

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

АРОЯН АННА РОБЕРТОВНА

**ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО
ВОЗРАСТА В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ ПАТОМОРФОЗА**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мордык Анна Владимировна

Омск – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Состояние проблемы детского туберкулеза в мире	15
1.2. Состояние проблемы детского туберкулеза в России	24
1.3. Особенности туберкулеза у детей разных возрастных групп	35
1.4. Патоморфоз туберкулеза, фазы, условия и факторы, его определяющие	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
2.1. Дизайн и материалы исследования	42
2.2. Клиническая характеристика групп детей, включенных в исследование	44
2.3 Методы исследования	46
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования	49
ГЛАВА 3. ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (4-11 ЛЕТ) ВО ВРЕМЕННОМ АСПЕКТЕ	50
3.1. Возрастно-половая и социальная характеристика больных туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте	50
3.2. Методы выявления туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте	52
3.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей 4-11 лет во временном аспекте	53
3.4. Локализация и клинические формы туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте	55
3.5. Основные клинические и рентгенологические характеристики туберкулезного процесса у детей 4-11 лет во временном аспекте	59
3.6. Результаты стационарного этапа лечения туберкулеза у детей 4-11 лет во временном аспекте	63
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО (4-6 ЛЕТ) И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (7-11 ЛЕТ) РАЗНЫХ ВРЕМЕННЫХ ПЕРИОДОВ	67
4.1. Туберкулез у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временной перспективе	67
4.1.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте	68
4.1.2. Методы выявления туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте	68
4.1.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте	70

4.1.4. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте	70
4.1.5. Основные клинические формы туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временной перспективе	74
4.1.6. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей дошкольного возраста во временной перспективе	76
4.2. Туберкулез у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	79
4.2.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	79
4.2.2. Методы выявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	80
4.2.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	81
4.2.4. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	81
4.2.5. Основные клинические формы туберкулеза у детей младшего школьного возраста во временном аспекте	84
4.2.6. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте	87
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ДОШКОЛЬНОГО (4-6 ЛЕТ) И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (7-11 ЛЕТ)	91
5.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	91
5.2. Данные сопутствующей патологии у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	92
5.3. Методы выявления туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	93
5.4. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	94
5.5. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	95
5.6. Основные клинические формы туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	98
5.7. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	101

5.8. Сравнение результатов стационарного курса лечения туберкулеза у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)	105
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ	108
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Туберкулез остается весьма актуальной проблемой, все усилия Всемирной организации здравоохранения и государств, присоединившихся к стратегии ВОЗ, направлены на ликвидацию заболевания к 2035 г. [1, 6, 7, 41, 60, 70, 120]. В последние годы сохраняется стойкая тенденция к снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, на общем благоприятном фоне снижаются показатели детской и подростковой заболеваемости [2, 4, 8, 144, 150]. На первый план вышли вопросы МЛУ- и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, сохранение резервуара туберкулезной инфекции продолжает способствовать появлению новых случаев заболевания детей и подростков [3, 67, 93, 122, 127, 137, 143].

Для туберкулезной инфекции значимыми являются дошкольный и начальный школьный возраст. Исследователи, детские фтизиатры отмечают наибольший процент инфицированных МБТ и заболевших туберкулезом детей именно в этих возрастных группах, что связано с расширением контактов у детей этого возраста [11].

Учение о патоморфозе является фундаментальным не только во фтизиатрии, но и в общей патологии [71, 141, 142, 152]. С конца 80-х годов XX столетия туберкулез претерпел выраженный патоморфоз, проявившийся ухудшением эпидемической ситуации, утяжелением структуры клинических форм впервые выявленного туберкулезного процесса, изменением его характера в виде преобладания распространенных поражений, высокой частоты деструкции легочной ткани и бактериовыделения [119, 139]. Изучение патоморфоза заболевания представляется весьма актуальным, полученные в ходе подобных исследований данные могут быть востребованы в современных стратегиях профилактики туберкулеза [107, 113]. Недостаточно внимание в доступных литературных источниках уделяется анализу структуры форм туберкулеза у детей, наличию и характеристике генерализованных форм среди заболевших, в том числе в условиях стойких положительных тенденций в развитии

эпидемиологической ситуации [9, 13, 25, 39, 83, 105].

Существует множество неблагоприятных факторов, приводящих к заболеваемости туберкулезом [26, 49, 84, 91]. Степень негативного воздействия каждого из этих факторов различна в отдельных регионах и динамично меняется с течением времени [10, 121, 124, 151]. Данное обстоятельство делает актуальным анализ заболеваемости туберкулезом с выделением факторов риска, характерных для конкретного региона в определенный отрезок времени.

Своевременное выявление начальных проявлений туберкулеза и улучшение качества профилактических мероприятий остается приоритетной задачей, что обуславливает актуальность изучения эпидемиологических, диагностических и клинико-рентгенологических особенностей, вариантов течения и исходов туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста на современном этапе.

Степень разработанности темы. Имеются работы по изучению факторов риска развития инфицирования МБТ и туберкулеза у детей, основное внимание уделяется при этом контакту с больными туберкулезом и социальным факторам [97, 98, 101, 131], в части работ значимая роль отводится медицинским факторам риска, таким как наличие разнообразной сопутствующей патологии, отсутствие противотуберкулезной вакцинации [100, 102, 103, 106]. Рядом авторов подчеркивается роль возраста в развитии инфицирования МБТ и заболевания туберкулезом, с выделением группы детей дошкольного и младшего школьного возраста как наиболее уязвимой по причине расширения возможностей общения и передвижения, поступления в детские коллективы [27, 30, 146, 147]. Имеются сведения об изменении структуры клинических форм туберкулеза у детей Саратовской области на протяжении продолжительного периода наблюдения, при этом на фоне уменьшения количества заболевших детей не отмечено улучшения структуры клинических форм заболевания [10, 86]. В целом, недостаточно сведений по патоморфозу, эпидемиологическим, диагностическим, клиническим, особенностям туберкулеза у детей 4-11 лет, необходимым для совершенствования профилактических мероприятий у данной возрастной категории.

Цель исследования. Совершенствование профилактических мероприятий путем изучения эпидемиологических, диагностических и клинических особенностей туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста в Омской области в условиях патоморфоза заболевания.

Задачи исследования:

1. Выделить эпидемиологические, диагностические и клинические особенности туберкулеза с оценкой результатов лечения у детей 4-11 лет в течение 20-летнего периода наблюдения при сравнении пятилетних периодов с 2001 по 2020 год в Омской области.

2. Оценить тенденции патоморфоза заболевания у детей двух периодов детства, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного (7-11 лет) возраста при сравнении двух десятилетних периодов (2001-2010 гг и 2011-2020 гг), отражающих особенности эпидемического процесса туберкулеза и внедрение новых диагностических технологий (АТР, МСКТ ОГК) в деятельность противотуберкулезных учреждений.

3. Выделить различия эпидемиологических, диагностических и клинорентгенологических особенностей туберкулеза у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) в Омской области.

4. Установить основные факторы риска развития туберкулеза у детей двух периодов детства, дошкольного и младшего школьного.

5. Разработать алгоритм профилактики туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста, направленных к фтизиатру, и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

Впервые выделены временные особенности туберкулеза и оценена структура его форм у детей от 4-х до 11-ти лет за 20 - летний временной период в Омской области. Впервые установлены разнонаправленные, как положительные (уменьшение количества заболевших детей в последний 5-летний отрезок времени, малосимптомное течение туберкулеза с наименьшим количеством клинических проявлений в период с 2011 по 2016 г., единичные случаи его

осложнений с увеличением их выявления в динамике до 9%, преимущественное, в половине случаев, выявление заболевания с помощью массовой иммунодиагностики), так и отрицательные (увеличение доли первичного туберкулезного комплекса, двусторонних процессов при туберкулезе внутригрудных лимфоузлов, рост случаев заболевания из очагов туберкулезной инфекции с неэффективностью профилактических мероприятий) тенденции патоморфоза специфического процесса у детей 4-11 лет. Впервые установлена однотипность тенденций патоморфоза у детей разных периодов детства, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного (7-11 лет).

Выявлены эпидемиологические, диагностические и клинические особенности туберкулеза у детей 4-11 лет с выделением различий по периодам детства. Эпидемиологически неблагоприятным следует считать выявление значительной доли детей 4-11 лет при обследовании по контакту, частый контакт с бактериовыделителями с наличием лекарственной устойчивости возбудителя. При этом, установлена преимущественно благоприятная структура клинических форм туберкулеза, с малосимптомным течением. Показано, что туберкулез у детей 4-11 лет развивается при относительно сохранном иммунитете, о чем свидетельствует преимущественно нормергическая чувствительность к туберкулину при отсутствии отрицательной анергии, сопровождающаяся частым появлением гиперсенсibilизации к белкам, входящим в состав аллергена туберкулезного рекомбинантного.

Отличия по периодам детства заключались в более частом выявлении туберкулеза при обследовании групп риска и по обращению, большем количестве случаев ПТК, с фазой распада, доли внелегочных форм, туберкулеза мочевой системы у младших школьников, большей частотой развития параспецифических реакций, поражения нескольких групп лимфоузлов при ТВЛУ, более благоприятными исходами у дошкольников.

Получены дополнительные доказательства увеличения значимости и частоты установленного контакта с источниками инфекции на протяжении 20-летнего периода наблюдения, неэффективности профилактических мероприятий

при наблюдении по IV группе диспансерного учета, связанных с отсутствием контролируемости превентивной химиотерапии, принадлежности детей к семьям социального риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявление эпидемиологических, социальных, клинико-рентгенологических характеристик, исходов туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста позволит улучшить качество противотуберкулёзных мероприятий у данной категории пациентов.

Обоснованы совершенствование и дифференцированный подход к мероприятиям по профилактике туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет с учётом социального риска семьи, оптимизации мероприятий в очаге с изоляцией источника инфекции, проведением контролируемой противотуберкулезной химиотерапии.

Результаты исследования внедрены в работу Центра оказания специализированной лечебно-диагностической помощи детскому населению БУЗОО КПТД. Полученные новые знания о структуре форм туберкулеза у детей 4-11 лет, его эпидемиологических, диагностических, клинических особенностях, факторах риска развития внедрены в учебный процесс на кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ в преподавании разделов «Выявление и диагностика туберкулеза. Иммунодиагностика», «Профилактика туберкулеза», «Очаг туберкулезной инфекции», «Первичные формы туберкулеза».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой наблюдательное когортное ретроспективное прикладное научное исследование, решающее задачу анализа стационарного этапа лечения у детей дошкольного и младшего школьного возраста с впервые выявленным туберкулезом. Объект исследования: больные с впервые выявленным туберкулезом в возрасте 4-6 и 7-11 лет. Предмет исследования: медико-биологические, организационные, эпидемиологические, социальные, клинико-рентгенологические, патогенетические факторы,

оказывающие влияние на течение и исход туберкулеза. Включено 733 ребенка в возрасте 4-11 лет, болевших туберкулезом, проживающих на территории Омской области в период с 2001 по 2020 год.

Оценивалась структура клинических форм туберкулеза и основные данные эпидемиологического анамнеза, социального статуса, методов выявления, клинико-рентгенологических характеристик, исходов лечения заболевания на первом этапе в общей когорте в зависимости от пятилетнего цикла развития заболевания, на втором этапе - в двух когортах детей, соответствующих двум выбранным периодам детства, в два десятилетних периода, на третьем этапе - в зависимости от принадлежности к дошкольному (4-6 лет, 357 пациентов) и младшему школьному (7-11 лет, 376 случаев) возрасту. Для оценки эффективности разработанных алгоритмов профилактических мероприятий на 4-м этапе в исследование включен 151 ребенок 4-6 лет и 244 детей 7-11 лет, с установленным контактом с больными туберкулезом. Статистический расчет полученного материала проводили с помощью прикладных программ - Microsoft Excel, Statistica 6.0 (русифицированная версия). Для сравнения качественных (категориальных) переменных в группах употребляли критерий χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2x2 (результаты представлены в виде: χ^2 – значение критерия, p – уровень значимости).

Положения, выносимые на защиту

1. Тенденции патоморфоза туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста в Омской области за 20-летний период наблюдения заключались в изменении структуры форм туберкулеза органов дыхания, увеличении доли первичного туберкулезного комплекса за счет снижения частоты туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с 2016 года, числа двусторонних процессов с поражением нескольких групп лимфатических узлов при ТВЛУ с 2011 года, отсутствии выраженных клинических проявлений с регистрацией их наименьшей частоты в период с 2011 по 2016 год. Сравнение

двух десятилетних периодов, отличающихся диагностическими возможностями, позволило отнести часть выявленных тенденций в ложный патоморфоз, и выделить отличия в патоморфозе туберкулеза у детей разных периодов детства, которые являлись незначительными и заключались в большем количестве процессов с поражением легочной ткани у младших школьников, двусторонним поражением с вовлечением нескольких групп лимфоузлов у дошкольников.

2. Эпидемиологические и диагностические особенности туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста не различались и заключались в частом наличии контакта с источником инфекции, бактериовыделителем, с лекарственной устойчивостью возбудителя, в выявлении заболевания с помощью иммунодиагностики и по контакту, с неэффективностью профилактических мероприятий при наблюдении в IV группе ДУ. Клиническими особенностями туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста являлись преобладание ТОД в виде ТВЛУ у дошкольников и ПТК у младших школьников, протекающего малосимптомно или бессимптомно, с малым количеством осложнений, при этом у младших школьников доля ТОД меньше за счет более частого диагностирования изолированного внелегочного туберкулеза.

3. Факторами риска развития туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста являются проживание в условиях контакта с больными туберкулезом, низкий социальный статус семей, отсутствие настороженности по туберкулезу у родителей в социально благополучных семьях. Разработанный с учетом выделенных факторов риска алгоритм профилактики туберкулеза у дошкольников и младших школьников показал его высокую эффективность в условиях региона.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается анализом медицинской документации у 733 пациентов детского возраста, больных туберкулезом, использованием необходимых методов диагностики, лечения, соответствующих поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа. Достоверность полученных в результате исследования

данных о факторах риска развития туберкулеза, эффективность разработанного алгоритма подтверждается оценкой его эффективности у 395 детей от 4 до 11 лет из установленного контакта с больными туберкулезом.

Основные положения диссертации представлены на научно-практических форумах в виде устных и стендовых докладов и одобрены: на Межрегиональной конференции молодых ученых, посвященный Дню Российской науки (Новосибирск 2016, 2017, 2018, 2022), на Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2016, 2018, 2022), на 2-м, 3-м, 4-м межвузовских научных сессиях молодых ученых и студентов ОмГМУ (Омск, 2016, 2017, 2018), на 2-м, 5-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (Москва, 2017), на научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти основателя Сибирской школы фтизиатров, члена-корреспондента РАМН И.Г. Урсова: «Туберкулёз: инновационные решения - от идеи до практики» (Новосибирск, 2017), на межрегиональном 5-м Съезде врачей общей практики/семейных врачей Сибирского федерального округа (Омск, 2022), XII Съезде фтизиатров России (Грозный, 2023), на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Нижний Новгород, 2023), на Юбилейной всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Фтизиатрия в XXI веке: взгляд в будущее», посвященной 80-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза (Новосибирск, 2023), на Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные исследования и инновационные технологии во фтизиатрии» (Самара, 2023).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки) и направлениям исследования:

- пункт 1. Общие вопросы фтизиатрии,
- пункт 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения,
- пункт 9. Организация и совершенствование противоэпидемических мероприятий,
- пункт 10. Профилактика распространения туберкулезной инфекции индивидуальная и популяционная (специфическая и неспецифическая),
- пункт 14. Лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты полученных данных используются в практике ведущих противотуберкулезных учреждений Омской области Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области (БУЗОО) «Клинический противотуберкулезный диспансер» и БУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница».

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в выборе темы исследования, формулировке цели и задач исследования. Автором изучены научные публикации по теме исследования, осуществлен сбор первичной документации, проведен отбор материала для исследования, сформирована электронная база данных, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные, подготовлены материалы для публикации и внедрения результатов в практику, учебный процесс.

Автор выражает глубокую благодарность за содействие в подготовке данной работы главному врачу БУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница» Цыганковой Елена Анатольевне и коллективу учреждения.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Номер государственной регистрации АААА – А19 – 119012190018-7 от 21.01.2019 г.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования опубликованы в 15 работах, из них 8 статей в журналах, включенных в перечень ВАК для публикаций основных материалов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 155 страницах текста, содержит 47 таблиц и 3 рисунка. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, группах исследования, 6 глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 215 источников, из которых 153 отечественных авторов и 62 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Состояние проблемы детского туберкулеза в мире

Туберкулез – заболевание с хроническим течением, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. Борьба с ним и контроль за его распространением остаются одной из важнейших задач мирового сообщества в целом, что оказывает влияние на основные направления развития глобального общественного здравоохранения. Туберкулез продолжает оставаться одной из основных причин заболеваемости и смертности у детей по всему миру. По оценкам, в 2019 г. во всем мире было зарегистрировано 10 миллионов новых случаев туберкулеза, из которых 12% пришлось на детей в возрасте 0–14 лет [213]. Во всем мире туберкулез у детей имеет ограниченный интерес в государственных программах борьбы из-за небольшого количества установленных диагнозов и отсутствия бактериовыделения, из-за которого считается, что дети менее заразны [211]. Число детей с туберкулезом зачастую является неточными из-за трудностей с диагностикой как легочных, так и внелегочных форм [90, 204].

Организация Объединенных Наций и Всемирная организация здравоохранения в рамках стратегии «положить конец туберкулезу», рассчитанной на период 2016-2035 гг., видят общей целью покончить с глобальной эпидемией туберкулеза [174, 209]. Одними из конкретных задач, поставленных в этой стратегии, являются снижение смертности от туберкулеза на 90% и уменьшение на 80% заболеваемости туберкулезом к 2030 году по сравнению с 2015 [210]. Для достижения целей, изложенных в Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза, биомедицинские инновации, такие как диагностика по месту оказания медицинской помощи и новые методы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), должны внедряться наряду с экономическими, социальными и экологическими вмешательствами [198]. Информационно-коммуникационные технологии открывают возможности

для инновационных подходов к поддержке усилий по борьбе с ТБ в уходе за пациентами, эпиднадзоре, управлении программами и электронном обучении. Эффективное широкомасштабное применение цифровых медицинских продуктов и их дальнейшее развитие требуют участия больных туберкулезом и лиц, осуществляющих уход за ними [196].

Ускорение оказания противотуберкулезных услуг в 2020 г. было невозможно в большинстве стран из-за пандемии COVID-19. Приказы оставаться дома, ограничения на передвижение и приоритизация мероприятий по смягчению последствий COVID-19 повлияли на противотуберкулезные службы из-за ограниченного предоставления услуг, отвлечения человеческих ресурсов и нарушения цепочек поставок лекарственных средств [194]. Вероятно, это привело к сокращению своевременной диагностики и лечения новых случаев туберкулеза. Индия, Индонезия, Филиппины и Южная Африка сообщили о ежемесячном снижении числа зарегистрированных случаев ТБ примерно до 50% от общего числа за январь 2020 г. в течение первых 6 месяцев 2020 г. - страны заболеваемости [215]. В 2021 пандемия COVID-19 продолжилась году и оказала долгосрочное влияние на национальные программы борьбы с туберкулезом, а также на глобальную заболеваемость и распространенность туберкулеза.

Оценка глобального бремени туберкулеза у детей является сложной задачей из-за трудностей в распознавании и подтверждении заболевания. Кроме того, сложности в проведении стандартного диагностического подтверждения диагноза, а нередко, и возникновение внелегочных локализаций процесса не позволяют в полной мере определить ситуацию, характеризующую детский туберкулез [58, 59, 60, 192]. Так, в мире среди заболевших специфическим процессом на долю детей приходится 11% заболевших. Среди смертей среди ВИЧ-отрицательных людей на детей (в возрасте до 15 лет) пришлось 16 %, из смертей от туберкулеза среди ВИЧ-позитивных людей дети составили 9,8%. Показатель успешности лечения детей с ВИЧ-инфекцией (в возрасте 0–14 лет) в 2019 г. составил 88%. Происходящее снижение числа людей, зачисленных на лечение, означает, что глобальные цели, поставленные на совещании высокого

уровня ООН, могут быть недостижимыми. Если говорить конкретно о детях, общее число детей составило 12 219, что составляет лишь 11% от 5-летнего целевого показателя в 115 000 человек (в 24 млн на период 2018–2022 гг.) [214].

В мировом масштабе структура туберкулеза у детей представлена легочными и внелегочными формами соответственно 60-80% и 20-30% от общего количества случаев, гендерных различий не наблюдается, мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой [111, 211]. Приблизительно 50% случаев детского туберкулеза приходится на долю детей младше 5 лет. Дети от 5 до 14 лет имеют самые низкие показатели заболеваемости туберкулезом [205]. Перинатальный туберкулез, в число которого входят врожденный и неонатальный, является опасным для жизни состоянием с высокой летальностью до 50% случаев. Врожденный туберкулез редок и связан с туберкулезным эндометритом или распространенным хроническим процессом у матери. Неонатальный туберкулез относится к более распространенному явлению, и, по сути, связан с попаданием микобактерий из мокроты матери в респираторный отдел дыхательных путей младенца [149, 176].

Не всегда можно быть уверенным в типе инфекции у конкретного новорожденного; только четкие признаки первичного комплекса в печени позволяют установить определенный диагноз врожденного туберкулеза. Однако наличие ранних форм туберкулеза (например, плеврального, милиарного или менингеального) у матери во время беременности или в послеродовом периоде также является веским доказательством истинного врожденного туберкулеза у младенца [37, 38, 51, 180].

Почти все случаи туберкулеза у детей возникают в результате реализации воздушно-капельного пути заражения и непосредственно связаны с интенсивностью и длительностью воздействия, вирулентностью штамма микобактерий, ВИЧ-инфекцией, клинической картиной и степенью бактериовыделения, длительностью кашля у источника, влиянием табачного дыма [46, 50, 54, 169]. Со стороны ребенка немаловажную роль имеют размер семьи, состояние питания, вакцинация, а также величина ответа на туберкулин

специфический тест (реакция на пробу Манту). В последнее время была продемонстрирована возможность того, что короткий случайный контакт с больным взрослым в течение 15-20 минут является достаточным для возникновения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и болезни у ребенка [12, 56, 81]. Связанные с возрастом неадекватный или несформированный иммунный ответ может привести к прогрессированию заболевания легких и возможному распространению на внелегочные участки [88, 130, 166]. У маленьких детей туберкулез часто быстро развивается от ЛТИ до болезни, и наиболее распространены его тяжелые формы, такие как милиарный туберкулез и менингит, возникающий примерно в 50% случаев [128]. Среди детей в возрасте до 1 года примерно у 30-40% детей наблюдается переход от первичной инфекции до активной болезни. Для детей в возрасте от 1 до 5 лет этот риск составляет около 24%. Риск прогрессирования снижается медленно через 5 лет и снова увеличивается примерно к 10 годам, что демонстрирует бимодальный характер патологии.

Основное медицинское вмешательство, доступное для снижения риска прогрессирования туберкулезной инфекции в активную форму, — это профилактическое лечение туберкулеза, - обеспечивает защиту, особенно от тяжелых форм туберкулеза у детей. Во всем мире ЛТИ определяется положительной оценкой либо иммунного анализа, либо кожного теста с туберкулином (TST), либо анализа на высвобождение интерферона- γ (IGRA), которые основаны на распознавании антигенов микобактерий у здорового человека без симптомов активности процесса и отсутствии изменений на рентгеновских снимках. Кожный тест с туберкулином из-за присутствия в своем составе антигенов большого спектра микобактерий, в том числе и вакцинного штамма БЦЖ, менее специфичен для идентификации скрытого туберкулеза у тех, кто вакцинирован БЦЖ. IGRA, включая QuantiFERON TB Plus (QFT-Plus, Qiagen, Hilden, Germany) и T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK), представляют собой исследования крови, измеряющие продукцию IFN- γ in vitro на определенный антиген возбудителя туберкулеза несходный с БЦЖ [47, 156, 157,

170]. На основании имеющихся результатов IGRA может быть менее чувствительным у детей младшего возраста. Несмотря на растущие доказательства потенциальной полезности IGRA, клинические рекомендации советуют использовать пробу с туберкулином у детей младше 5 лет [136, 171].

Становится крайне важным для снижения заболеваемости туберкулезом в детском возрасте тщательный поиск среди окружения детей в возрасте младше 5 лет лиц, заболевших туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а также у детей, получающих лечение по поводу ЛТИ. Кроме того, в группе детей с ЛТИ важно определить случаи с наибольшим риском прогрессирования до активного туберкулеза. Это станет важным шагом на пути борьбы с туберкулезом [45, 76], в связи с чем возникает необходимость срочного улучшения диагностических инструментов.

Мировое медицинское сообщество на практике столкнулось с тем, что детский туберкулез трудно диагностировать, что связано с тремя факторами: во-первых, верификация диагноза сложна из-за трудностей в сборе клинического материала, а также низких показателей выделения микробиологической культуры, во-вторых, в отличие от взрослых признаки и симптомы заболевания у детей неспецифичны, отсутствуют достоверные результаты рентгенологического обследования. Наконец, в отдаленных и сельских районах мира многие дети не получают медицинских услуг должного качества.

Поскольку во многих случаях детского туберкулеза невозможно добиться бактериологического подтверждения, диагноз чаще предполагается, чем верифицируется [132, 204]. Именно использование разработанного диагностического алгоритма может привести к клиническому диагнозу, а исключение других заболеваний из дифференциального ряда и наблюдение положительного терапевтического ответа увеличивают вероятность наличия туберкулеза. Применяемый диагностический подход состоит из:

- 1) выявления результатов, предполагающих заболевание;
- 2) поиска результатов, подтверждающих этиологию заболевания;
- 3) скрининга факторов риска развития болезни;

4) последующей оценки для верификации или исключения туберкулеза.

В силу того, что основные симптомы и признаки хронической патологии имеют различные по времени проявления, одними из наиболее полезных диагностических методов выявления легочных форм туберкулеза являются снимки органов грудной клетки, включая рентгенографию и компьютерную томографию. Разнообразие рентгенологических изменений у детей приводит к тому, что отмечается низкая специфичность в подтверждении диагноза [133, 202].

Компьютерная томография находит признаки, свидетельствующие о внутригрудном туберкулезе у ребенка, в том числе с осложненным эндобронхиальным поражением, бронхоэктазами или полостями, которые малозаметны при простой рентгенографии.

В силу наибольшей распространенности легочной формы детского туберкулеза бронхоскопия традиционно используется у лиц с подозрением заболевания для сбора образцов бронхоальвеолярного лаважа и проведения посева культуры микобактерий, а также удаление обструкции дыхательных путей. Дополнительно бронхоскопия может быть полезна и в лечении случаев с поражением трахеобронхиального дерева [190], о котором сообщается у 41-63% детей с легочной формой туберкулеза.

К методам верификации диагноза относят микроскопию мазка, посев и тест амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР). Обнаружение культуры микобактерий является золотым стандартным тестом в постановке диагноза туберкулез. Из-за того, что дети плохо откашливают мокроту, информативность образцов, взятых на исследование, остается крайне низкой [182, 184]. Так кислотоустойчивые микобактерии обнаруживаются при микроскопии менее чем в 15% случаев, а рост культуры в посевах находят у менее 30% детей [187]. Стоит отметить, что в ряде проспективных исследований у детей с вероятным клиническим диагнозом туберкулеза легких в образцах мокроты культура дала рост в 10-20% случаев. В исследованиях, сообщающих о более высоких показателях (>30%) подтверждения культуры и часто относившихся к ретроспективным, включали только либо детей,

имевших госпитализацию из-за более тяжелого заболевания, а значит лучше собирались образцы, либо случаи диагностики после пассивного выявления.

Недавно вошедший в мировую практику анализ GeneXpertMTB / RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) – это тест амплификации нуклеиновых кислот, который обнаруживает ДНК микобактерий туберкулеза и сопутствующую резистентность к рифампицину [183]. Анализ GeneXpert MTB RIF требует меньше времени на обучение и материалов для выполнения и интерпретации, чем другие коммерческие доступные молекулярные анализы, кроме того, выдает результат примерно за 2 часа, что способствовало его широкомасштабному внедрению в условиях высокого бремени туберкулеза [182, 207]. GeneXpert имеет чувствительность примерно 66% по сравнению с культуральными методами у педиатрического профиля фтизиатрических больных, повторный забор материала дает дополнительный прирост чувствительности. Более того, согласно проведенным исследованиям, обязательное обследование методом GeneXpert MTB/Rif позволяет снизить частоту тяжелых поздних форм туберкулеза легких и адаптировать лечение в зависимости от лекарственной устойчивости к рифампицину.

Для получения образцов мокроты в мире используются полуинвазивные методы, такие как желудочная аспирация и лаваж, или индукция мокроты. Используемый тест на струну, в котором проглатывается желатиновая капсула, содержащая нейлоновую нить, и затем извлекается спустя 2 часа для выделения культуры микобактерий, может стать альтернативным методом получения образцов возбудителя. В случаях внелегочного туберкулеза для идентификации возбудителя часто собираются специфические образцы, такие как спинномозговая жидкость, аспираты лимфатических узлов, моча, менструальная кровь, гнойное отделяемое. Обнаружение микобактерий в крови имеют более низкую точность у детей по сравнению со взрослыми [161]. Гистологический метод верификации диагноза используется, но точность его остается у детей низкой.

Медицинская общественность всего мира находится в поисках новых подходов к диагностике педиатрического туберкулеза, с этой целью ведутся

исследования с использованием неспецифических образцов, таких как анализы на основе крови с выделением маркеров активации Т-клеток, отвечающих за иммунный ответ хозяина, и исследования на основе транскрипции, которые обещают внедрять в качестве диагностических и прогностических маркеров [153, 154, 158]. Другие биомаркеры, показавшие себя перспективными в обследовании взрослых, такие как антитела к лимфоцитам, презентующим антиген, и анализ выделяющейся с мочой липоарабиномазы или IP-10, не показали достоверных результатов в популяции детей. Моча относится к интересному диагностическому материалу, особенно для детей, потому что она легко доступна и безопасна для медицинского персонала, что обеспечило бы исключительное преимущество в качестве диагностического теста с точки зрения дальнейших работ в этой области.

Существует ряд проблем в оценке бремени туберкулеза у детей, так в большинстве стран в основном используется количество заболевших в качестве индикаторного показателя [173], однако в мире мало работ посвященным результатам лечения среди детей с туберкулезом. По данным авторов во многих странах не все дети проходили лечение в рамках национальных программ борьбы с туберкулезом [179], так некоторые из них были просто пропущены, а в других странах лечение назначалось только в подтвержденных случаях заболевания. Кроме того, педиатрический туберкулез трудно диагностировать, и многие дети с патологией не получают соответствующего лечения в начале заболевания [178]. В то же время сама терапия туберкулеза у детей является сложной задачей, из-за токсичности и отсутствия педиатрических форм лекарственных препаратов сложно добиться приверженности. Неоспоримым плюсом перед проведением длительного курса антибиотиков у ребенка является отсутствие, как правило, лечения и случая заболевания в анамнезе, а также развития вторичной резистентности.

Эмпирическое лечение начинается как можно раньше, особенно у детей в возрасте до 4 лет, учитывая риск распространения болезни. Выбор подходящих лекарственных препаратов требует результаты посева и основывается на тесте чувствительности к лекарственным средствам у источника инфекции [78, 181],

что важно в эпоху лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2016 году выявлено 600 тысяч новых случаев туберкулеза, имевшего устойчивостью к рифампицину, наиболее эффективному препарату первой линии, из которых 490 тысяч имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Почти половина (47%) заболевших проживали на территории Индии, Китая и Российской Федерации [181].

В случаях лечения специфического процесса у детей в возрасте до 6 лет без диагностического подтверждения применимы следующие критерии: отягощенный эпидемиологический анамнез, рентгенологические изменения, клиника и положительная реакция на иммунологические тесты. К факторам, связанным с отягощенным эпидемиологическим анамнезом, относят источник заражения туберкулезом, иммунодефицит и проживание на территории страны с высокой распространенностью туберкулеза. Рентгенологические критерии включают отклонения при рентгенографии грудной клетки и обнаруженные при проведении компьютерной томографии. Наиболее актуальными клиническими проявлениями были длительная лихорадка и респираторные симптомы [215].

Лечение туберкулеза требует включение в терапию нескольких препаратов, которые даются в течение нескольких месяцев. Участие ребенка и его родителей имеет решающее значение, оно начинается с объяснения цели терапии, обоснования выбранных препаратов, профилактики побочных эффектов, информировании о возможности формирования нежелательных результатов, включая смерть, рецидив. Выбранная тактика значительно повышает число излеченных пациентов и пациентов, завершивших лечение полностью. В процессе лечения тщательному контролю подлежит чувствительность к медикаментам, не смотря на хорошие прибавки в весе и росте ребенка, улучшение и исчезновение клинических и рентгенологических симптомов [208]. В свою очередь производство и использование препаратов, соответствующих возрасту форм и дозировок, имеют определяющее значение для устранения барьеров на пути исцеления [208].

1.2. Состояние проблемы детского туберкулеза в России

Заболеваемость туберкулезом у детей является индикатором эпидемической ситуации и считается важным прогностическим показателем, отражающим сдвиги в эпидемической обстановке [36, 134]. Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России развивается благоприятными тенденциями: снижение показателей заболеваемости среди всех возрастных групп населения. Стабилизация показателей заболеваемости и смертности от этой инфекции обосновывает пересмотр вопросов профилактики и раннего выявления туберкулеза в детском возрасте [1].

В целом в Российской Федерации с 1992 по 2001 г. показатель заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет вырос в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет показатель заболеваемости практически перестал меняться и снизился в 2008 г. до 15,3 на 100 тыс. населения, а затем до 14,7 в 2009 г. [2]. За период 2009-2011 гг. было отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом до 16,4 на 100 тыс. детей в 2012 г. (3 688 впервые выявленных детей 0—14 лет) [1]. Однако в 2013 г. этот показатель стал вновь снижаться до 14,5 на 100 тыс. детей [148], и наметившаяся тенденция сохраняется до 2016 г.: заболеваемость активным туберкулезом среди мальчиков 0-14 лет 11,0 на 100 тыс. детей (1426 впервые выявленных мальчиков 0-14 лет) и 11,7 на 100 тыс. детей среди девочек данной возрастной группы (1439 впервые выявленных девочек 0-14 лет). Среди впервые заболевших туберкулезом детей от рождения до 14 лет в 2015 году выявлено 3052 человека (12,4 на 100 тыс. населения), в 2019 году выявлялось 2006 человек (7,7 на 100 тыс. населения). Дети 15-17 лет выделяются в отдельную группу. Впервые выявлены 1070 больных туберкулезом в данной возрастной группе в 2015 году (26,8 на 100 тыс. населения), 717 человек (16,8 на 100 тыс. населения) в 2019 году. Таким образом, происходит снижение заболеваемости туберкулезом среди молодых людей в возрастной группе 15-17 лет [27, 87]. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет уменьшился

на 7,2% (2018 г. – 8,3; 2019 г. – 7,7 на 100 000 детей), а с 2012 г., когда отмечался максимальный показатель (16,4 на 100 000 детей), – на 53,0% (в 2012 г. заболело туберкулезом 3 688 детей в возрасте 0-14 лет). Среди детей 0-14 лет (2019 г.) преобладают лица в возрасте 7-14 лет (48,0%) и 3-6 лет (37,2%); дети раннего возраста (0-2 года) составили 14,8%. Заболеваемость детей в возрасте до 1 года – 4,0 (2018 г. – 4,9); 1-2 года – 6,9 (2018 г. – 7,6); 3-4 года – 11,9 (2018 г. – 13,5); 5-6 лет – 7,5 (2018 г. – 8,6); 7- 14 лет – 7,3 (2018 г. – 7,3) на 100 000 детей соответствующего возраста. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 15-17 лет также уменьшился в 2019 г. по сравнению с 2018 г. на 8,8% (с 18,1 до 16,5 на 100 000 детей), а с 2006 г., когда отмечался максимальный показатель (39,0 на 100 000 детей), – на 57,7%. Снижение показателя общей заболеваемости туберкулезом происходит на фоне улучшения организации профилактических осмотров на туберкулез и снижения доли запущенных форм туберкулеза среди впервые выявленных пациентов [31, 63].

Смертность детского населения от туберкулеза, благодаря существующим методам защиты детей от этой болезни, отмечается в единичных случаях [36]. По данным О.Б. Нечаевой, показатель «смертности от туберкулеза» сократился: с 2005 по 2019 г. среди детей 0-14 лет с 0,17 до 0,02 на 100 000 детей (в 8,5 раза), в возрасте 15-17 лет – с 0,22 до 0,07 на 100 000 детей (в 3,1 раза).

С 2012 по 2019 гг. выявлено значительное снижение, как регистрируемой заболеваемости туберкулезом среди детского населения, так и абсолютного числа заболевших в возрасте до 14 лет: с 3688 до 2006 года. Доля детей до 14 лет в общей заболеваемости туберкулезом всего изменялась в узких пределах: 1999 г. - 3,8 %, 2011 г. - 3,2 %, 2019 г. - 3,5 %. начало с 2010 г. наблюдается рост заболеваемости туберкулезом детей 5-14 лет, который в 2012 г. сменился постепенным понижением. Заболеваемость в возрасте до 4 лет сохраняется на уровне 12,2-13 на 100 тыс. Соответствующее население, и лишь в последние два года наметилась тенденция к ее росту. Частота регистрации экстрареспираторного туберкулеза у детей и подростков в течение последних 20 лет также

демонстрировала региональную специфику, а сама патология выявлялась в основном при лечении с жалобами [1].

При анализе заболеваемости детей туберкулезом по федеральным округам за предыдущее десятилетие было отмечено, что на востоке страны в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах значения данного показателя были почти вдвое выше, чем в других субъектах РФ. Эти сведения еще раз подтверждают факт существенно более тревожной эпидемиологической ситуации по туберкулезу на востоке страны [121]. Существенные различия в значениях показателя в субъектах РФ В.А. Аксенова связывала с не столько особенностями эпидемического процесса, социально-экономическими или климатогеографическими особенностями регионов, сколько с эффективностью профилактических и лечебно-диагностических мероприятий среди детско-подросткового населения в конкретном регионе, которые были выявлены при анализе структуры впервые выявленного туберкулеза и заболеваемости в группах диспансерного учета.

Причинами неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детского населения Иркутской области был высокий уровень общей заболеваемости, увеличение удельного веса бациллярных форм туберкулеза, наличие существенного бациллярного ядра в регионе, недостаточное количество лабораторий, что порождает недовыявление бактериовыделения и как следствие ошибочное определение группы наблюдения за контактными детьми [48].

М.В. Шилова неоднократно подчеркивала, что эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в России немного улучшилась, но все еще остается достаточно напряженной, а уровень заболеваемости туберкулезом и смертность неоправданно недооценены, в то же время он среди детей снижается медленнее по сравнению со взрослыми показателями заболеваемости туберкулезом [146, 147, 148]. Более неблагоприятную обстановку с туберкулезом в восточных федеральных округах России автор объясняет рядом факторов: социальных, климатических, экологических, отсутствием стойкого иммунитета у местного населения к туберкулезной инфекции [120]. В целом на территории страны

улучшение эпидемической обстановки по туберкулезу обусловлено повышением уровня жизни населения, стабилизацией общественных процессов в стране, улучшением финансирования противотуберкулезных мероприятий, качества профилактических мероприятий и большой организаторской работы по оказанию противотуберкулезной помощи населению.

В 2019 году тяжелая эпидемическая обстановка по туберкулезу была отмечена в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Среди субъектов Центрального федерального округа наибольшую обеспокоенность вызвали Тверская и Смоленская области. Если доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя среди больных туберкулезом органов дыхания в РФ в 2019 г. выросла до 30,1%, по сравнению с 2018 г. (29,3%), то выявляемость МЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ) у пациентов, состоящих на учете в Смоленской области, составила 18,3 на 100 тыс. населения [94, 134]. В остальных регионах страны показатели заболеваемости туберкулезом детей (на 100 тыс.) в 2019 г. в возрасте 0-14 лет колебались: от 4,3 (Центральный ФО) и 5,1 (Приволжский ФО) до 14,0 (Сибирский ФО) и 18,7 (Дальневосточный ФО); в возрасте 15-17 лет – от 8,8 (Центральный ФО) и 9,7 (Северо-Западный ФО) до 32,2 (Сибирский ФО) и 31,9 (Дальневосточный ФО). По сравнению с 2018 годом отмечается снижение на 13,6%, но показатель заболеваемости сохраняется стабильно высоким, и превышает среднероссийский в 2 раза. Доля больных туберкулезом детей (0-14 лет) зарегистрированных в СФО в структуре общей детской заболеваемости туберкулезом в стране составила 23%, т.е. каждый четвертый ребенок. Необходимо отметить, что произошло снижение показателя заболеваемости во всех субъектах СФО, кроме трех: Республик Тыва (+14,2%) и Хакасия (+68,7%), Томской области (+3,4%). Самая высокая заболеваемость регистрировалась в Республике Тыва – 37,9 на 100 тысяч детского населения. В ДФО в 2019 году отмечен рост заболеваемости среди детей на 6,3%, показатель составил 18,7 на 100 тысяч детского населения (2018 год – 17,6). Заболеваемость туберкулезом детей превышает среднероссийский показатель в 2,4 раза. Доля больных туберкулезом детей (0-14 лет) зарегистрированных в ДФО

в структуре общей детской заболеваемости туберкулезом в стране составила 15%, т.е. каждый шестой ребенок. Только в 4 субъектах из 11 зарегистрировано снижение заболеваемости туберкулезом среди детей (Республики Бурятия, Саха (Якутия), Амурская область, Чукотский АО) [121].

Структура впервые выявленного туберкулеза отражает работу территорий по профилактике и раннему выявлению заболевания. Клинические формы заболевания у детей в России не отличаются от мирового тренда и характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения легочной ткани. Процессы с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани у детей в настоящее время регистрируются редко. Г.А. Гуфранова и соавторы отмечают, что дети-бактериовыделители регистрируется ежегодно, в том числе с лекарственной устойчивостью. Доля детей с выделением возбудителя в возрасте до 14 лет составляет в последние годы 5-6% от числа зарегистрированных случаев, из их числа высокая доля обнаружения микобактерий с множественной устойчивостью к химиопрепаратам – до 16,8-22,5% [3, 5].

Учитывая преимущественное поражение у детей внутригрудных лимфатических узлов (ТВЛУ), который диагностируется, по данным разных авторов, у 64-90% детей со специфической патологией, бактериовыделение не может быть основным критерием распространенности процесса [9, 26]. Высокий процент «малых форм» туберкулеза среди пациентов с ТВЛУ, доля которых занимает до 50–67%, объясняется совершенствованием диагностических возможностей и частым использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) при обследовании детей [132, 133].

Ю.Э. Овчинникова при обследовании детей с ТВЛУ в возрасте от 3 до 14 лет в период 2005–2010 гг. установила, что в фазе инфильтрации процесс выявлен только у половины больных, у остальных детей — уже в фазе кальцинации и уплотнения. У каждого четвертого ребенка отмечено хроническое течение заболевания с одновременным выявлением инфильтративных изменений в одних группах внутригрудных лимфатических узлов и обызвествлений в других. У

большинства детей поражение внутригрудных лимфатических узлов носило распространенный двусторонний характер, у 1/3 отмечалось осложненное течение.

В. А. Аксенова с соавторами также указывают, что в настоящее время ТВЛУ часто приобретает хроническое течение с формированием крупных кальцинатов и сохраняющимися признаками туберкулезной интоксикации. В будущем возможна реактивация процесса (особенно в подростковом и молодом возрасте), требующая хирургического лечения путем удаления больших остаточных посттуберкулезных изменений [6]. Осложнения ТВЛУ встречаются в 11,6–36,7% случаев. Неблагоприятной ситуацией является то, что в последние годы отмечается рост вторичных форм туберкулеза у детей, среди которых преобладает инфильтративный туберкулез легких (8–13%).

Внелегочный туберкулез встречается реже – от 3 до 12% случаев в зависимости от возрастной группы, при этом его доля в течение последних тридцати лет имеет тенденцию к уменьшению, а сама патология выявляется в основном «по обращаемости» [72, 89]. Внелегочный туберкулез часто протекает под маской других заболеваний, для него не существует скринингового метода выявления, каким для туберкулеза легких является флюорография, поэтому часто он выявляется поздно на стадиях нарушения функции органа или его утраты. Так, число детей с урологическим туберкулезом и специфическим поражением периферических лимфоузлов из года в год уменьшается [44]. Недовывяемый в детском возрасте мочеполовой туберкулез почти никогда спонтанно не излечивается и имеет тенденцию к прогрессированию с формированием в зрелом возрасте деструктивных процессов, что и объясняет резкое увеличение в РФ числа больных деструктивными формами туберкулеза почек и туберкулеза гениталий в возрасте 18-35 лет [34, 44]. На этом фоне продолжает увеличиваться число детей с костно-суставным туберкулезом до 40,2% от числа заболевших внелегочными формами. Данная форма туберкулеза в основном (80% случаев) зарегистрирована в возрасте до года, что можно объяснить БЦЖ этиологией процесса.

Отсутствие роста тяжелых генерализованных форм туберкулеза и туберкулезного менингита у малышей, признанного индикатора эффективности вакцинации, показывает высокое качество профилактических мероприятий у детей раннего возраста. Однако в ряде работ, посвященных структуре форм туберкулеза, отмечается рост генерализованных форм процесса с 3,1% до 7,0% за счет регистрации сочетания легочной и внелегочной локализации заболевания [40, 43, 140].

При обнаружении следов перенесенного туберкулеза и при исключении активности туберкулезного процесса детей и подростков принимают на учет в группу ША. В детском возрасте возможно самопроизвольное излечение путем отграничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Такие дети выявляются при рентгенологическом обследовании по поводу положительной чувствительности к туберкулину и/или Диаскинтесту. В целом по стране ежегодно регистрируют около 1000–1500 детей 0–14 лет с пост туберкулезными изменениями, причем в последнее время число таких детей имеет тенденцию к увеличению. Так, в 2013 г. на территории России выявлено 1888 детей с туберкулезом в фазе обратного развития, а в 2015 г. - 2776 детей с туберкулезом в фазе обратного развития. При этом доля взятых на учет в ША группу по отношению к впервые выявленным больным туберкулезом детям составляет до 35-40%, а значит если бы всех больных выявляли своевременно, то официальные статистические показатели заболеваемости туберкулезом детей в России увеличились бы почти на треть. Также ежегодно около 140000 детей в стране регистрируются в «нулевую» группу диспансерного учета. Данные дети нуждаются в уточнении характера туберкулиновой чувствительности, уточнении активности туберкулеза и дополнительной диагностике, что также свидетельствует об эффективности выявления туберкулеза.

Особую тревогу вызывает заболеваемость детского населения в группах повышенного риска заболевания туберкулезом, к которым относятся лица с измененной чувствительностью к туберкулину и/или Диаскинтесту и дети,

проживающие в очагах туберкулеза. Показатель заболеваемости детей из числа контактных с бактериовыделителями в отдельные годы превышал заболеваемость в этих возрастных группах в целом по России в 30 раз [41]. Л.П. Аксютин отмечает, что показатель заболеваемости детей в очагах туберкулезной инфекции в 50–60 раз выше, чем в популяции в целом, и имеет тенденцию к ежегодному росту. В работе В.А. Аксеновой с соавторами (2018) установлено, что первостепенная роль в развитии у ребенка туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью играет проживание в очаге с больным, выделяющим устойчивые к действию противотуберкулезной антибиотикотерапии штаммы *M. tuberculosis*. Лекарственная устойчивость возбудителя у заболевших специфической патологии детей полностью совпадала с устойчивостью микобактерий туберкулеза у источника в очаге. Тем не менее авторы отмечают развитие туберкулеза с МЛУ у 39,6% детей и в случае отсутствия у предполагаемого источника установленной МЛУ, но очаг представлен больным хроническим деструктивным туберкулезом и/или с массивным бактериовыделением, в том числе и из «очага смерти».

Причинами, определяющими вероятность развития специфической патологии у ребенка в очагах туберкулезной инфекции, являются плохие жилищные условия, наличие бациллярных больных, социальный статус семьи, уровень медицинской грамотности родителей, несоблюдение санитарных норм; недостаточное питание детей, вызванное низким уровнем жизни семьи; не всегда возможная изоляция детей от больных туберкулезом; несвоевременная и в неполном объеме проводимая химиопрофилактика; низкое качество вакцинопрофилактики туберкулеза [62, 82]. Имеются данные, что паразитарные заболевания (аскаридоз, лямблиоз и др.) у пациентов с туберкулезом легких также способны усугублять иммунологический дисбаланс, снижая (CD3+, CD4+ и CD8+) либо повышая (CD20+) количество лимфоцитов [99, 108]. Проведенное ретроспективное исследование Романовой М. А. и Мордык А. В. доказывает влияние класса инфекционных и паразитарных болезней на особенности развития туберкулеза у детей. Доказано, что относительно низкий риск развития

инфекционных и паразитарных заболеваний у больных туберкулезом детей характерен для девочек, жителей города. При этом чаще инфекционными и паразитарными болезнями страдали дошкольники (4-6 лет), наиболее редко дети 12-14 лет с активным туберкулезом. Инфекционные и паразитарные болезни оказались более характерными для детей из семей социального риска. Соответственно дополнительной фтизиатрической настороженности требуют дети дошкольного возраста, особенно мужского пола с инфекционными и паразитарными заболеваниями, проживающие в социально дезадаптированных семьях. Болезни дыхательной и пищеварительной систем реже сочетались с инфекционными и паразитарными заболеваниями у детей, больных туберкулезом. Дети с ВЭБ-инфекцией в 50 % случаев имели генерализованные формы туберкулеза, что, вероятно, объясняется иммуносупрессивным действием вирусов группы герпеса [99].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости более тщательного и более широкого эпидемиологического расследования очага инфекции, своевременного прерывания эпидемиологической цепочки и проведения детям качественных профилактических противотуберкулезных мероприятий по предотвращению у них заболевания с учетом всех факторов риска развития туберкулеза, в том числе и с МЛУ возбудителя [75, 96]. Схемы превентивной химиотерапии детей из контакта с МЛУ МБТ требуют оптимизации: необходимо изучить возможность использования препаратов резервного ряда, схему комбинации более чем из двух препаратов с учетом чувствительности МБТ у источника инфекции, длительность профилактического лечения. В любом случае при назначении превентивной химиотерапии детям из контакта с больным туберкулезом с МЛУ возбудителя необходимо взвешивать соотношение риск – польза.

До настоящего времени на территории Российской Федерации для выявления лиц, подозрительных на туберкулез, используют кожные пробы: пробу Манту (2ТЕ) и с 2010 года пробу с рекомбинантным туберкулезным антигеном - Диаскинтест. Классическая туберкулинодиагностика многие десятилетия

успешно применялась для скрининга заболевания. При этом в последнее время широко обсуждается вопрос о целесообразности аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) в использовании для массового обследования детей [56]. Опубликованы данные о том, что проба с Диаскинтестом может оставаться отрицательной у детей с ЛТИ, а положительная реакция на АТР появляется при размножающейся популяции МБТ значительно позже, чем на туберкулин, иногда через 3–6 месяцев и до полутора лет [57]. Это дает основание считать, что организм ребенка имеет отложенную реакцию на Диаскинтест и реагирует на введение после длительной манифестации в организме возбудителя туберкулеза.

В то же время в ряде работ приведены данные о ложноположительных и ложноотрицательных результатах на реакцию с Диаскинтестом. Частота отрицательных результатов ДСТ у здоровых инфицированных МБТ пациентов составила 56,6%, а частота положительных результатов теста у больных туберкулезом — 87,9%. Полученные результаты позволяют использовать ДСТ в комплексе с другими методами для диагностики туберкулеза у детей [138]. Применение Диаскинтеста позволяет использовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях специализированных учреждений для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакциной аллергии, повышает эффективность диагностики осложнений вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста [82].

Ряд авторов демонстрирует в своих работах эффективность использования АТР для выявления детей в ранний период туберкулезной инфекции, которая составляет 3,1–26,3 % [56, 57, 138]. М. В. Шилова (2016) подчеркивает, что применение Диаскинтеста при массовых осмотрах детей вместо пробы Манту не позволит выявлять до 93% детей в ранний период туберкулезной инфекции – в наиболее опасный для заболевания туберкулезом [146].

Анализируя положительные реакции на пробу с Диаскинтестом у детей с туберкулезом и положительной реакцией Манту, некоторые авторы отмечают чувствительность метода на уровне от 48,5 до 87,9%. Следовательно, ориентация при диагностике активного туберкулеза у детей главным образом на

положительный результат пробы с ДСТ, а не пробы Манту, не позволит выявить активный туберкулез у 26 % детей, взятых на учет фтизиатра [145].

И. В. Михеева с соавтором (2016), учитывая результаты проведенного ретроспективного анализа диагностики туберкулеза у 1705 детей с положительными результатами пробы Манту и отрицательными результатами АТР при первичном обследовании, а также результаты углубленного обследования и динамического наблюдения пациентов в течение не менее 6 месяцев, установили, что у 1,7% детей был диагностирован туберкулез при отрицательном результате Диаскинтеста при однократном первичном обследовании, в том числе с бактериовыделением [66].

Несмотря на противоречивые сведения о чувствительности пробы с АТР, официально рекомендовано проводить компьютерную томографию, позволяющую диагностировать туберкулез, только при положительной пробе с АТР. Широкое использование компьютерной томографии позволяет, с одной стороны, выявлять формы заболеваний, которые не являются исключительными томографическими случаями, а с другой стороны - избежать гипердиагностики диагноза путем уточнения характера выявленных нарушений.

Несмотря на повышение эффективности диагностики специфического процесса при комплексном использовании пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии, возникает риск позднего выявления заболевания, поскольку дети, больные туберкулезом, могут попасть в поле зрения фтизиатра только в случае положительной реакции на АТР или появлении у ребенка симптомов туберкулеза.

Одним из неблагоприятных факторов, влияющих на распространение туберкулеза в мире и в России, является рост числа больных ВИЧ-инфекцией, в том числе среди детей [64]. Среди детей с впервые выявленным ТБ в 2014 г. отмечался пик числа ВИЧ-позитивных (86 детей; 2,1% от числа вставших на учет впервые выявленных детей с ТБ в возрасте 0-17 лет), в 2019 г. выявлено 66 детей с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции (2,5%) [77].

Клинические проявления туберкулезной инфекции могут различаться в зависимости от возраста пациента и состояния его иммунной системы. Без профилактического лечения симптомы туберкулеза появляются в течение 1-2 лет после заражения у 40-50% детей раннего возраста с ВИЧ-инфекцией и у 15% детей более старшего возраста. У детей первых месяцев жизни период между заражением и появлением симптомов туберкулеза может быть очень коротким и составлять 6-8 недель [35, 95].

Вероятность развития туберкулезной инфекции у детей из семей с ВИЧ-инфекцией является высокой по многим причинам, как социальным, так и эпидемиологическим и биологическим. Проблема инфицирования микобактериями ТБ детей, инфицированных ВИЧ, на сегодняшний день является малоизученной и актуальной [95]. Поэтому разработка мероприятий по предупреждению инфицирования, ранней диагностике туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией высоко востребованы практическим здравоохранением [77].

1.3. Особенности туберкулеза у детей разных возрастных групп

Наиболее распространенными формами детского туберкулеза во всем мире являются поражение легких и внутригрудная аденопатия, в совокупности их доля составляет 60-80% всех случаев заболевания [73]. В работах зарубежных исследователей подчеркивается, что тяжелые формы детского туберкулеза, такие как генерализованный туберкулез и туберкулез менингит, чаще встречаются у детей грудного и раннего возраста, чем у детей старшего возраста [195]. В работе В.А. Аксенова с соавторами (2013) говорят о структуре специфического процесса в зависимости от возраста ребенка следующее, что у детей младше 7 лет туберкулез органов дыхания протекает с поражением легочной ткани лишь в 9,2%, у детей 7–14 лет — в 29,1%, а у подростков — уже в 86,5% случаев.

Некоторые исследователи отмечают, что особенностью современной эпидемиологической ситуации по детскому туберкулезу в России является рост

числа заболевших, преимущественно дошкольного и младшего школьного возраста [68]. В литературе есть указания на то, что возрастная структура детей, заболевших туберкулезом за последние время, существенно изменилась за счет увеличения доли детей в возрасте до 2 лет и от 3 до 6 лет, и уменьшения доли детей в возрасте 7–14 лет [70]. Например, В работах Л. А. Барышниковой отмечается, что с 1991–1993 по 2006–2008 гг. динамика возрастной структуры детей характеризуется снижением доли детей школьного возраста (7–14 лет) с 31,4 до 18,6% на фоне тенденции к нарастанию доли детей младшего возраста (0–2 года) с 13,3 до 15,9% [26]. Подобную тенденцию отмечает и А.А. Турица с соавторами (2014), анализируя временные периоды 1993-2003 и 2004-2013 гг.: так рост доли детей в возрасте 0-3 года составил от 11,6%, до 18,5% ($\chi^2=14,537$, $p=0,000$), в возрасте 7-11 лет снижение с 38,5% до 30,4% ($\chi^2=11,660$, $p=0,000$) [130]. Однако есть регионы, где отмечается в течение последних десяти лет наибольшая заболеваемость детей в возрасте 7-14 лет на уровне 43,2 - 45,2%.

Е.Н. Александрова с соавторами (2016 г), анализируя 150 историй болезни детей до 14 лет, пришла к выводу, что за период 2009-2013 гг. на территории Саратовской области заболеваемость в группе детей до 2 лет выше данного показателя, чем в группах 3-6 лет и 7-14 лет соответственно в 1,2 раза. Этот факт относит представителей данного возраста в категорию группы риска по заболеванию туберкулезом [10].

Нечаева О. Б. (2020 г.) отмечает, что в структуре заболеваемости ТБ детей 0-14 лет преобладает возраст 7-14 лет, но в 2015-2019 гг. доля сократилась до 43-48%. Показатели заболеваемости ТБ детей наибольшие в возрасте 3-4 лет. Мальчики болеют туберкулезом реже, чем девочки, как в возрасте 0-14 лет (2019 г. – 7,4 против 8,1 на 100 000 детей), так и в возрасте 15-17 лет (15,7 против 17,3 на 100 000 детей). По мнению автора, снижение заболеваемости ТБ детей напрямую связано с общим улучшением ситуации по ТБ в стране [74].

Внедрение в практику компьютерной томографии и пробы с Диаскинтестом привело к росту частоты туберкулезной интоксикации в структуре клинических

форм специфического процесса у детей и очагового туберкулеза у детей в препубертатном возрасте 12-14 лет.

Коллектив авторов из Санкт-Петербурга во главе с профессором М. Э. Лозовской (2017), сравнивая 85 пациентов в возрасте 0–3 лет в 2012–2016 гг. и 110 детей такого же возраста, лечившихся в 2001–2005 гг. от туберкулеза, пришел к выводу о том, что пациенты раннего возраста остаются группой риска по заболеванию и неблагоприятному течению специфической патологии. Значительно увеличился процент детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции почти в 5 раз с 4% до 19%. Отмечается рост частоты выявления резистентности возбудителя у источника инфицирования детей до 29%, из-за чего часто пациенты раннего возраста (25,8%) нуждались в индивидуализации режима химиотерапии. Неблагоприятным фактом явилось то, что почти все дети до года, выявленные по контакту, диагностированы по обращаемости [61].

В работах Е. А. Цыганковой с соавторами, выявлено среди 1907 детей 0-14 лет (из них 311 детей раннего возраста), что у детей первых трех лет жизни, по сравнению с пациентами остальных возрастных групп, туберкулез органов дыхания в 3 раза чаще имел осложненное течение до 14,3%, чаще отмечалась его генерализация до 9,3%, реже регистрировались внелегочные формы туберкулеза до 2,6%. Среди генерализованных форм туберкулеза у детей первых трех лет жизни туберкулезный менингит развивался в 27,6% случаев, что в 4,5 раза чаще, чем у дошкольников, и в 2 раза чаще, чем у пациентов в возрасте от 12 до 14 лет [69]. Основным эпидемиологическим фактором, влияющим на развитие туберкулеза у детей раннего возраста, продолжает оставаться контакт с туберкулезными больными в семье, но чаще обнаруживалось бактериовыделения у источника инфекции, в том числе с наличием лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам.

С целью изучения клинико-рентгенологических проявлений локального туберкулеза у детей раннего возраста и выявления факторов риска, способствующих развитию заболевания и отягощающих течение туберкулезного процесса, Л.В. Поддубная с соавторами (2016) анализировали 82 историй болезни

детей в возрасте до 3 лет в период 2013-2015 гг. Так ТВЛУ диагностировали у 68,3%, ПТК - у 19,5% детей раннего возраста, а осложненное течение локальных форм – у половины детей (51,2%). Бактериовыделение регистрировалось среди 17,1% детей, из них с МЛУ возбудителя - у 50,0% [42]. Туберкулез у каждого десятого ребенка протекал на фоне вторичной анергии, на что указывали отрицательные реакции алергопроб, что создает трудности в диагностике заболевания. К основным причинам развития специфической патологии у детей раннего возраста относились инфицирование МБТ в условиях тесного семейного контакта с больными туберкулезом родителями и/или родственниками, отсутствие вакцинации БЦЖ чаще из-за перинатальной ВИЧ-инфекции [33].

Заболевание туберкулезом в дошкольном и младшем школьном возрасте протекало наиболее благоприятно в сравнении с другими периодами детства и редко подтверждался обнаружением возбудителя. Е. Ф. Лугинова с соавторами (2017), анализируя заболеваемость туберкулезом в Якутии, говорит о наиболее частом развитии бронхолегочного поражения в возрастной группе дошкольников ($4,4 \pm 1,0$ год) [121].

1.4. Патоморфоз туберкулеза, фазы, условия и факторы, его определяющие

Патоморфоз - это стойкое изменение количественных и качественных сдвигов в отдельной нозологии под влиянием различных воздействий [71]. W. Doerr (1956) рассматривал патоморфоза, как истинный, подразделяющийся на естественный и индуцированный, и ложный [79]. Естественный патоморфоз рассматривается, как спонтанное изменения картины болезни, из-за изменения экзогенных (условия жизни и окружающая среда) и эндогенных причин болезни (конституциональные и иммунологические факторы), а также из-за изменения свойств возбудителя, не связанного с применением лекарственных препаратов [65, 80, 107].

Под индуцированным патоморфозом понимают изменения болезни,

вызванные терапевтическими воздействиями [113]. Ложный патоморфоз включает в себя изменения проявлений болезни, обусловленных новой трактовкой, основанной на результатах современных исследований [139, 142].

В 1999 г. Л. М. Гринберг и Т. М. создали концепцию патоморфоза туберкулеза и выделили 3 фазы в его течении: положительной динамики (60–70-е годы), стабилизации (начало-конец 80-х годов) и негативную (с начала 90-х годов прошлого века, срок окончания четко не определен) [150].

Отрицательная фаза патоморфоза туберкулеза началась с конца 80-х – начала 90-х годов прошлого столетия, что совпало с ухудшением эпидемиологической ситуации по данному заболеванию не только в России, но и в мире в целом [119]. В патогенезе вторичных форм туберкулеза в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации решающее значение имела экзогенная суперинфекция [107, 113]. Изменился социальный состав больных, увеличилось количество неработающих лиц трудоспособного возраста, больных с сопутствующей патологией, с ВИЧ-инфекцией. В отрицательную фазу патоморфоза значительно изменилась структура лекарственной устойчивости, вырос удельный вес множественно лекарственно устойчивых МБТ, появилась ШЛУ [107].

На патоморфоз туберкулеза оказывают влияние множество факторов, в том числе эпидемиологические сдвиги, а его проявления касаются особенностей патогенеза, патоморфологии и клиники [96, 119].

Выявление и изучение современных проявлений патоморфоза туберкулеза в изменяющихся условиях перехода от напряженной эпидемиологической ситуации к периоду стабилизации заболеваемости туберкулезом, и достижение периода эпидемиологического благополучия со значительным снижением заболеваемости и смертности от него, при поддержании напряженности за счет МЛУ и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, является одной из основных фундаментальных проблем фтизиатрии и в настоящее время представляется весьма актуальным. Рассмотрение патоморфоза туберкулеза у детей заданного возраста на территории региона Западной Сибири, с отличной от Российской Федерации динамикой

основных эпидемиологических показателей, более поздним наступлением периода стабилизации и улучшения ситуации по туберкулезу представляется интересным с научной и практической точек зрения.

Резюме

Туберкулез остается инфекционным заболеванием с самым высоким глобальным бременем и, несмотря на большую проводимую работу мировой системой здравоохранения, с высокой заболеваемостью и смертностью. Туберкулез у детей требует особого внимания, так рекомендации по ведению профилактической работы в группах контактов и с латентной инфекцией, а также с активной формой туберкулеза, имеют основополагающее значение в борьбе с заболеванием, повысят качество жизни и результаты лечения детей с туберкулезом. Существующие методики диагностики заболевания несовершенно, ведется планомерная работа в этом направлении и уже появились некоторые новые технические достижения, которые показывают результаты, но подходящих диагностических инструментов недостаточно.

Риск развития туберкулеза, форма, тяжесть и исход специфического процесса в детском возрасте зависят от сложного комплекса экзогенных и эндогенных факторов, таких как эффективность вакцинации БЦЖ, длительность контакта с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии. В современных условиях на территории страны, несмотря на общую улучшающуюся неблагоприятную эпидемическую ситуацию, структура клинических форм туберкулеза, доля осложненного течения и частота бактериовыделения у детей различна. Для диагностики туберкулеза необходимо использовать новые иммунологические пробы и обобщать данные о применении. Выявление активного процесса на ранних этапах развития туберкулезной инфекции является мощным средством профилактики осложненных и прогрессирующих форм.

В имеющемся литературном арсенале достаточно работ, посвященных возрастной структуре детского туберкулеза, практически отсутствуют работы по оценке временных и возрастных особенностей туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Работа по выделению факторов риска, эпидемиологических, клинических, иммунологических особенностей туберкулеза в значительной степени позволит повысить эффективность профилактических мероприятий у данной группы пациентов.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн и материалы исследования

Для решения поставленных задач нами было проведено сплошное обсервационное когортное ретроспективное исследование у 733 детей Омской области в возрасте от 4 до 11 лет, больных туберкулезом и прошедших стационарный курс лечения в период с 2001 по 2020 годы. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (протокол № 4 от 14.01.2022 г), выполнено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница» (БУЗОО «СДТКБ», г. Омск), бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» и кафедре фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Выполненная работа учитывала права и не подвергала опасности обследованных пациентов, реализована с их предварительного информированного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе, на основании приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Для решения первой задачи проведен сравнительный ретроспективный анализ отчетной документации в период с 2001 по 2020 гг. среди детей города Омска и Омской области в возрасте 4-11 лет, перенесших туберкулез и получивших курс стационарного лечения (по данным формы № 003/у «Медицинская карта стационарного больного», формы № 066/у-02 «Статистическая карта выбывшего из стационара круглосуточного пребывания, дневного стационара при больничном учреждении, дневного стационара при

амбулаторно-поликлиническом учреждении, стационара на дому», форма 01-ТБ/у «Медицинская карта лечения больного туберкулезом»). Проанализированы структура клинических форм туберкулеза и соматической патологии, наличие контакта и его характер, социальный статус семьи, методы выявления, клиника, рентгенологические изменения, лабораторные проявления и лечебные мероприятия у 733 детей от 4 до 11 лет, сформированы четыре группы сравнения в соответствии с пятилетними временными периодами (I период с 2001 по 2005 гг. – 212 пациентов; II период с 2006 по 2010 гг. – 198 ребенка, III период с 2011 по 2015 гг. – 199 детей, IV период с 2016 по 2020 гг. – 124 заболевших).

На втором этапе исследования подверглись сравнению структура клинических форм туберкулеза и соматической патологии, наличие контакта и его характер, социальный статус семьи, методы выявления, рентгенологические изменения у 357 пациентов дошкольного (4-6 лет) и 376 заболевших младшего школьного (7-11 лет) возрастов, сформированы четыре группы сравнения в соответствии с десятилетними временными периодами (соответственно I период с 2001 по 2010 гг. – 202 и 208 пациентов; II период с 2011 по 2020 гг. – 155 и 168 случаев).

Больные туберкулезом дети на I и II этапах исследования были включены в соответствии с критериями включения:

1. Подтвержденный диагноз активного туберкулеза;
2. Возраст от 4 до 11 лет;
3. Лечение в условиях стационара.

Критериями исключения служили:

1. Возраст младше 4 лет и старше 11 лет;
2. Специфический процесс в фазе кальцинации без признаков активности (III группа диспансерного учета).

На третьем этапе для выделения наиболее значимых факторов риска развития туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста проведено сравнение двух исследовательских групп: 357 детей дошкольного и 376 детей младшего школьного возраста. На основании выделенных факторов

риска развития туберкулеза созданы алгоритмы профилактики туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста.

На четвертом этапе исследования для оценки эффективности созданных алгоритмов профилактики туберкулеза у дошкольников и младших школьников в исследование включено 395 детей в возрасте от 4 до 11 лет, с установленным контактом с больными туберкулезом, в период 2021-2022 г. Осуществлялось наблюдение над включенными в исследование детьми в соответствии с созданными в ходе выполнения предыдущих этапов исследования алгоритмами.

На рисунке 1 представлена общая схема исследования.

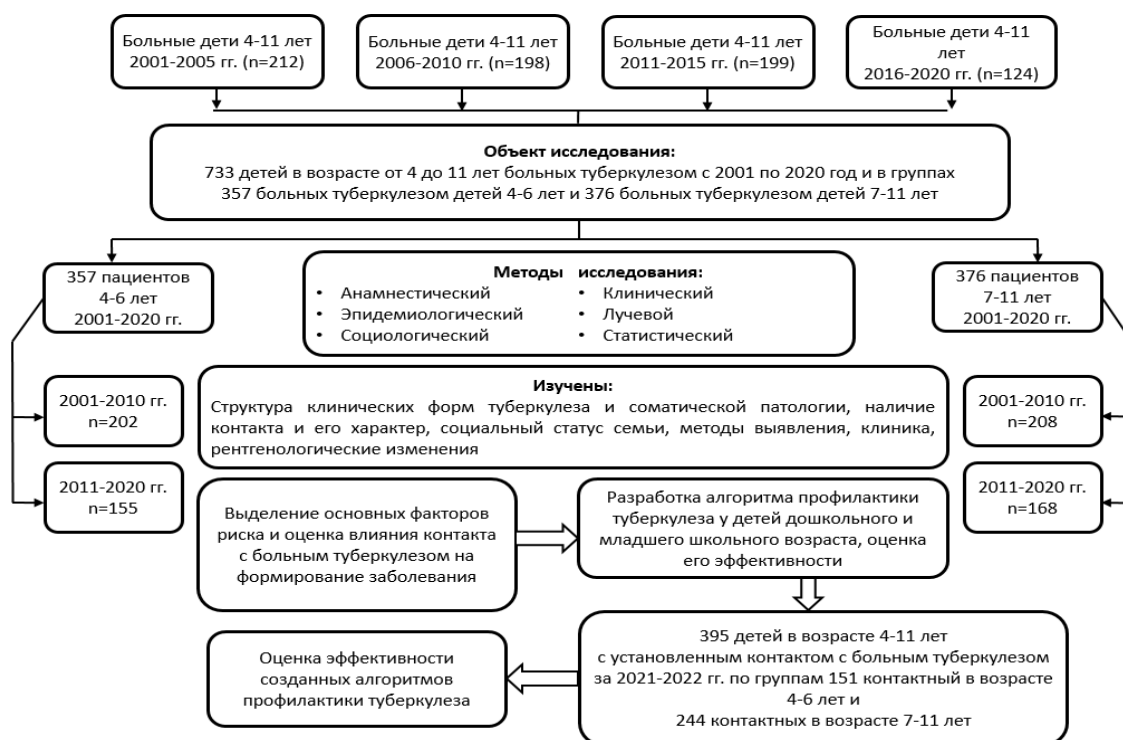


Рисунок 1 - Дизайн исследования (общая схема)

2.2. Клиническая характеристика групп детей, включенных в исследование

Проведено ретроспективное исследование среди 733 детей Омской области в возрасте от 4 до 11 лет, перенесших туберкулез и проходивших стационарный курс лечения в период с 2001 по 2020 годы, из них у 678 больных (92,5%)

установлен туберкулез органов дыхания (ТОД), у 26 пациентов (3,5%) диагностирована внелегочная локализация специфического процесса, у 29 детей (4,0%) встречались генерализованные формы туберкулеза.

В структуре туберкулеза органов дыхания превалировал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), он обнаружен у 506 детей (74,6%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) установлен у 160 больных (23,6%). Из вторичных форм процесса отмечались в 2 (0,3%) случаях очаговый и инфильтративный туберкулез легких, у 5 (0,7%) человек обнаружена туберкулома, в 3 (0,4%) случаях диагностирован экссудативный плеврит. У 33 (4,9%) пациентов установлено бактериовыделение. В 47 (6,9%) случаях туберкулез органов дыхания протекал с осложнениями, среди них развились фаза обсеменения у 20 больных (63,8%), фаза распада – у 18 детей (38,3%), ателектаз – у 7 пациентов (14,9%).

Из 26 случаев заболевания изолированной внелегочной формой специфического процесса регистрировался туберкулез мочевой системы у 16 (61,6%) пациентов, костей и суставов у 4 детей (15,4%), диагностировано по 2 (7,7%) случая туберкулезного поражения периферических лимфоузлов, пищеварительного тракта, кожи и подкожно-жировой клетчатки. Бактериовыделение обнаружено у 10 пациентов (38,5%) с внелегочным туберкулезом.

Из 29 детей с генерализованной формой специфического процесса у 26 (89,7%) пациентов отмечалось сочетание туберкулеза органов дыхания (ТОД) с внелегочной локализацией, у 2 (6,7%) больных диагностирован диссеминированный туберкулез легких, у 1 (3,4%) ребенка – туберкулезный менингит. Бактериовыделение установлено у 22 пациентов (78,9%) с генерализованным туберкулезом.

На втором этапе исследования проанализировано 357 случаев заболевания туберкулезом у детей 4-6 лет и 376 пациентов в возрасте 7-11 лет, находившихся на стационарном лечении в детском отделении противотуберкулезного диспансера № 3 города Омска с 2001 по 2003 годы и в БУЗОО

«Специализированной детской туберкулезной клинической больнице» с 2004 по 2020 годы. В каждой возрастной группе сформированы 4 подгруппы в зависимости от временного периода течения эпидемиологического процесса, соответственно: 1-я подгруппа – включала 94 и 118 случаев, 2-я подгруппа – 108 и 90 пациентов, 3-я подгруппа – 101 и 98 детей, 4-я подгруппа – 54 и 70 заболевших. Распределение детей в изучаемых группах по полу и месту проживания представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей в основных группах сравнения по полу и месту проживания

Признаки сравнения	2001-2005 гг.		2006-2010 гг.		2011-2015 гг.		2016-2020 гг.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
4-6 лет								
женский	45	47,9	47	43,5	54	53,5	29	53,7
мужской	49	52,1	61	56,5	47	46,5	25	46,3
город	39	41,5	35	32,4	33	32,7	28	51,9
село	55	58,5	73	67,6	68	67,3	26	48,1
7-11 лет								
женский	64	54,2	53	58,9	48	49	36	51,4
мужской	54	45,8	37	41,1	50	51	34	48,6
город	39	33,1	34	37,8	48	49	36	51,4
село	79	66,9	56	62,2	50	51	34	48,6

На третьем этапе исследования проведено: сравнение эпидемиологического, медико-биологического и социального анамнеза среди 357 случаев заболевания туберкулезом у детей 4-6 лет и 376 пациентов в возрасте 7-11 лет. Совокупности признаков и данных анамнеза, предрасполагающих к развитию заболеванию рассмотрены согласно действующих Федеральных клинических рекомендаций (2022) [53].

2.3. Методы исследования

Все впервые выявленные больные с туберкулезом после официальной регистрации заболевания направлялись на лечение в противотуберкулезный стационар, при поступлении которых заводилась необходимая медицинская

документация: истории болезни туберкулезного больного (учетная форма № 3 туб), медицинская карта лечения больного туберкулезом (учетная форма 01-ТБ/у).

В работе использовались следующие методы исследования: анамнестические, эпидемиологические, социологические, клинические, лабораторные, лучевые, иммунодиагностика, статистические.

Эпидемиологический анамнез заболевшего туберкулезом включал уточнение информации о наличии контакта с больным туберкулезом, уточнялись степени родства, наличие бактериовыделения и лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза у источника инфекции (по базе данных бактериологической лаборатории).

Изучен социальный статус ребенка: принадлежность к социально-сохранной, социально-дезадаптированной, социопатической семье, нахождение в трудной жизненной ситуации.

При взятии на учет в противотуберкулезный диспансер всем детям проводились стандартные лабораторные исследования, по результатам которых оценивалось состояние больных. По результатам общего клинического анализа крови можно рассчитать диагностические индексы крови с последующей их оценкой. Диагностические и прогностические возможности расчётных индексов приобретают в настоящее время все большую значимость, поскольку определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции.

Клинические методы обследования включали динамическое наблюдение за пациентом в виде осмотра и физикальных методов обследования (пальпация, перкуссия, аускультация) по методикам, применяемым в общей клинической практике. В анамнезе жизни обращали внимание на наличие и структуру сопутствующих заболеваний.

Иммунодиагностическое обследование включало проведение пробы с 2 ТЕ ППД-Л и пробы АТР, интерпретация результатов проводилась на основании действующего приказа МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении

методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [92, 114, 117].

Подвергались анализу результаты инструментального (фибробронхоскопия, ЭКГ, УЗИ абдоминальное и почек) и рентгенологического методов обследования больных туберкулезом детей (рентгенография органов грудной клетки и костей, внутривенная урография, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография позвоночника).

Из лабораторных методов исследования использовались данные:

- микроскопическое и бактериологическое исследование биологического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча, пунктат, гной) с целью обнаружения кислотоустойчивых микобактерий и микобактерий туберкулеза трехкратно до начала лечения, двукратно каждый месяц в период интенсивной фазы лечения, ежеквартально при проведении фазы продолжения терапии. Образцы патологического материала исследовались методом люминесцентной микроскопии, а посев биологического материала проводили на твердые питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн-П. Результаты оценивались согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 2003 года. При росте культуры проводилось определение лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций. Проводился посев биологического материала на жидкие питательные среды с автоматизированным учетом роста микроорганизмов и определением лекарственной чувствительности (система BactecMGIT 960).

- исследование на выявление ДНК МБТ методом ПЦР в диагностическом материале с использованием тест-систем GeneXpertMTB/RIF. Бактериологические исследования проводились в бактериологической лаборатории БУЗОО КПТД;

- тестирование на наличие маркеров вирусных гепатитов В и С методом иммуноферментного анализа определяли HBsAg, анти-HB cor Ig G, анти-HCV Ig G.

2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Выбор методов статистического анализа данных и оформление клинической части исследования выполнены на основании принципов современной доказательной медицины.

Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ - Microsoft Excel, Statistica 6.0 (русифицированная версия).

При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 – точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2x2 (результаты представлены в виде: χ^2 – значение критерия, p – уровень значимости).

ГЛАВА 3. ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (4-11 ЛЕТ) ВО ВРЕМЕННОМ АСПЕКТЕ

3.1. Возрастно-половая и социальная характеристика больных туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте

Наибольшим было количество детей от 4 до 11 лет, заболевших туберкулезом в период с 2001 по 2005 г. – 212 человек, в последующие два периода количество детей составило 198 и 199, и затем в период с 2016 по 2020 год уменьшилось до 124 человек (таблица 2). Дети в возрасте от 4 до 11 лет, заболевшие туберкулезом с 2001 по 2015 г. чаще проживали в селе, в период с 2016 по 2020 г. несколько большим было количество городских жителей ($p < 0,05$). В период с 2001 по 2005 год среди заболевших туберкулезом преобладали младшие школьники (от 7 до 11 лет), в последующем стала увеличиваться доля дошкольников, и доли дошкольников и младших школьников среди заболевших туберкулезом детей от 4 до 11 лет стали примерно равными, в период с 2016 по 2020 г. количество младших школьников стало большим, чем дошкольников ($p > 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Место проживания, половой и возрастной состав больных туберкулезом детей от 4 до 11 лет в разные временные периоды с 2001 по 2020 гг.

Период / Показатель	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
город	78 (36,8)	69 (34,8)	81 (40,7)	64 (51,6)	10,113	0,023
село	134 (63,2)	129 (65,2)	118 (59,3)	60 (48,4)		
девочки	109 (51,4)	100 (50,5)	102 (51,3)	65 (52,4)	0,114	1,000
мальчики	103 (48,6)	98 (49,5)	97 (48,7)	59 (47,6)		
от 4-6 лет	94 (44,3)	108 (54,5)	101 (50,8)	54 (43,5)	5,975	0,149
от 7- 11 лет	118 (55,7)	90 (45,5)	98 (49,2)	70 (56,5)		

При оценке социального статуса семьи у заболевших туберкулезом детей в период с 2001 по 2015 год у небольшого количества детей (от 4,5% до 9,1%, $p < 0,05$) таких сведений получить не удалось (таблица 3). Каждый 3-й (2001-2020

г.) ребенок 4-11 лет, заболевший туберкулезом, проживал в социально-сохранной семье ($p>0,05$), количество детей в которой не превышало трех, родители которых имели стабильный доход, удовлетворительные условия проживания [26, 30].

Семьи социального риска были разделены на две группы в зависимости от степени дезадаптации на социально-дезадаптированные и социопатические [32, 39, 41]. К социально-дезадаптированным семьям отнесены многодетные, неполные семьи, семьи с доходом на одного члена семьи ниже прожиточного минимума, живущие в съемном жилье, общежитиях. Количество детей 4-11 лет из социально-дезадаптированных семей, заболевших туберкулезом, во временной перспективе увеличивалось с 49,3% до 61,1% в период с 2011 по 2015 г и составило 55,6% в период с 2016 по 2020 г. ($p=0,061$). К социопатическим семьям отнесены семьи, родители в которых злоупотребляли алкоголем, имели наркотическую зависимость, находились в местах лишения свободы. Доля детей из социопатических семей составляла от 11,1 до 16,1% ($p>0,05$).

Таблица 3 – Социальный статус семьи детей в возрасте от 4 до 11 лет) в различные временные периоды

Периоды	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Статус семьи						
Всего имелись сведения у детей, из них:	201(94,8)	180 (90,9)	190 (95,5)	124 (100)	4,154	0,125
Социально - сохраняющая	71 (35,3)	64 (35,6)	53 (27,9)	39 (31,5)	3,378	0,455
Социопатическая	31 (15,4)	29 (16,1)	21 (11,1)	16 (12,9)	2,504	0,647
Социально - дезадаптированная	99 (49,3)	87 (48,3)	116 (61,1)	69 (55,6)	7,968	0,061
Не удалось оценить социальный статус семьи	11 (5,2)	18 (9,1)	9 (4,5)	-	12,994	0,006

Таким образом, среди заболевших туберкулезом детей от 4 до 11 лет несколько преобладали девочки, в начале периода наблюдения чаще туберкулезом заболевали дети из сельских районов области, в период с 2011 по 2020 г дети, проживающие в городе Омске. Семьи практически двух третей

заболевших туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет отнесены к социально дезадаптированным.

3.2. Методы выявления туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте

Немногим более половины заболевших туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет выявлены при проведении скринингового обследования – ежегодной туберкулинодиагностики, а затем, иммунодиагностики с применением пробы с АТР ($p > 0,05$) (таблица 4). При этом доля детей, выявленных при прохождении ежегодного скринингового обследования, снизилась незначительно к периоду 2016-2020 г с 57,5% до 51,6% ($p > 0,05$). Доля детей от 4 до 11 лет, у которых туберкулез выявлен по обращению в общую лечебную сеть с жалобами, была небольшой и с течением времени в начале снижалась к периоду 2011-2015 г с 9% до 3% ($p < 0,05$), затем за период с 2016 по 2020 г. увеличилась до 6,4%. Небольшое количество детей, выявленных при обращении в учреждения первичного звена здравоохранения с жалобами, свидетельствует о благоприятном и бес- или малосимптомном течении специфического процесса у пациентов данной возрастной категории. В первом временном периоде 4,7% детей были выявлены при обследовании в группах риска, в период с 2011 по 2015 г – 1% детей, а затем в период с 2016 по 2020 г только 1 ребенок (0,81%), это были дети с туберкулезом почек ($p < 0,05$). Неблагоприятной тенденцией следует считать увеличение доли детей 4-11 лет, выявленных при обследовании по контакту, так с период с 2001 по 2005 год так выявлен туберкулез у 28,8% детей 4-11 лет, а последующие периоды с 2006 по 2020 г так выявлялся туберкулез у 40,4%, 38,2% и 37,9% детей ($p < 0,05$).

Таблица 4 – Методы выявления туберкулеза у детей в возрасте от 4 до 11 лет в разные временные периоды

Период \ Признак	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска	10 (4,7)	-	2 (1,0)	1 (0,81)	15,459	0,002
Обращение за медицинской помощью	19 (9,0)	3 (1,5)	6 (3,0)	8 (6,4)	14,502	0,003
Массовая иммунодиагностика	122 (57,5)	111 (56,0)	110 (55,3)	64 (51,6)	1,148	1,000
Обследование по контакту, из них	61 (28,8)	84 (42,4)	81 (40,7)	51 (41,1)	10,446	0,019
Выявлены одновременно с очагом	12 (5,7)	4 (2,0)	5(2,5)	4 (3,2)	4,919	0,237
Наблюдались по IV ГДН	49 (23,1)	80 (40,4)	76 (38,2)	47 (37,9)	17,077	0,003
Из них превентивное лечение получали	30 (61,2)	34 (42,5)	35 (46,1)	20 (42,6)	5,023	0,226

При этом, большая часть выявленных по контакту детей были взяты на учет по IV группе ДУ, и их количество в динамике увеличивалось. При этом количество детей, с отметкой в амбулаторной карте о проведении превентивного лечения, составляла от 61,2% до 42,6% от числа наблюдавшихся по контакту ($p > 0,05$). Это свидетельствует о несовершенстве наблюдения детей по IV группе учета у фтизиатра и требует выяснения дополнительных факторов, способствующих развитию заболевания у взятых под наблюдение по контакту детей, к которым может относиться, в том числе, не разобшение контакта за счет отказа от госпитализации источника инфекции, отсутствие контроля над проведением превентивной химиотерапии.

3.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей 4-11 лет во временном аспекте

При детальном изучении эпидемиологических данных выявлено преобладание установленного контакта с больным туберкулезом по отношению к числу детей, выявленных по контакту: соответственно по периодам наблюдения

36,3% против 23,1%, 42,9% против 40,4%, 44,2% против 38,2%, 48,4% против 37,9% (таблица 5).

Таблица 5 – Эпидемиологическая характеристика наличия и характера контакта у детей 4-11 лет, заболевших туберкулезом, в сравниваемые временные периоды

Период	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Признак						
Контакт установлен, из них:	77 (36,3)	85 (42,9)	88 (44,2)	60 (48,4)	5,321	0,199
Тесный семейный	58 (75,3)	55 (64,7)	48 (54,5)	39 (65,0)	7,758	0,067
Длительный	69 (89,6)	84 (98,8)	84 (95,5)	54 (90,0)	7,999	0,060
Кратковременный	8 (10,3)	1 (1,20)	4 (4,5)	6 (10,0)	7,999	0,060
С матерью	24 (41,4)	20 (36,4)	19 (39,6)	14 (35,9)	2,301	0,700
С отцом	35 (60,3)	36 (65,5)	30 (62,5)	27 (69,2)	2,813	0,573
С родственниками	11 (14,3)	26 (30,6)	36 (40,9)	17 (28,3)	14,266	0,003
С соседями	8 (10,4)	4 (4,7)	4 (4,5)	4 (6,7)	2,942	0,554
Бактериовыделение у источника	48 (62,3)	58 (68,2)	77 (87,5)	52 (86,7)	20,692	0,000
ЛУ	1 (2,08)	11 (18,9)	6 (7,8)	6 (11,5)	8,897	0,040
МЛУ	1 (2,08)	23 (39,6)	27 (35,0)	29 (52,7)	33,616	0,000
ШЛУ	1 (2,08)	10 (17,2)	1 (1,3)	2 (3,8)	17,864	0,000

При этом во временном аспекте количество лиц, имевших подтвержденный контакт с больным туберкулезом, увеличилось в период с 2001-2005 гг. с 36,3% до 48,4% в период 2016-2020 гг. ($p < 0,05$, при сравнении двух периодов). На этом фоне количество детей из тесного семейного контакта, относящихся к категории 1 круга в очаге туберкулеза, с течением времени снижалось за счет увеличения случаев контакта с другими родственниками. У большинства детей, имевших контакт с больными туберкулезом, он оказался продолжительным. При семейном контакте чаще источником инфекции оказывались отцы, чем матери заболевших детей, в небольшом проценте случаев в семье болели туберкулезом оба родителя.

Противоположная картина отмечалась в категории 2 круга очагов инфекции: увеличивалось количество детей 4-11 лет, заболевших в результате контакта с родственниками, больными туберкулезом, с 14,3% до 40,9% ($p < 0,05$). При этом незначительно снижалась доля детей 4-11 лет, заболевших

туберкулезом в результате контакта с соседями, преимущественно кратковременного.

Дети 4-11 лет, заболевшие туберкулезом, с 2011 по 2020 г., достоверно чаще имели контакт с больными бактериовыделителями ($p < 0,05$). Отражением неблагоприятных эпидемиологических тенденций явилось наличие и увеличение частоты МЛУ возбудителя заболевания у источника инфекции заболевших туберкулезом детей 4-11 лет. Особенно неблагоприятный характер контакта в плане МЛУ и ШЛУ возбудителя оказался в период с 2016 по 2020 год.

3.4. Локализация и клинические формы туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет во временном аспекте

Свидетельством улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу, как в стране, так и в Омской области, стало уменьшение абсолютного количества заболевших туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет за анализируемый 20-летний период с 212 до 124 в последний 5-летний период.

У детей возрастной группы 4-11 лет на протяжении 20-летнего периода наблюдения преобладал туберкулез органов дыхания, в динамике к периодам 2011-2020 гг. даже с некоторым увеличением его доли на 2,6% с 91,0% до 93,6% ($p > 0,05$) (таблица 6). Это увеличение доли туберкулеза органов дыхания к периодам 2011-2020 гг. объясняется уменьшением доли внелегочного туберкулеза с 6,6 до 3%, с наименьшими значениями в период с 2005 по 2011 г., где она составляла 0,5% ($p = 0,003$). Доля генерализованного туберкулеза также менялась, и была наибольшей в период с 2006 по 2011 г, составив 7,0% ($p > 0,05$).

Туберкулез в группе детей 4-11 лет за 20-летний период наблюдения редко сопровождался бактериовыделением (таблица 6). Так, туберкулез органов дыхания подтверждался обнаружением возбудителя в 4,3-5,9% случаев без достоверного увеличения частоты бактериовыделения ($p > 0,05$) несмотря на совершенствование методов бактериологической диагностики. Внелегочный туберкулез с бактериовыделением был у каждого пятого ребенка в период с 2001

по 2005 г. и у 66,7% и 60,0% детей в периоды с 2011 по 2015 г. и с 2016 по 2020 г. ($p>0,05$).

В структуре туберкулеза органов дыхания у детей от 4 до 11 лет самой частой формой туберкулеза за период с 2001 по 2015 год был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, при этом его доля снижалась за счет увеличения первичного туберкулезного комплекса. В период с 2016 по 2020 г на первое место в структуре туберкулеза органов дыхания вышел первичный туберкулезный комплекс, на его долю пришлось 50,0% случаев ТОД ($p<0,05$). У детей от 4 до 11 лет зарегистрированы единичные случаи плеврита с 2006 по 2020 г., единичные случаи инфильтративного туберкулеза в периоды с 2006 по 2015 год ($p>0,05$), туберкулом в период с 2006 по 2020 г., очагового туберкулеза только в период с 2016 по 2020 г. ($p<0,05$). Осложнения ТОД у детей от 4 до 11 лет за 20-летний период наблюдения диагностированы в 5,2% - 9,4% случаев с увеличением количества случаев осложненного течения в период 2011-2020 г. ($p>0,05$). К осложнениям отнесены ателектазы, количество которых в динамике снижалось, фаза распада с количеством случаев от 3 до 6 за рассматриваемые временные периоды, фаза обсеменения диагностирована у 3, 5, 8 и 6 детей в сравниваемые временные периоды ($p>0,05$).

У детей 4-11 лет за 20 лет наблюдения регистрировались немногочисленные случаи изолированного внелегочного туберкулеза, им заболели 26 детей. При этом, 14 случаев внелегочного туберкулеза (66,7%) выявлены в период с 2001 по 2005 г. ($p<0,05$). Лидировал среди локализаций внелегочного туберкулеза туберкулез почек, он развился у 42,9% детей с внелегочным туберкулезом в период с 2001 по 2005 г., у 100% детей с 2006 по 2015 г., у 60% детей за период с 2016 по 2020 г. ($p>0,05$). В первый пятилетний период наблюдения у детей 4-11 лет диагностировано 4 случая туберкулеза костей и суставов, по 2 случая абдоминального туберкулеза и туберкулеза периферических лимфатических узлов. В период с 2016 по 2020 г. диагностированы 2 случая туберкулеза кожи и подкожной клетчатки ($p>0,05$).

Таблица 6 – Клинические формы туберкулеза у больных туберкулезом детей 4 - 11 лет в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Период	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Форма туберкулеза						
ТОД, из них:	193 (91)	183 (92,4)	186 (93,5)	116 (93,6)	1,119	1,000
МБТ (+)	9 (4,7)	8 (4,4)	11 (5,9)	5 (4,3)	0,632	1,000
ТВЛУ	165 (85,5)	145(79,2)	143 (76,9)	53 (45,6)	65,890	0,000
ПТК	28 (14,3)	34 (18,6)	40 (21,5)	58 (50,0)	68,401	0,000
ИТЛ	-	1 (0,5)	1 (0,5)	-	1,680	0,878
ОТЛ	-	-	-	2 (1,7)	8,977	0,038
Туберкулема	-	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,7)	3,394	0,453
Плеврит	-	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,85)	1,394	0,967
Осложнения ТОД	10 (5,2)	11 (5,9)	15 (8,1)	11 (9,4)	2,697	0,600
Фаза обсеменения	3 (30,0)	5 (45,4)	8 (53,3)	6 (54,5)	1,664	0,883
Фаза распада	3 (30,0)	6 (54,5)	6 (40,0)	3 (27,3)	2,104	0,753
Ателектаз	4 (60,0)	-	1 (6,7)	2 (18,2)	7,793	0,066
Внелегочный туберкулез, из них:	14 (6,6)	1 (0,5)	6 (3,0)	5 (4,0)	11,395	0,012
МБТ (+)	3 (21,4)	-	4 (66,7)	3 (60,0)	5,338	0,197
Мочевой системы	6 (42,9)	1(100)	6 (100)	3 (60,0)	6,444	0,121
Периферических лимфоузлов	2 (14,3)	-	-	-	1,857	0,825
Костей и суставов	4 (28,6)	-	-	-	4,052	0,334
Абдоминальный	2 (14,3)	-	-	-	1,857	0,825
Кожы и подкожной клетчатки	-	-	-	2 (40,0)	9,100	0,036
Генерализованный туберкулез, из них:	5 (2,4)	14 (7)	7 (3,5)	3 (2,4)	7,350	0,080
МБТ (+)	4 (80)	11 (78,6)	5 (71,4)	3 (100)	5,366	0,195
Менингоэнцефалит	-	-	-	1 (33,3)	8,976	0,038
Диссеминированный ТЛ	-	1 (7,1)	1 (14,3)	-	1,189	1,000
Сочетание ТОД и внелегочных локализаций, из них	5 (100)	13 (92,9)	6 (85,7)	2 (66,7)	2,558	0,633
ТВЛУ + мочевой системы	4 (80)	11 (84,6)	4 (66,6)	2 (100)	1,370	0,975
ТВЛУ + периферических лифоузлов	1 (20)	-	-	-	4,368	0,300
ТВЛУ + абдоминальный	-	-	1 (16,7)	-	3,467	0,439
ПТК + мочевой системы	-	2 (15,4)	1 (16,7)	-	1,256	1,000

Генерализованный туберкулез у детей от 4 до 11 лет развивался с частотой 2,4-7% случаев от всех случаев туберкулеза в данной возрастной группе (p=0,08). Благоприятной тенденцией следует считать отсутствие в структуре генерализованного туберкулеза у детей 4-11 лет менингоэнцефалитов за период с

2001 по 2015 г, в период с 2016 по 2020 г диагностирован 1 случай менингоэнцефалита в структуре генерализованного туберкулеза у ребенка 9 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, этиология менингоэнцефалита признана смешанной за счет обнаружения ДНК МБТ и ДНК ВЭБ в ликворе у ребенка, одновременно у ребенка диагностирован диссеминированный туберкулез легких (в структуре заболевших детей от 4 до 11 лет случай учтен один раз, зарегистрирован как менингоэнцефалит). По данным литературы и по нашему мнению, случаи диссеминированного туберкулеза у детей следует относить к генерализациям специфического процесса, так как в основе его лежит прогрессирование туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов [140, 149]. Диссеминированный туберкулеза развился у одного ребенка в период с 2006 по 2011 г. и у одного ребенка в период с 2011 по 2015 г. Остальные случаи генерализованных процессов у детей от 4 до 11 лет были представлены сочетанием ТОД и внелегочного туберкулеза, в структуре сочетаний преобладали сочетание ТВЛУ и мочевого туберкулеза.

В целом, туберкулез у детей 4 – 11 лет протекал относительно благоприятно с преобладанием в его структуре поражения органов дыхания, при этом в период с 2016 по 2020 г на первое место в структуре ТОД вышел ПТК за счет уменьшения количества случаев ТВЛУ. Осложнения ТОД у детей 4-11 лет развивались редко (5,2% - 9,4%). Бактериологическое подтверждение диагноза ТОД у детей 4-11 лет было лишь в 4,3% - 5,9% случаев. Число детей от 4 до 11 лет с изолированным внелегочным туберкулезом с течением времени снижалось, у детей данного возраста преобладал туберкулез мочевой системы, в последний 5-летний период диагностированы 2 случая туберкулеза кожи. При внелегочном туберкулезе у детей 4-11 лет часто обнаруживался возбудитель заболевания в моче. Доля генерализованных процессов у детей 4-11 лет была небольшой, максимальной в период с 2006 по 2010 г., отсутствием менингитов и менингоэнцефалитов до 2015 г., генерализованный туберкулез в большинстве случаев подтверждался бактериовыделением.

3.5. Основные клинические и рентгенологические характеристики туберкулезного процесса у детей 4-11 лет во временном аспекте

Известно, что туберкулез, в том числе у детей, на ранних стадиях развития протекает бессимптомно, именно поэтому для его выявления предусмотрен скрининг всего населения, включающий иммунодиагностику у детей [114]. У детей 4-11 лет, включенных в исследование, туберкулез в большинстве случаев протекал бессимптомно или малосимптомно (таблица 7). При этом, с течением времени нарастало количество детей, у которых туберкулез начинался и выявлялся до появления клинических симптомов. Частота бронхолегочного синдрома снижалась с I периода к III периоду с 19,8% до 6,0%, но затем в период с 2016 по 2020 г возросла до 17,7% ($p < 0,05$). Слабость, утомляемость в сравниваемые временные периоды отмечены у 23,6%-33,0% заболевших туберкулезом детей от 4 до 11 лет ($p > 0,05$). Полиадения, как частая параспецифическая реакция, отмечена в данных осмотра в историях болезни у 40,6% - 86,2% детей ($p < 0,05$). Другие параспецифические реакции регистрировались у детей 4-11 лет с возрастающей частотой в сравниваемые временные периоды – 2,8%, 1,0%, 6,0%, 8,9% ($p < 0,05$). Среди них встречались кератоконъюнктивиты ($p > 0,05$), реже суставной синдром ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Клинические проявления туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Проявления \ Периоды	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Интоксикационный синдром	50 (23,6)	37 (18,7)	24 (12,1)	29 (23,4)	10,639	0,018
Бронхолегочный синдром	42 (19,8)	48 (24,2)	12 (6,0)	22 (17,7)	25,665	0,000
Полиадения	86 (40,6)	172 (86,8)	142 (71,4)	107 (86,2)	127,91	0,000
Другие параспецифические реакции, из них:						
Кератоконъюнктивит	6 (2,8)	2 (1,0)	12 (6,0)	11 (8,9)	14,280	0,003
Суставной синдром (артрит)	6 (100)	1 (50)	10 (83,3)	8 (72,7)	3,141	0,502
	-	1(50)	2 (16,7)	3 (27,3)	3,141	0,502

В абсолютных числах и в процентном отношении у детей с течением времени чаще стал регистрироваться первичный туберкулезный комплекс (ПТК) ($p < 0,05$), его развитие у детей 4-11 лет чаще сопровождалось верхнедолевой локализацией процесса ($p > 0,05$), во все временные периоды с поражением правого легкого ($p > 0,05$) (таблица 8). Осложненное течение ПТК у детей 4-11 лет наблюдалось в 7,2% - 12,1% случаев. Распад легочной ткани встречался в 50,0% - 80,0% всех случаев осложненного ПТК, чаще в период 2006-2010 г. ($p > 0,05$).

В одном случае у ребенка с ПТК зарегистрирован ателектаз сегментов легкого в период с 2001 по 2005 г. Фаза обсеменения диагностирована в 28,6 – 57,1% осложненных случаев ПТК ($p > 0,05$).

Таблица 8 – Рентгенологическая характеристика первичного туберкулезного комплекса (ПТК) у детей в возрасте 4-11 в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Локализация и характеристика	Периоды				χ^2	p
	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)		
Всего ПТК, из них:	28 (13,2)	34 (17,1)	40 (20,1)	58 (46,8)	68,401	0,000
Верхнедолевой	25 (89,3)	29 (85,3)	34 (85,0)	41 (70,7)	5,974	0,149
Нижнедолевой	3 (10,7)	5 (14,7)	6 (15,0)	17 (29,3)	5,974	0,149
Правосторонний	18 (64,3)	20 (58,8)	26 (65,0)	35 (60,3)	0,426	1,000
Левосторонний	10 (35,7)	14 (41,2)	14 (35,0)	23 (39,7)	0,426	1,000
Осложненное течение ПТК, из них:	2 (7,1)	4 (12,9)	5 (12,5)	7 (12,1)	7,477	0,076
Фаза обсеменения	-	2 (28,6)	2 (28,6)	4 (57,1)	7,539	0,074
Фаза распада	1 (50)	2 (50)	4 (80)	3 (50,0)	3,082	0,514
Ателектаз	1 (25,0)	-	-	-	5,217	0,208

Количество случаев диагностированного ТВЛУ уменьшалось с течением времени с 85,5% до 45,6% ($p < 0,05$) и сопровождалось двусторонним их поражением с увеличением его частоты с 44,2% до 64,1%, 62,2, 52,8% случаев, соответственно по временным периодам ($p < 0,05$) (таблица 9). При одностороннем специфическом поражении внутригрудных лимфоузлов чаще они поражались справа, однако с течением времени количество правосторонних локализаций

ТВЛУ снизилось с 40,6% до 25,9% ($p < 0,05$), соответственно левосторонних увеличилось с 5,5% во II сравниваемый период до 18,9% в IV период ($p < 0,05$).

С течением времени отмечалось уменьшение количества туберкулезных процессов с поражением одной группы лимфоузлов с 91,5% до 39,6% и увеличение доли детей с поражением нескольких групп лимфатических узлов средостения с 8,5% до 60,4% ($p < 0,05$) (таблица 9), что связано с совершенствованием методов визуализации, более частым использованием МСКТ ОГК в обследовании детей. При поражении одной группы лимфоузлов чаще развивался процесс в бронхопульмональных лимфатических 98,7% до 90,4% ($p < 0,05$), при этом отмечалось увеличение частоты поражения трахеобронхиальных лимфатических узлов с 1,3% до 4,8% ($p > 0,05$) и паратрахеальных лимфоузлов – с 1,8% до 4,8% ($p > 0,05$). В динамике множественное специфическое поражение лимфоузлов средостения увеличилось с 8,5% до 60,4% ($p < 0,05$). Наиболее часто регистрируемым было поражение бронхопульмональных лимфатических узлов в 72,4% - 100% ($p < 0,05$), затем паратрахеальных - с частотой от 71,4% до 28,1% ($p > 0,05$) и трахеобронхиальных - с частотой от 71,4% до 31,3 ($p < 0,05$) с уменьшением во времени, реже в процесс вовлекались бифуркационные лимфоузлы с частотой от 3,2% до 20,7% ($p > 0,05$), поражение парааортальных лимфоузлов отмечено во II и III временных периодах с частотой 9,7% - 6,9% ($p > 0,05$).

Осложненное течение ТВЛУ отмечено в 4,8% - 7,5% случаев, с нарастанием в течение периода наблюдения ($p > 0,05$). Ателектазы развивались в единичных случаях от трех до одного в I, III и IV сравниваемых периодах. Фаза распада при ТВЛУ регистрировалась в первых трех сравниваемых периодах в трех, четырех и 3 случаях соответственно ($p > 0,05$), это было формирование лимфожелезистых каверн, и распада ткани легкого в зоне бронхолегочного поражения.

Таблица 9 – Рентгенологическая характеристика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВЛУ) у детей в возрасте 4-11 лет в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Локализация и характеристика	Периоды	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Всего ТВЛУ, из них:		165 (85,5)	145(79,2)	143 (76,9)	53 (45,6)	65,890	0,000
Правосторонняя локализация		67 (40,6)	44 (30,3)	37 (25,9)	15 (28,3)	19,658	0,000
Левосторонняя локализация		25 (15,1)	8 (5,5)	17 (11,9)	10 (18,9)	10,792	0,016
Двусторонняя локализация		73 (44,2)	93 (64,1)	89 (62,2)	28 (52,8)	19,658	0,000
Увеличена одна группа лимфоузлов, из них:		151 (91,5)	114 (78,6)	114 (79,7)	21 (39,6)	95,882	0,000
Бронхопульмональные лимфоузлы		149 (98,7)	114 (100)	109 (95,6)	19 (90,4)	98,054	0,000
Паратрахеальные лимфоузлы		-	-	2 (1,8)	1 (4,8)	3,898	0,367
Трахеобронхиальные лимфоузлы		2 (1,3)	-	2 (1,8)	1(4,8)	1,908	0,810
Бифуркационные лимфоузлы		-	-	1 (0,9)	-	2,687	0,443
Увеличены несколько групп лимфоузлов, из них:		14 (8,5)	31 (21,4)	29 (20,3)	32 (60,4)	24,645	0,000
Бронхопульмональные лимфоузлы		11(78,6)	31 (100)	21(72,4)	32 (100)	31,789	0,000
Паратрахеальные лимфоузлы		9 (64,3)	17 (54,8)	23 (79,3)	9 (28,1)	7,738	0,067
Трахеобронхиальные лимфоузлы		10 (71,4)	20 (64,5)	7(24,1)	10 (31,3)	8,848	0,040
Бифуркационные лимфоузлы		1 (7,1)	1 (3,2)	6 (20,7)	4 (12,5)	7,654	0,070
Парааортальные лимфоузлы		-	3 (9,7)	2 (6,9)	-	4,642	0,267
Осложненное течение ТВЛУ, из них:		8 (4,8)	7 (4,8)	10 (7,0)	4 (7,5)	0,883	1,000
Фаза обсеменения		3 (37,5)	3 (42,9)	6 (60,0)	2 (50,0)	1,797	0,843
Фаза распада		3 (37,5)	4 (57,1)	3 (30,0)	-	2,383	0,678
Ателектаз		2 (25,0)	-	1 (12,5)	2 (33,3)	3,254	0,479

Таким образом, первичный туберкулез у детей 4-11 лет чаще протекал малосимптомно или бессимптомно: частота интоксикационного и бронхолегочного синдрома была невысокой, их проявления выявлены у каждого

4-го или 3-го ребенка в сравниваемые временные периоды. Первичный туберкулез у детей 4-11 лет часто сопровождался полиаденией (до 86% случаев), другие параспецифические реакции встречались реже. С течением времени чаще у детей 4-11 лет стали диагностировать ПТК и реже ТВЛУ. Для ПТК была характерна верхнедолевая локализация, с большей частотой поражения правого легкого, осложнения ПТК развивались в 7,1% - 12,1% случаев, с увеличением их частоты в динамике 20-летнего периода, наиболее часто ПТК осложнялся распадом легочной ткани. ТВЛУ мог быть как односторонним с более частым поражением лимфатических узлов корня правого легкого, так и двусторонним в половине случаев и более в периоды с 2006 по 2020 годы. При ТВЛУ чаще отмечалось поражение бронхопульмональных лимфатических узлов, как при одиночном, так и сочетанном специфическом процессе. С течением времени реже стали выявлять поражение трахеобронхиальной группы при множественном туберкулезном процессе в лимфатических узлах средостения.

3.6. Результаты стационарного этапа лечения туберкулеза у детей 4-11 лет во временном аспекте

В таблице 10 представлены результаты стационарного этапа лечения больных туберкулезом детей 4-11 лет с 2001 по 2020 год. Среди госпитализированных детей были дети, покинувшие стационар и продолжившие лечиться амбулаторно. Завершили основной курс лечения от 83,1% до 91,4% детей. При этом, у всех пациентов туберкулезный процесс из активной фазы, инфильтрации, перешел в фазы обратного развития. Чаще у детей 4-11 лет по завершению стационарного этапа лечения диагностировали фазу рассасывания и уплотнения, с увеличением ее доли в динамике к периоду 2011-2015 г. ($p < 0,05$).

Вторым по частоте исходом стационарного этапа лечения была фаза уплотнения, которая отмечалась у 34,8% - 26,6% детей ($p > 0,05$). Наиболее благоприятная фаза рассасывания отмечена лишь у 9,6%-15,5% ($p > 0,05$) выписываемых из стационара детей. Кальцинация зарегистрирована у 13,5% -

9,2% детей от 4 до 11 лет, завершивших курс лечения в стационаре ($p>0,05$).

Таблица 10 – Фаза туберкулезного процесса при выписке из стационара у больных туберкулезом органов дыхания детей 4-11 лет, завершивших основной курс лечения в разные временные периоды

Периоды	I период 2001-2005 n=212 (100%)	II период 2006-2010 n=198 (100%)	III период 2011-2015 n=199 (100%)	IV период 2016-2020 n=124 (100%)	χ^2	p
Фаза при выписке						
Завершили ОГК, из них фаза при выписке:	178 (84,6)	181 (91,4)	173 (86,9)	103 (83,1)	6,592	0,113
Рассасывания	17 (9,6)	15 (8,3)	15 (8,7)	16 (15,5)	3,564	0,422
Уплотнения	62 (34,8)	57 (31,5)	46 (26,6)	31 (30,1)	2,629	0,616
Рассасывания и уплотнения	75 (42,1)	87 (48,0)	96 (55,5)	45 (43,7)	8,872	0,040
Кальцинации	24 (13,5)	22 (12,2)	16 (9,2)	11 (10,7)	1,712	0,868

Резюме

Таким образом, в динамике 20-летнего периода наблюдения уменьшалось количество случаев туберкулеза у детей 4-11 лет, с 212 в период с 2001 по 2005 год, до 124 в период с 2016 по 2020 год. Среди заболевших туберкулезом детей в возрасте 4-11 лет в период с 2001 по 2010 год преобладали жители села, в период с 2011 по 2020 год - жители города ($p<0,05$).

Основным способом выявления туберкулеза у детей 4-11 лет была иммунодиагностика, ей выявлено 57,1% - 51,6% случаев туберкулеза. Следующим по частоте выявления случаев туберкулеза у детей 4-11 лет было обследование по контакту, с достоверным увеличением числа случаев выявленного туберкулеза в динамике с 28,8% по 41,1% ($p<0,05$). При этом, с течением времени достоверно снижались доли детей 4-11 лет, у которых туберкулез был выявлен при обследовании групп риска (4,7% и 1,0%, $p <0,05$) и при обращении за медицинской помощью (9,0% и 3,0%, $p <0,05$).

Дети 4-11 лет, туберкулез у которых выявлен при обследовании по контакту, наблюдались в IV группе ДН в большинстве случаев (23,1% - 37,9%, $p <0,05$), одновременно с очагом туберкулез у детей выявлялся редко – в 5,7% и 3,2% случаев ($p>0,05$). В амбулаторных картах детей, наблюдавшихся по

контакту, имелась отметка о проведении превентивного лечения в 61,2% - 42,6% случаев ($p < 0,05$), что свидетельствовало о возможном отсутствии контроля за его проведением. При постановке диагноза туберкулеза у детей 4-11 лет контакт был установлен у 36,3% - 48,4% детей, основной формой контакта являлся контакт с родителями, при этом дополнительно (вне зависимости от обследования о контакту) контакт был выявлен в 7,5%-7,3% случаев, это были преимущественно случаи контакта с соседями. В динамике 20-летнего периода наблюдения увеличивалось количество случаев контакта с бактериовыделителями (62,3% - 86,7%, $p < 0,05$), с ростом МЛУ ($p < 0,05$) и ШЛУ возбудителя ($p < 0,05$) у источника инфекции.

У детей 4-11 лет в структуре локализаций туберкулеза преобладал туберкулез органов дыхания, достоверно снижалась доля детей с внелегочным туберкулезом (6,6% и 3,0%, $p < 0,05$). Среди форм туберкулеза органов дыхания преобладали первичные формы, к периоду 2015-2020 гг. снижалась доля ТВЛУ (85,5% и 45,6%, $p < 0,05$) и увеличивалась доля процессов с поражением легочной ткани – ПТК с 14,3% до 50,0% ($p < 0,05$). Бактериовыделение при туберкулезе органов дыхания у детей 4-11 лет определялось в 4,3% - 5,9% случаев, при внелегочном (66,7% - 60,0%) и генерализованном туберкулезе (80,0% - 100%) в большинстве случаев.

Выявление туберкулеза у детей 4-11 лет преимущественно при проведении профилактических осмотров соответствует его малосимптомному течению. Интоксикационный синдром отмечен у каждого 8-го – 4-го ребенка 4-11 лет, заболевшего туберкулезом, бронхолегочный синдром – у каждого 15-го – 4-го ребенка в сравниваемые периоды. Наименьшее количество клинических симптомов у детей с диагностированным туберкулезом отмечалось в период с 2011 по 2015 гг. Осложненное течение ПТК (4,1% - 12,0%) и ТВЛУ (4,8% - 7,5%) встречалось редко. С течением времени наблюдения у детей 4-11 лет чаще стали выявляться поражения нескольких групп лимфатических узлов в составе ТВЛУ (8,5% и 60,4%), что связано с внедрением МСКТ ОГК, при этом наиболее часто отмечалось поражение бронхопульмональных лимфатических узлов на

протяжении всего периода наблюдения. Увеличение частоты вовлечения в туберкулезный процесс паратрахеальных (28,1% и 71,4%), трахеобронхиальных (31,3% и 71,4%) и бифуркационных (3,2% и 20,7%) лимфатических узлов отмечено у детей 4-11 лет к периоду 2015-2020 год.

Туберкулез у детей 4-11 лет протекал благоприятно во всех случаях, дети выписывались из стационара с фазами обратного развития туберкулезного процесса, рассасывания, уплотнения и реже кальцинации.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО (4-6 ЛЕТ) И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (7-11 ЛЕТ) РАЗНЫХ ВРЕМЕННЫХ ПЕРИОДОВ

4.1. Туберкулез у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временной перспективе

В связи с выявлением особенностей патоморфоза туберкулеза у детей 4-11 лет в течение 20-летнего периода наблюдения при сравнении выделенных пятилетних периодов, заключающихся в увеличении количества детей, выявленных по контакту с больными туберкулезом бактериовыделителями с МЛУ возбудителя, в большей доле процессов с вовлечением легочной ткани (ПТК), поражением нескольких групп лимфатических узлов при ТВЛУ, увеличением доли осложненного туберкулеза органов дыхания, остается не раскрытым вопрос об истинном или ложном патоморфозе туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Именно в течение 20-летнего периода наблюдения менялись диагностические возможности противотуберкулезных учреждений, произошло внедрение аллерегена туберкулезного рекомбинантного, ускоренных методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ, МСКТ [5, 33, 102, 132]. С совершенствованием диагностических методов могут быть связаны эпидемиологические, диагностические и клинические особенности туберкулеза у детей избранной возрастной группы.

В связи с этим продолжено выявление особенностей туберкулеза у детей двух периодов детства, дошкольного и младшего школьного, при сравнении двух десятилетних периодов.

4.1.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте

Выявлены различия по социальному статусу заболевших туберкулезом детей дошкольного возраста в сравниваемые десятилетние периоды (таблица 11). С течением времени снижалась доля детей из социально сохраняемых семей среди заболевших с 40,2% до 25,5% ($p < 0,05$), за счет роста доли детей из социально дезадаптированных семей ($p < 0,05$). Это увеличение определялось увеличением количества заболевших туберкулезом детей из неполных семей.

Таблица 11 – Социальный статус семьи детей дошкольного возраста (4-6 лет) в разные временные периоды

Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Статус семьи				
Всего есть сведения у детей, из них	184 (91,1)	149 (96,1)	2,794	0,095
Социально - сохраняемая	74 (40,2)	38 (25,5)	7,340	0,007
Социопатическая	31 (16,8)	19 (12,8)	0,785	0,376
Социально - дезадаптированная	79 (42,9)	92 (67,7)	10,920	0,000
Нет сведений о семье	18 (8,9)	6 (3,9)	2,794	0,095

Таким образом, более половины заболевших туберкулезом детей дошкольного возраста относилось к семьям социального риска, при этом высокий социальный риск был у 16,8% - 12,8% семей заболевших туберкулезом детей.

4.1.2. Методы выявления туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте

Туберкулез у детей дошкольного возраста в 60,4% - 51,0% случаев выявлялся с помощью массовой туберкулинодиагностики ($p > 0,05$) (таблица 12). При обследовании по контакту с больным туберкулезом выявлено 36,6% - 45,2% ($p > 0,05$). По обращению за медицинской помощью в общую лечебную сеть с жалобами, подозрительными в отношении туберкулеза, выявлены единичные

случаи туберкулез у дошкольников ($p>0,05$). При обследовании групп риска выявлены 2 ребенка ($p>0,05$).

В таблице 12 представлены сведения, что большая часть детей, выявленных по контакту с больными туберкулезом, наблюдались по IV группе диспансерного учета у фтизиатра – 90,5% - 92,9% ($p>0,05$), из них 46,3%, 33,8% заболевших в дошкольном возрасте туберкулезом детей ($p<0,05$) получали превентивную химиопрофилактику по данным медицинской документации.

Таблица 12 – Методы выявления туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в разные временные периоды

Метод выявления	Период	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска		1 (0,5)	1 (0,6)	0,278	0,598
Обращение за медицинской помощью		5 (2,5)	5 (3,2)	0,010	0,918
Массовая туберкулинодиагностика		122 (60,4)	79 (51,0)	2,797	0,094
Обследование по контакту, из них		74 (36,6)	70 (45,2)	2,308	0,129
Выявлены одновременно с очагом		7 (9,5)	5 (7,1)	0,030	0,864
Наблюдались по IV ГДН,		67 (90,5)	65 (92,9)	2,529	0,112
из них превентивное лечение получали		31 (46,3)	22 (33,8)	1,633	0,201

Таким образом, массовая или плановая туберкулинодиагностика является основным способом выявления туберкулеза у дошкольников, при этом с ее помощью выявляется лишь половина случаев туберкулеза (у дошкольников). Выявление при обращении за медицинской помощью по обращению не характерно для случаев туберкулеза у детей 4-6 лет, в связи с его малосимптомностью. При этом, до 45,2% случаев туберкулез у дошкольников выявлено при обследовании по контакту, с небольшим количеством детей, у которых туберкулез выявлен одновременно с выявлением данного очага. Из имеющейся медицинской документации, превентивное лечение было назначено 46,3-33,8% детей в IV группе диспансерного учета. Это не позволило предотвратить туберкулез у дошкольников, предположительно в связи с отсутствием контроля за его проведением.

4.1.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте

Контакт у детей дошкольного возраста был установлен на 3,5% и 4,7% чаще, чем выявление при обследовании по контакту – в 40,1% и 49,7% всех случаев заболевания (таблица 13). При этом во втором десятилетнем периоде достоверно выросла доля детей, контактировавших с бактериовыделителем – с 66,7% до 88,3% ($p < 0,5\%$). Максимальное количество случаев ШЛУ-туберкулеза у источника инфекции пришлось на первый десятилетний период, свидетельствуя о положительном патоморфозе туберкулезе у детей дошкольного возраста.

Таблица 13 – Эпидемиологическая характеристика наличия и характера контакта у детей дошкольного возраста (4-6 лет), больных туберкулезом в сравниваемые временные периоды

Признак	Период	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Контакт установлен, из них:		81 (40,1)	77 (49,7)	2,885	0,089
Тесный семейный		54 (66,7)	49 (63,6)	0,054	0,816
Длительный		76 (93,8)	72 (93,5)	0,060	0,807
Кратковременный		5 (6,2)	5 (6,5)	0,060	0,807
С матерью		20 (24,7)	17 (22,1)	0,040	0,842
С отцом		35 (43,2)	34 (44,2)	0,002	0,968
С родственниками		20 (24,7)	24 (31,2)	0,533	0,465
С соседями		7 (8,6)	4 (5,2)	0,290	0,590
Бактериовыделение у источника		54 (66,7)	68 (88,3)	9,318	0,002
ЛУ		11 (20,4)	6 (8,8)	2,453	0,117
МЛУ		16 (29,6)	27 (39,7)	0,934	0,334
ШЛУ		10 (18,5)	1(1,5)	8,686	0,003

4.1.4. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временном аспекте

При оценке результатов туберкулинодиагностики на момент выявления заболевания (таблица 14) установлено, что у большинства детей отмечены положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ. Отрицательная анергия имела

место лишь у двух детей с генерализованным туберкулезом в период с 2001 по 2010 год ($p>0,05$). Процент сомнительных реакций также был небольшим – 2,5%, 2,6% ($p>0,05$) и приходился преимущественно на детей с внелегочными или генерализованными формами туберкулеза. Из положительных реакций у дошкольников чаще развивались положительные нормергические (72,0% и 72,7%, $p>0,05$), средней интенсивности или выраженные. На долю гиперергических реакций пришлось от 24,5% и 24,7% ($p>0,05$), с наиболее высокой долей везикуло-некротических реакций в период 2001-2010 гг. (24% и 13,2%; $p>0,05$).

Таблица 14 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в сравниваемые временные периоды при поступлении в стационар

Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу Манту				
Всего выполнено проб, из них:	200 (99,1)	154 (99,4)	0,053	0,817
Положительная нормергическая, из них:	144 (72,0)	112 (72,7)	0,001	0,975
-слабоположительная	23 (16,0)	7 (6,3)	9,507	0,002
-средней интенсивности	83 (57,6)	75 (67,0)	1,941	0,164
-выраженная	38 (26,4)	30 (26,8)	0,005	0,943
Гиперергическая	49 (24,5)	38 (24,7)	0,007	0,931
из них: с везикуло-некротической реакцией	11 (22,4)	5 (13,2)	1,812	0,178
Сомнительная	5 (2,5)	4 (2,6)	0,080	0,777
Отрицательная	2 (1,0)	-	0,280	0,597
Нет данных	2 (0,9)	1 (0,6)	0,053	0,817

При проведении туберкулинодиагностики детям перед выпиской из стационара доля нормергических реакций увеличилась до 91,3-91,5%, а гиперергических снизилась значительно до 5,0% - 6,8% ($p<0,05$, при сравнении результатов по периодам на момент поступления и выписки детей). При этом, количество сомнительных и отрицательных реакций оставалось единичным (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у детей дошкольного возраста 4-6 лет в разные временные периоды при выписке из стационара

Реакция \ Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Проба Манту не проведена	41 (20,3)	37 (23,9)	0,463	0,496
Проба Манту проведена, из них:	161 (79,7)	118 (76,1)	0,463	0,496
Положительная нормэргическая, из них: -	147 (91,3)	108 (91,5)	0,023	0,880
слабоположительная	37 (25,2)	19 (17,6)	1,667	0,197
-средней интенсивности	90 (61,2)	63 (58,3)	0,113	0,737
-выраженная	20 (13,6)	26 (24,1)	3,934	0,047
Гиперэргическая, из них: везикуло	8 (5,0)	8 (6,8)	0,146	0,702
некротические	3 (37,5)	-	1,641	0,200
Сомнительная	4 (2,5)	1 (0,8)	0,315	0,574
Отрицательная	2 (1,2)	1 (0,8)	0,074	0,786

Пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), препаратом Диаскинтест, начали выполнять на территории Омской области с 2009 года. Результаты постановки пробы с АТР отражены в таблице 16. У детей дошкольного возраста, заболевших туберкулезом, в более половины всех случаев постановки пробы с АТР ее результаты оказались гиперэргическими – 57,1% и 53,7%, с везикуло-некротическими реакциями в 16,7-11,3% случаев ($p > 0,05$).

Таблица 16 – Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) у детей дошкольного возраста (4-6 лет) при поступлении в стационар в разные временные периоды

Реакция на пробу с АТР \ Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Проба с АТР не проведена	87 (43,1)	6 (3,9)	67,932	0,000
Проба с АТР проведена, из них:	21(10,4)	149 (96,1)	255,013	0,000
Положительная нормэргическая, из них:	5 (23,8)	63 (42,2)	1,904	0,168
-слабо выраженная	-	1 (1,6)	2,710	0,100
-умеренно выраженная	1(20)	17 (27,0)	0,035	0,853
-выраженная	4 (80)	45 (71,4)	0,011	0,915
Гиперэргическая,	12 (57,1)	80 (53,7)	0,004	0,950
из них: везикуло-некротические	2 (16,7)	9 (11,3)	0,004	0,950
Сомнительная	-	2 (1,3)	0,299	0,585
Отрицательная	4 (19)	4 (2,7)	7,644	0,006
Нет данных	87 (43,1)	6 (3,9)	67,932	0,000

При проведении пробы с Диаскинтестом у дошкольников после завершения курса стационарного лечения во втором десятилетнем периоде (2011-2020 гг) процент гиперергических реакций снизился с 53,7% при поступлении до 27,8% (таблица 17). Более достоверные результаты пробы с АТР получены в период с 2011 по 2020 год. В это временной период доля отрицательных реакций на Диаскинтест у детей дошкольного возраста на момент выявления туберкулеза была 2,7%, на момент выписки из стационара - 2,6%.

Таблица 17 – Результаты пробы с АРТ (Диаскинтест) у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в разные временные периоды при выписке из стационара

Реакция на пробу с АТР \ Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Проба с АТР не проведена	98 (48,5)	40 (25,8)	18,127	0,000
Проба с АТР проведена, из них:	10 (5,0)	115 (74,2)	181,771	0,000
Положительная нормергическая, из них	3(30)	77 (67)	3,968	0,046
слабо выраженная	3(100)	15 (19,5)	6,615	0,010
-умеренно выраженная	-	16 (20,8)	0,022	0,883
-выраженная	-	46 (59,7)	2,127	0,145
Гиперергическая, из них: везикуло-некротические	5 (50) 1(20)	32 (27,8) 1 (3,1)	1,237 0,239	0,266 0,625
Сомнительная	1(10)	3 (2,6)	0,114	0,736
Отрицательная	1(10)	3 (2,6)	0,114	0,736

Таким образом, для туберкулеза у дошкольников характерны положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ и аллерген туберкулезный рекомбинантный. При этом, и на момент постановки диагноза туберкулеза и по завершении курса стационарного лечения большая часть реакций на пробу с туберкулином являлась положительными нормергическими, гиперергических реакций было от 5,0 до 6,8%. Реакция на пробу с АТР на момент постановки диагноза туберкулез у детей 4-6 лет в половине случаев была гиперергической, в отличии от пробы Манту с 2 ТЕ. На момент выписки из стационара у детей 4-6 лет снижалась доля гиперергических реакций, как на пробу Манту с 2 ТЕ, так и на пробу с АТР.

4.1.5. Основные клинические формы туберкулеза у детей дошкольного возраста (4-6 лет) во временной перспективе

В таблице 18 представлена структура клинических форм туберкулеза, диагностированных у детей дошкольного возраста (4-6 лет) за 20-летний период (с 2001 по 2020 г.).

У детей дошкольного возраста в 93,1-96,8% случаев развивался изолированный туберкулез органов дыхания ($p>0,05$). При этом, Бактериовыделение зарегистрировано лишь 5,9% - 6,0% случаев ($p>0,05$). В структуре форм туберкулеза органов дыхания присутствовали в основном туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, с преобладанием ТВЛУ ($p<0,05$). При этом, в последний пятилетний период уменьшилось количество случаев ТВЛУ до 76,7% и возросло количество случаев ПТК до 21,3% ($p<0,05$). Осложненное течение первичных форм туберкулеза отмечалось у дошкольников в 5,0% -6,7% случаев ($p>0,05$), это были единичные случаи распада, развития ателектатических поражений, обсеменения легочной ткани.

Изолированный внелегочный туберкулез у дошкольников был представлен в 2001-2010 г. двумя случаями туберкулеза мочевой системы и единичными случаями костно-суставного и абдоминального туберкулеза, в 2011-2020 г – двумя случаями туберкулеза кожи. Бактериовыделение при внелегочном туберкулеза обнаружено в одном случае (25,0%) (таблица 18).

Генерализованный туберкулез был представлен диссеминированным туберкулезом, по одному случаю в сравниваемые периоды ($p>0,05$), и сочетанием туберкулеза органов дыхания и почек ($p>0,05$). Таким образом, внелегочные локализации туберкулеза развивались у детей дошкольного возраста в период с 2006 по 2015 год, но всегда сочетались со специфическим процессом органов грудной полости ($p>0,05$).

Таблица 18 – Клинические формы туберкулеза у больных туберкулезом детей дошкольного возраста (4 - 6 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Период	И период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	P
Форма туберкулеза				
ТОД, из них:	188 (93,1)	150 (96,8)	1,710	0,191
МБТ (+)	11 (5,9)	9 (6,0)	0,030	0,861
ТВЛУ	163 (86,7)	115 (76,7)	5,088	0,024
ПТК	24 (12,8)	32 (21,3)	3,832	0,050
ИТЛ	-	-	-	-
ОТЛ	-	1 (0,7)	0,013	0,910
Туберкулема	1 (0,5)	1 (0,7)	0,306	0,580
Плеврит	-	1 (0,7)	0,013	0,910
Осложнения ТОД, из них:	10 (5,3)	10 (6,7)	0,084	0,772
Фаза обсеменения	2 (20)	6 (60)	1,875	0,171
Фаза распада	5 (50)	1 (10)	2,143	0,143
Ателектаз	3 (30)	3 (30)	0,238	0,626
Внелегочный туберкулез, из них:	4 (2,0)	2 (1,3)	0,008	0,930
МБТ (+)	1 (25)	-	0,150	0,699
Мочевой системы	2 (50)	-	0,094	0,759
Костей и суставов	1 (25)	-	0,150	0,699
Абдоминальный	1 (25)	-	0,150	0,699
Кожи и подкожной клетчатки	-	2 (100)	2,344	0,126
Генерализованный туберкулез, из них:	10 (5,0)	3 (1,9)	1,494	0,222
МБТ+	9 (90)	2 (66,7)	0,005	0,944
Менингоэнцефалит	-	-		
Диссеминированный ТЛ	1 (10)	1 (33,3)	0,005	0,944
Сочетание ТОД и внелегочных локализаций, из них:	9 (4,5)	2 (1,3)	0,005	0,944
ТВЛУ + мочевой системы	9 (100)	2 (100)	-	-

Таким образом, дошкольники в основном заболевали туберкулезом органов дыхания, первичными формами, такими как ТВЛУ и ПТК. В последний десятилетний период наблюдения у дошкольников достоверно возросла доля ПТК с сохранением лидирующих позиций ТВЛУ. Внелегочный и генерализованный туберкулез у дошкольников развивались в единичных случаях, менингитов не было.

4.1.6. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей дошкольного возраста во временной перспективе

Туберкулез у детей дошкольного возраста часто протекал бессимптомно (таблица 19). Интоксикационный синдром на протяжении всего периода наблюдения имел место у каждого пятого ребенка дошкольного возраста с туберкулезом ($p < 0,05$). Наличие бронхолегочного синдрома, проявляющегося кашлем, снижалось достоверно в динамике наблюдения с 24,8% до 9,0% ($p < 0,05$).

Таблица 19 – Клинические проявления туберкулеза при поступлении в стационар у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в различные временные периоды (2001-2020 г.)

Проявления	Периоды	I период 2001-2010 n=202 (100%)	II период 2011-2020 n=155 (100%)	χ^2	p
Интоксикационный синдром		42 (20,8)	30 (19,4)	0,041	0,840
Бронхолегочный синдром		50 (24,8)	14 (9,0)	13,682	0,000
Полиадения		147 (72,8)	104 (67,1)	1,095	0,295
Другие параспецифические реакции, из них:		4 (2,0)	18 (11,6)	0,011	0,916
Кератоконъюнктивит		4 (100)	15 (83,3)	0,005	0,942
Суставной синдром (артрит)		-	3 (16,7)	0,005	0,942

Первичный туберкулезный комплекс у детей дошкольного возраста развивался реже, чем туберкулез внутригрудных лимфоузлов. В динамике его частота нарастала ($p < 0,5$). В таблице 20 представлена рентгенологическая характеристика ПТК у детей дошкольного возраста в сравниваемые временные периоды. У детей дошкольного возраста ПТК чаще развивался в верхних долях легких, с большей частотой в правом легком. Достоверных различий в частоте локализаций ПТК по временным периодам не выявлено.

Таблица 20 – Рентгенологическая характеристика ПТК у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Характеристика \ Период	I период 2001-2010 n=24 (100%)	II период 2011-2020 n=32 (100%)	χ^2	p
Верхнедолевой	19 (79,2)	27 (84,4)	0,023	0,880
Нижнедолевой	5 (20,8)	5 (15,6)		
Правосторонний	16 (66,7)	19 (59,3)	0,078	0,780
Левосторонний	8 (33,3)	13 (40,7)		
Осложненное течение ПТК, из них:	3 (12,5)	3 (9,4)	0,004	0,950
Фаза обсеменения	1 (33,3)	3 (100)	0,750	0,386
Фаза распада	1 (33,3)	-	0,000	1,000
Ателектаз	1 (33,3)	-	0,000	1,000

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов был самой частой формой туберкулеза у дошкольников, с достоверным снижением его доли к периоду 2011-2020 годы. Рентгенологическая характеристика ТВЛУ представлена в таблице 21. В динамике с 2011 года увеличилось количество случаев ТВЛУ с поражением нескольких групп лимфатических узлов – 19,0%, до 28,7% ($p > 0,05$). Чаще всего в процесс при ТВЛУ у дошкольников вовлекались бронхопульмональные лимфоузлы, с достоверным уменьшением доли их поражения к периоду 2011-2020 год со 98,5% до 93,9% ($p < 0,005$).

Таблица 21 – Рентгенологическая характеристика ТВЛУ у детей дошкольного возраста (4-6 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Характеристика \ Периоды	I период 2001-2010 n=163 (100%)	II период 2011-2020 n=115 (100%)	χ^2	p
Правосторонняя локализация	47 (28,8)	24 (20,9)	1,850	0,174
Левосторонняя локализация	12 (7,4)	12 (10,4)	0,465	0,495
Двусторонняя локализация	104 (63,8)	79 (68,7)	0,516	0,472
Увеличена одна группа лимфоузлов, из них:	132 (81,0)	82 (71,3)	3,038	0,081
Бронхопульмональные лимфоузлы	130 (98,5)	77 (93,9)	5,154	0,023
Паратрахеальные лимфоузлы	-	2 (2,4)	0,555	0,456
Трахеобронхиальные лимфоузлы	2 (1,5)	2 (2,4)	0,025	0,874
Бифуркационные лимфоузлы	-	1 (1,2)	0,031	0,861

Продолжение таблицы 21

Характеристика \ Периоды	I период 2001-2010 n=163 (100%)	II период 2011-2020 n=115 (100%)	χ^2	p
Увеличены несколько групп лимфоузлов, из них:	31 (19,0)	33 (28,7)	3,038	0,081
Бронхопульмональные лимфоузлы	29 (93,5)	30 (90,9)	2,301	0,129
Паратрахеальные лимфоузлы	17 (54,8)	16 (48,5)	0,485	0,486
Трахеобронхиальные лимфоузлы	18 (58,1)	10 (30,3)	0,192	0,661
Бифуркационные лимфоузлы	1 (3,2)	5 (15,2)	2,860	0,091
Парааортальные лимфоузлы	2 (6,5)	1 (3,0)	0,093	0,760
Осложненное течение ТВЛУ, из них	7 (4,3)	7 (6,1)	0,156	0,693
Фаза обсеменения	1 (14,3)	3 (42,9)	0,350	0,554
Фаза распада	4 (57,1)	1 (14,3)	1,244	0,265
Ателектаз	2 (28,6)	3 (42,9)	0,000	1,000

Таким образом, у дошкольников туберкулез сопровождается интоксикационным синдромом лишь у каждого 5-го ребенка, со снижением в динамике частоты бронхолегочного синдрома до 9,0%. Во временной перспективе снизилась доля ТВЛУ, доля ПТК у дошкольников увеличилась.

Резюме

Таким образом, среди выявленных тенденций следует отметить увеличение доли детей дошкольного возраста из социально дезадаптированных семей и снижение количества детей из социально сохраненных семей.

Туберкулез у дошкольников протекал благоприятно, без выраженных клинических проявлений, в половине случаев выявлялся с помощью туберкулинодиагностики, со снижением ее доли в структуре способов выявления до 51,0%. Реакция на АТ была в большинстве случаев нормергической, на АТР преобладали гиперергические реакции. С течением времени увеличивалось количество дошкольников, выявленных по контакту с больными туберкулезом, с более частым обнаружением бактериовыделения у источника инфекции, доля источников инфекции с ШЛУ- и МЛУ-возбудителя в последнем десятилетнем периоде не увеличивалась, свидетельствуя о благоприятных тенденциях истинного патоморфоза.

Структура клинических форм туберкулеза у заболевших туберкулезом дошкольников была относительно благоприятной, отсутствовали случаи осложненного течения туберкулеза органов дыхания, в его структуре присутствовали первичные формы туберкулеза с преобладанием туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

4.2. Туберкулез у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

4.2.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

У детей младшего школьного возраста, заболевших туберкулезом в период с 2001 по 2020 год, семьи признавались социально сохранными в 30,9 и 32,7% случаев ($p>0,05$) (таблица 22). Доля больных туберкулезом детей младшего школьного возраста, относящихся к социопатическим семьям, была 14,7%, 10,9% ($p>0,05$). К социально дезадаптированным семьям относились немногим более половины больных туберкулезом детей младшего школьного возраста ($p>0,05$).

Таблица 22 – Социальный статус семьи детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в разные временные периоды

Периоды	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Статус семьи				
Всего имелись сведения у детей, из них:	197 (94,7)	165 (98,2)	2,279	0,131
Социально - сохраняющая	61 (30,9)	54 (32,7)	0,060	0,806
Социопатическая	29 (14,7)	18 (10,9)	0,842	0,359
Социально - дезадаптированная	107 (54,4)	93 (56,4)	0,081	0,776
Нет сведений о семье	11 (5,3)	3 (1,8)	2,279	0,131

Таким образом, более половины заболевших туберкулезом младших школьников проживали в семьях невысокого социального риска, одна треть – в социально сохраняющих семьях.

4.2.2. Методы выявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

Основным методом выявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста являлась массовая иммунодиагностика (таблица 23), с помощью которой было выявлено в сравниваемые временные периоды 53,4% - 56,4% случаев туберкулеза ($p > 0,05$). Дети младшего школьного возраста, имевшие контакт с больными и заболевшие туберкулезом, наблюдались по IV группе диспансерного учета в 87,3% и 93,5% случаев ($p > 0,05$). Отметка о назначении превентивной химиотерапии детям, находившимся в контакте с больными туберкулезом, имелась в амбулаторных картах в 53,2% и 56,9% случаев в сравниваемые периоды. Вероятнее, имело место отсутствие контроля над проведением превентивного лечения.

Таблица 23 – Методы выявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в разные временные периоды

Признак \ Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска	9 (4,3)	2 (1,2)	2,210	0,137
Обращение за медицинской помощью	17 (8,2)	9 (5,4)	0,749	0,387
Массовая иммуно-диагностика	111 (53,4)	95 (56,4)	0,262	0,609
Обследование по контакту, из них	71 (34,1)	62 (39,9)	0,203	0,653
Выявлены одновременно с очагом	9 (12,7)	4 (6,5)	0,552	0,458
Наблюдались по IV группе ДУ, из них:	62 (87,3)	58 (93,5)	0,747	0,388
превентивное лечение получали	33 (53,2)	33 (56,9)	0,049	0,826

Таким образом, туберкулез у дошкольников в половине всех случаев выявлялся при проведении массовой иммунодиагностики. Неблагоприятной тенденцией является отсутствие эффекта от проводимых профилактических мероприятий и выявление большого количества случаев туберкулеза у детей младшего школьного возраста при наблюдении по IV группе ДУ. Малое количество случаев туберкулеза у младших школьников выявлялось при обследовании групп риска и по обращению.

4.2.3. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

Поиск источника инфекции увенчались успехом у пациентов с туберкулезом в возрасте 7-11 лет в 38,9%, 42,3% случаев в сравниваемые временные периоды (таблица 24). Контакт у детей 7-11 лет, заболевших туберкулезом, в большинстве случаев был длительным. При этом, с течением времени доля тесного семейного контакта снижалась с 72,8% до 53,5% ($p < 0,05$), уступая место контакту с другими родственниками – 20,9% и 40,8% ($p < 0,05$). Достоверно выросла доля детей 7-11 лет, контактировавших с бактериовыделителями – 64,2% и 85,9% ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Эпидемиологическая характеристика наличия и характера контакта у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в сравниваемые временные периоды

Признак	Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Контакт установлен, из них:		81 (38,9)	71 (42,3)	0,299	0,585
Тесный семейный		59 (72,8)	38 (53,5)	5,307	0,021
Длительный		77 (95,1)	66 (92,9)	0,042	0,838
Кратковременный		4 (4,9)	5 (7,0)	0,042	0,838
С матерью		24 (29,6)	16 (22,5)	0,650	0,420
С отцом		36 (44,4)	23 (32,4)	1,834	0,176
С родственниками		17 (20,9)	29 (40,8)	6,160	0,013
С соседями		5 (6,2)	4 (5,6)	0,042	0,838
Бактериовыделение у источника:		52 (64,2)	61 (85,9)	8,252	0,004
ЛУ		1 (1,9)	6 (9,8)	1,816	0,178
МЛУ		8 (15,4)	29 (47,5)	18,057	0,000
ШЛУ		-	2 (3,3)	0,652	0,420

4.2.4. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

При оценке результатов туберкулинодиагностики заболевших туберкулезом детей младшего школьного возраста, поступивших в противотуберкулезный стационар (таблица 25), установлено, что отрицательных реакций на пробу Манту

с 2 ТЕ с 2001 по 2010 год не было, с 2011 по 2020 г проба Манту была отрицательной у двух детей с ВИЧ-инфекцией. Процент сомнительных реакций был низким –3,1%, 1,2% ($p>0,05$). Практически все случаи туберкулеза у младших школьников сопровождались положительной реакцией на туберкулин, при этом гиперергические реакции были у каждого третьего ребенка в сравниваемые временные периоды ($p>0,05$).

Таблица 25 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) при поступлении в стационар в разные временные периоды

Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу Манту				
Выполнено проб, из них:	195 (93,7)	168 (100)	9,084	0,003
Положительная нормергическая, из них:	128 (65,6)	113 (67,3)	0,046	0,830
слабоположительная	24 (18,7)	15 (13,8)	0,954	0,329
средней интенсивности	66 (51,6)	67 (59,9)	1,154	0,283
выраженная	38 (29,7)	30 (26,5)	3,840	0,050
Гиперергическая, из них	61 (31,3)	51 (30,4)	0,006	0,939
везикулонекротическая	10 (16,4)	7 (13,7)	0,016	0,899
Сомнительная	6 (3,1)	2 (1,2)	0,743	0,389
Отрицательная	-	2 (1,2)	0,667	0,414
Нет данных	13 (6,7)	-	9,084	0,003

После завершения курса лечения туберкулеза у детей младшего школьного возраста количество гиперергических реакций значительно уменьшилось и стало 5,8%, 9,2% в сравниваемые временные периоды ($p>0,05$), при этом везиулонекротические реакции были только у трех детей, завершивших курс стационарного лечения в период с 2001 по 2010 год ($p<0,05$) (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) при выписке из стационара в разные временные периоды

Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу Манту				
Проба Манту не проведена	70 (33,7)	26 (15,5)	15,209	0,000
Проба Манту проведена, из них:	138 (66,3)	142 (84,5)		
Положительная нормергическая, из них:	124 (89,9)	122 (85,9)	0,682	0,409
-слабоположительная	23 (18,5)	18 (12,7)	0,394	0,530
-средней интенсивности	83 (67,0)	89 (62,7)	0,791	0,374
-выраженная	18 (14,5)	15 (12,3)	0,105	0,746

Продолжение таблицы 26

Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу Манту				
Гиперергическая, из них везикулонекротическая	8 (5,8) 3 (37,5)	13 (9,2) -	0,705 3,037	0,401 0,081
Сомнительная	4 (2,9)	7 (4,9)	0,321	0,571
Отрицательная	2 (1,4)	-	0,533	0,465

С 2009 года при диагностике туберкулеза у детей и для оценки эффективности терапии начали применять пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтестом) (таблица 27). Туберкулез у детей в возрасте 7–11 лет сопровождался гиперергическими реакциями на Диаскинтест в 37,5% - 43,9% случаев ($p>0,05$), незначительно превышая процент гиперергических реакций на АТ. Отрицательные реакции на Диаскинтест при наличии активного туберкулеза у детей 7-11 лет также присутствовали с уменьшением их доли по мере массовой постановки пробы с АТР ($p<0,05$).

Таблица 27 – Результаты пробы с АТР (Диаскинтест) у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) при поступлении в стационар в разные временные периоды

Периоды	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Реакция на АТР				
Выполнено проб, из них:	16 (7,7)	164 (97,6)	297,576	0,000
Положительная нормергическая, из них:	4 (25)	79 (48,2)	2,286	0,131
-слабо выраженная	-	-	-	-
-умеренно выраженная	3 (75)	20 (25,3)	2,539	0,111
-выраженная	1(25)	59 (74,7)	2,539	0,111
Гиперергическая, из них:	6 (37,5)	72 (43,9)	0,052	0,819
везикулонекротическая	-	8 (11,1)	0,026	0,872
Сомнительная	-	5 (3,0)	0,008	0,929
Отрицательная	6 (37,5)	8 (4,9)	17,319	0,000

Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей младшего школьного возраста, завершивших курс лечения туберкулеза, представлены в таблице 28. При оценке результатов пробы с АТР на момент выписки из стационара детей 7-11 лет в период 2011 – 2020 гг. установлено, что снизилось число гиперергических реакций 43,9% до 18,2% ($p>0,05$).

Таблица 28 – Результаты пробы с АТР (Диаскинтест) у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) при выписке из стационара в разные временные периоды

Периоды	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу с АТР				
Проба с Диаскинтестом не проведена	84 (40,4)	25 (14,9)	144,635	0,000
Проба с Диаскинтестом проведена, из них:	6 (2,9)	143 (85,1)		
Положительная нормергическая, из них:	3 (50)	105 (73,4)	0,628	0,428
-слабо выраженная	-	6 (5,7)	0,726	0,394
-умеренно выраженная	-	44 (41,9)	1,350	0,245
-выраженная	3 (100)	55 (52,4)	2,432	0,119
Гиперергическая, из них: везикуло-некротическая	2 (33,3)	26 (18,2)	0,158	0,691
	-	3 (11,5)	0,459	0,498
Сомнительная	-	7 (4,9)	0,185	0,668
Отрицательная	1(16,7)	5 (3,5)	0,300	0,584

Таким образом, кожные иммунологические тесты позволяют надежно выявлять туберкулез у детей 7-11 лет, в подавляющем большинстве всех случаев туберкулеза они оказываются положительными. При активном впервые выявленном туберкулезе у детей 7-11 лет в одной трети случаев реакция на пробу Манту с 2 ТЕ и на АТР являются гиперергическими. После завершения курса лечения от туберкулеза чувствительность к туберкулину и диаскинтесту снижалась, о чем свидетельствовал более низкий процент гиперергических реакций.

4.2.5. Основные клинические формы туберкулеза у детей младшего школьного возраста во временном аспекте

В динамике за 20 лет количество детей младшего школьного возраста, заболевших туберкулезом, уменьшалось со 208 человек в период с 2001 по 2010 год, до 168 человек в период с 2011 по 2020 год.

При рассмотрении двух десятилетних периодов с 2001 по 2020 год частота туберкулеза органов дыхания, изолированного внелегочного и генерализованного у детей 7-11 лет не менялась с течением времени (таблица 29). Чаще всего у детей младшего школьного возраста развивался туберкулез органов дыхания, его доля составляла 90,4% - 90,5% ($p>0,05$). Частота бактериовыделения при ТОД у детей 7-11 лет изменялась с течением времени незначительно и составляла 3,2% - 4,6% ($p<0,05$).

Самой частой формой туберкулеза органов дыхания у младших школьников был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, его частота снижалась с течением времени с 78,2% в период с 2001 по 2010 год до 53,3% в период с 2011 по 2020 год, а частота первичного туберкулезного комплекса у детей младшего школьного возраста росла с 20,2% до 43,4% ($p<0,05$).

Развитие вторичных форм туберкулеза, инфильтративного, у детей 7-11 лет отмечалось в единичных случаях, также как экссудативного плеврита и туберкулом ($p>0,05$). Осложнения при ТОД развивались в 4,8% - 10,8% случаев ($p>0,05$), представлены в основном они были распадом легочной ткани и обсеменением.

У детей младшего школьного возраста изолированный внелегочный туберкулез развивался редко – 5,3%, 5,7% ($p>0,05$). Бактериовыделение при внелегочном туберкулезе обнаруживалось чаще – в 18,2% - 77,8% случаев ($p<0,05$). В период с 2001 по 2010 год у младших школьников диагностировали 5 случаев туберкулеза мочевой системы, 3 случая костно-суставного туберкулеза, 2 случая туберкулеза периферических лимфатических узлов и 1 случай абдоминального туберкулеза. С 2011 по 2020 год регистрировались только случаи туберкулеза мочевой системы у 9 детей 7-11 лет.

У детей младшего школьного возраста за первый 10-летний период наблюдения (2001-2010 г.) в структуре форм туберкулеза не было менингоэнцефалитов и диссеминированных форм туберкулеза, в период 2011-2020 год диагностирован один случай менингоэнцефалита сочетанной этиологии, в том числе туберкулезной, и диссеминированный туберкулез у ребенка с ВИЧ-

инфекцией, зарегистрированный нами как менингоэнцефалит. Генерализованный туберкулез был представлен сочетаниями туберкулеза органов дыхания и внелегочного, его частота в структуре всех форм с течением времени не изменялась ($p > 0,05$).

Таблица 29 – Клинические формы туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7 - 11 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Периоды	И период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Форма туберкулеза				
ТОД, из них:	188 (90,4)	152 (90,5)	0,021	0,884
МБТ (+)	6 (3,2)	7 (4,6)	0,153	0,695
ТВЛУ	147 (78,2)	81 (53,3)	22,480	0,000
ПТК	38 (20,2)	66 (43,4)	20,243	0,000
ИТЛ	1 (0,5)	1 (0,7)	0,316	0,574
ОТЛ	-	1 (0,7)	0,011	0,915
Туберкулома	1 (0,5)	2 (1,3)	0,034	0,853
Плеврит	1 (0,5)	1 (0,7)	0,316	0,574
Осложнения ТОД, из них:	11 (5,9)	16 (10,5)	1,914	0,167
Фаза обсеменения	6 (54,5)	8 (50)	0,025	0,873
Фаза распада	4 (36,4)	8 (50)	0,094	0,759
Ателектаз	1 (9,1)	-	0,037	0,848
Внелегочный туберкулез, из них:	11 (5,3)	9 (5,3)	0,041	0,840
МБТ (+)	2 (18,2)	7 (77,8)	4,899	0,027
Мочевой системы	5 (45,5)	9 (100)	4,636	0,031
Периферических лимфоузлов	2 (18,2)	-	0,359	0,549
Костей и суставов	3 (27,3)	-	1,145	0,285
Абдоминальный	1 (9,1)	-	0,011	0,918
Генерализованный туберкулез, из них:	9 (4,3)	7 (4,2)	0,033	0,857
МБТ +	6 (66,7)	6 (85,7)	0,085	0,771
Менингоэнцефалит	-	1 (14,3)	0,017	0,896
Диссеминированный	-	-	-	-
Сочетание ТОД и внелегочного, из них:	9 (100)	6 (85,7)	0,011	0,915
ТВЛУ + мочевой системы	6 (66,7)	4 (66,7)	0,312	0,576
ТВЛУ + периферических лифоузлов	1 (11,1)	-	0,045	0,833
ТВЛУ + абдоминальный	-	1 (16,7)	0,045	0,833
ПТК + мочевой системы	2 (22,2)	1 (16,7)	0,156	0,693

Таким образом, у младших школьников развивался преимущественно туберкулез органов дыхания, представленный по большей части первичными формами туберкулеза. Тенденцией второго сравниваемого десятилетия (2011-2020 год) следует считать увеличение доли диагностируемого ПТК у детей 7-11 лет и снижение ТВЛУ. Осложненное течение первичного туберкулеза в динамике

стало отмечаться чаще. В период с 2011 по 2020 год ребенка младшего школьного возраста развился один случай генерализованного туберкулеза, представленный менингоэнцефалитом сочетанной этиологии и диссеминированным туберкулезом легких, развившимися на фоне впервые выявленной ВИЧ-инфекции.

4.2.6. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) во временном аспекте

У детей младшего школьного возраста туберкулез часто протекал малосимптомно или бессимптомно. Об это свидетельствует невысокая частота интоксикационного (21,6% и 13,7%; $p=0,064$) и бронхолегочного синдромов (19,2% и 11,9%; $p=0,074$) с уменьшением во временной динамике их доли (таблица 30). Частота развития полиадении увеличивалась с течением времени с 53,4% до 86,3% ($p<0,05$). Другие параспецифические реакции развивались в единичных случаях ($p>0,05$).

Таблица 30 – Клинические проявления туберкулеза при поступлении в стационар у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в различные временные периоды

Проявления	Периоды	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Интоксикационный синдром		45 (21,6)	23 (13,7)	3,441	0,064
Бронхолегочный синдром		40 (19,2)	20 (11,9)	3,193	0,074
Полиадения		111 (53,4)	145 (86,3)	44,915	0,000
Другие параспецифические реакции, из них:		4 (1,9)	5 (3,0)	0,106	0,745
Кератоконъюнктивит		3 (75)	3 (60)	0,056	0,813
Суставной синдром (артрит)		1 (25)	2(40)		

Количество детей с ПТК было большим в период с 2011 по 2020 год ($p<0,05$). Первичный туберкулезный комплекс чаще был верхнедолевым и правосторонним (таблица 31), при этом во втором сравниваемом периоде количество верхнедолевых локализаций снизилось с 92,1% до 72,7%, а

нижнедолевых увеличилось с 7,9% до 27,3% ($p < 0,05$). Осложненное течение ПТК отмечалось в 7,9% и 13,6% ($p > 0,05$).

Таблица 31 – Рентгенологическая характеристика ПТК у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Характеристика				
Всего ПТК, из них:	38 (18,3)	66 (39,3)	19,478	0,000
Верхнедолевой	35 (92,1)	48 (72,7)	4,481	0,034
Нижнедолевой	3 (7,9)	18 (27,3)	4,481	0,034
Правосторонний	22 (57,9)	42 (63,3)	0,137	0,711
Левосторонний	16 (42,1)	24 (36,7)	0,137	0,711
Осложненное течение ПТК, из них:	3 (7,9)	9 (13,6)	0,318	0,573
Фаза обсеменения	1 (33,3)	3 (33,3)	0,500	0,480
Фаза распада	2 (66,7)	6 (66,7)	0,500	0,480
Ателектаз	-	-		

Количество случаев ТВЛУ у детей 7-11 лет уменьшалось в динамике ($p < 0,05$). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 42,2% - 46,9% случаев его развития у детей младшего школьного возраста был двусторонним ($p > 0,05$) (таблица 32). Возрастала доля ТВЛУ с поражением нескольких групп лимфоузлов – с 9,5% до 34,6% ($p < 0,05$). Количество случаев осложнения ТВЛУ у детей 7-11 лет было единичным во все сравниваемые временные периоды – 5,4% и 8,6% ($p > 0,05$).

Таблица 32 – Рентгенологическая характеристика ТВЛУ у детей младшего школьного возраста (7-11 лет) в различные временные периоды с 2001 по 2020 годы

Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Характеристика				
Всего ТВЛУ	147 (70,7)	81 (48,2)	22,363	0,000
Правосторонняя локализация	64 (43,5)	28 (34,6)	1,393	0,238
Левосторонняя локализация	21 (14,3)	15 (18,5)	0,421	0,516
Двусторонняя локализация	62 (42,2)	38 (46,9)	0,303	0,582
Увеличена одна группа лимфоузлов, из них:	133 (90,5)	53 (65,4)	20,162	0,000

Продолжение таблицы 32

Характеристика \ Период	I период 2001-2010 n=208 (100%)	II период 2011-2020 n=168 (100%)	χ^2	p
Бронхопульмональные лимфоузлы	133 (100)	51 (95,2)	23,648	0,000
Паратрахеальные лимфоузлