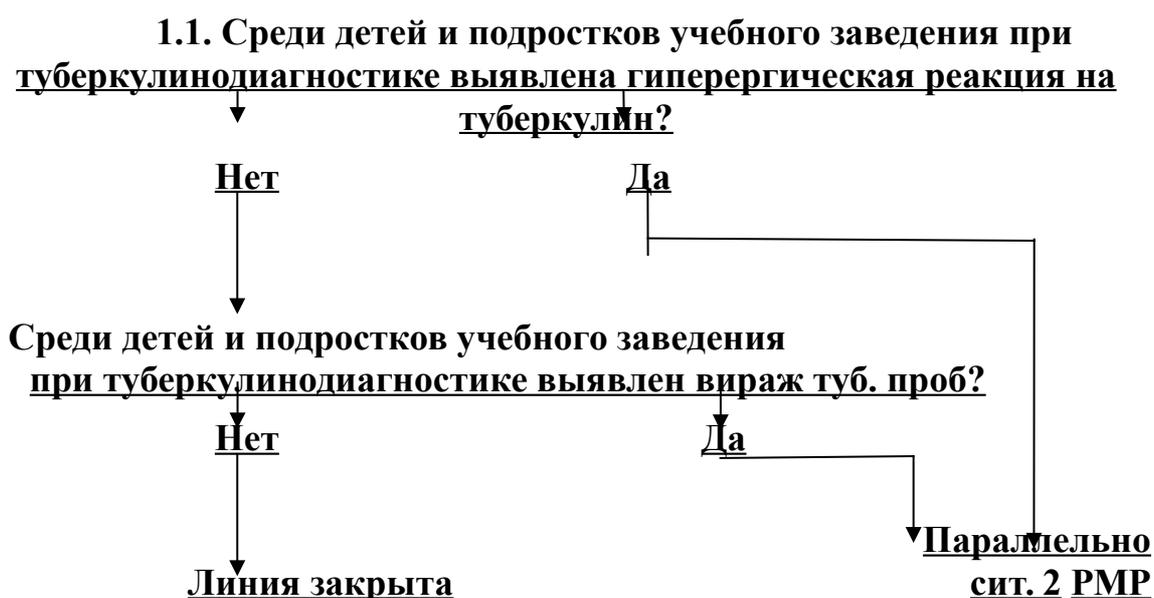
Шифр	Содержание рекомендации
РЛВ-3	<p>Причина получения рекомендации: У пациента с выражены туб.проб и гиперергической реакцией на туберкулин отсутствуют признаки иммунных дисфункций, при которых возможно развитие туберкулезной инфекции и не установлен контакт с больным туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. проводить туберкулинодиагностику 1 раз в год.
РЛВ-4	<p>Причина получения рекомендации: Пациент с наличием выража туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин без установленного факта наличия контакта с больным по данным иммунологического скрининга отнесен в группу больных туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций: в течение 15 дней после получения результатов иммунологического скрининга:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. направить пациента к аллергологу – иммунологу для оценки состояния иммунной системы и проведения иммуномодулирующей терапии; 2. повторить туберкулинодиагностику через 6 мес, при сохранении прежних результатов, либо их увеличении, повторить иммунологический скрининг; 3. направить пациента в местный противотуберкулезный санаторий для проведения общеукрепляющего лечения.
РЛВ-5	<p>Причина получения рекомендации: Пациент с наличием выража туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин без установленного факта наличия контакта с больным по данным иммунологического скрининга повторно отнесен в группу больных туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций: в течение 7 дней от момента получения результатов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. направить пациента к участковому фтизиатру.

Шифр	Содержание рекомендации
РУФ-1	<p>Причина получения рекомендации: у пациента с выражем туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин с наличием установленного контакта имеются показания к проведению СХП.</p> <p>Содержание рекомендаций: в течении 7 дней от момента обращения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. проверить результаты флюорографического обследования всего окружения ребенка; 2. оценить результаты клинического обследования; 3. организовать наблюдение в группе диспансерного учета; 4. назначить СХП в условиях местного противотуберкулезного санатория; 5. направить на иммунологический скрининг.
РУФ-2	<p>Причина получения рекомендации: У пациента с выражем туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин и установленным контактом с больным не обнаружены иммунные дисфункции, при которых существует риск развития туберкулезной инфекции.</p> <p>Содержание рекомендаций:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. продолжить наблюдение в группе диспансерного учета; 2. направить пациента в местный противотуберкулезный санаторий для проведения контролируемой СХП и общеукрепляющего лечения; 3. проведение туберкулинодиагностики 2 раза в год весь период существования очага.
РУФ-3	<p>Причина получения рекомендации: Пациент с наличием выража туб.проб или гиперергической реакцией на туберкулин при наличии факта установленного контакта с больным по данным иммунологического скрининга отнесен в группу больных туберкулезом.</p> <p>Содержание рекомендаций: В течение 3 дней от момента получения направления от лечащего врача:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.направить пациента на обследование органов грудной клетки при помощи компьютерного томографа. 2. назначить превентивную терапию ПТП в условиях местного противотуберкулезного санатория.
РУФ-4	<p>Причина получения рекомендации: у пациента обнаружены рентген – признаки активного туберкулезного процесса.</p> <p>Содержание рекомендаций: в течение 3 дней от момента получения направления:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. представить документы (историю болезни, результаты обследования, рентгенограммы и компьютерной томографии) на ЦВКК для уточнения диагноза и решения вопроса о проведении СХТ.
РУФ-5	<p>Причина получения рекомендации: у пациента отсутствуют рентген-признаки активной туберкулезной инфекции.</p> <p>Содержание рекомендаций:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. продолжить наблюдение в группе диспансерного учета с проведением СХП 2. проводить туберкулинодиагностику 2 раза в год

Приложение 2 «Алгоритм формирования групп риска и выбора рекомендаций для врачей»

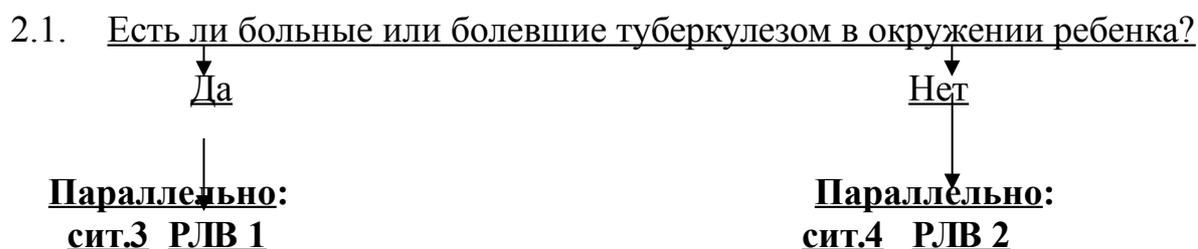
ПРОЦЕСС ВЫБОРА ГРУПП РИСКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ситуация 1. Оценка динамики туберкулиновой чувствительности в учебном заведении.



ПРОЦЕСС ВЫБОРА ГРУПП РИСКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ситуация 2. Выяснение информации врачом поликлиники по месту жительства о наличии больных или болевших туберкулезом в окружении пациента



ПРОЦЕСС ВЫБОРА ГРУПП РИСКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ситуация 3. Определение тактики наблюдения пациента участковым фтизиатром с выражем туберкулиновых проб и гиперергической реакцией на туберкулин

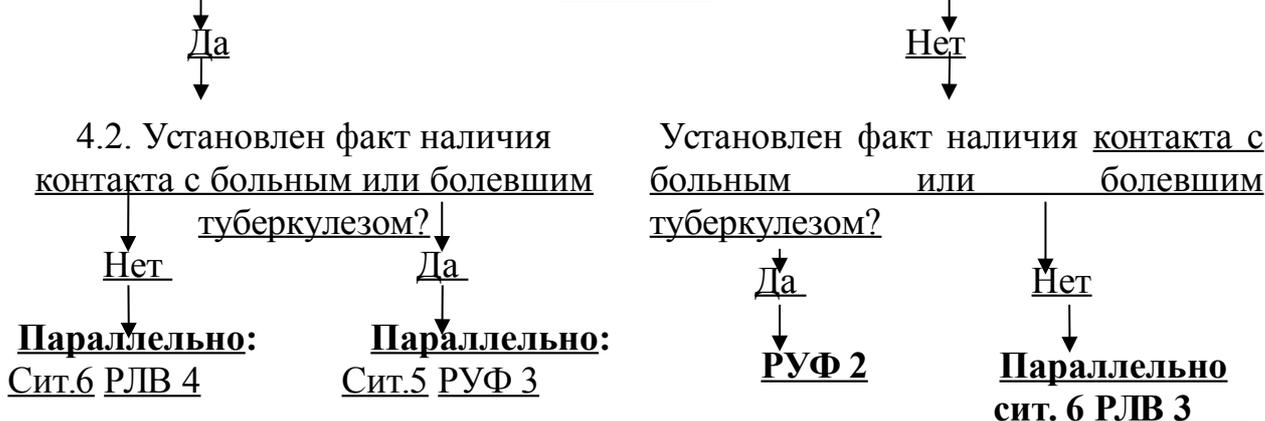
3.1. Имеются ли показания в соответствии с приказом №109 от 21.03.2003 г для проведения СХП?



ПРОЦЕСС ВЫБОРА ГРУПП РИСКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ситуация 4. Оценка иммунологического скрининга специалистом (лечащим врачом, участковым фтизиатром), направившем пациента на обследование

4.1. По данным классифицирующих функций пациент отнесен в группу больных?

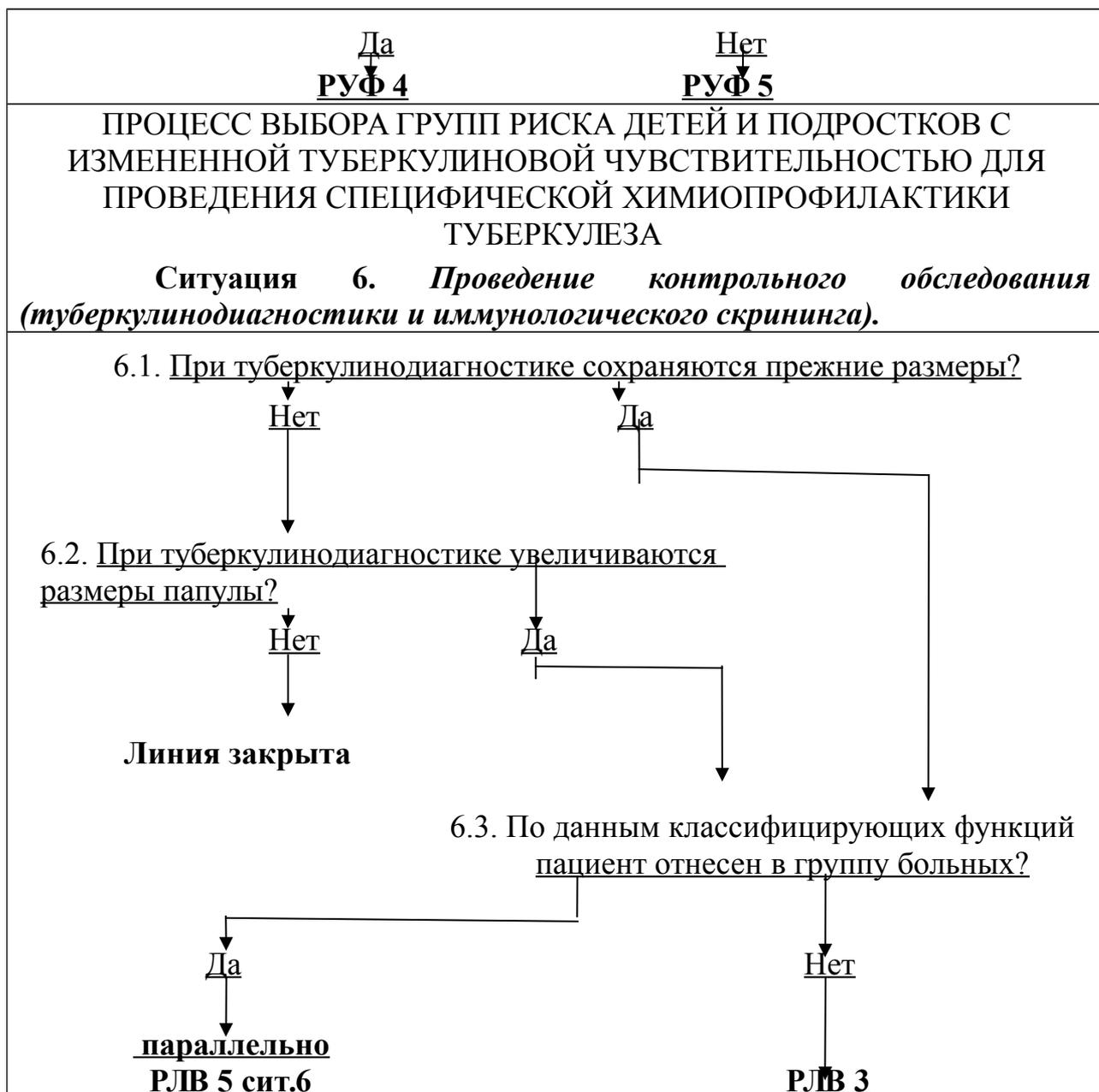


ПРОЦЕСС ВЫБОРА ГРУПП РИСКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИЗМЕНЕННОЙ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ситуация 5. Оценка результатов компьютерной томографии

5.1. По данным КТ выявлены изменения?

↓



СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.

- ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
- КДФ – каноническая дискриминантная функция
- ЛПС – липополисахарид
- МБТ – *Micobacteriae tuberculosis*
- Нф п/я (с/я) – нейтрофилы палочкоядерные (сегментоядерные)
- ПТП – противотуберкулезные препараты
- СЗФ – степень завершенности фагоцитоза
- Ст.св. – степени свободы
- Стд. – стандартное (отклонение, ошибка)
- СХП – специфическая химиопрофилактика
- СХТ – специфическая химиотерапия
- 2 ТЕ ППД-Л – две туберкулиновые единицы туберкулина (Purified Protein Derivate — А. А. Линниковой)
- Туб.пробы – туберкулиновые пробы
- ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- CD – кластер дифференцировки
- Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкин

Leu – лейкоциты

NST – нитросиний тетразолий; NSTсп-спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия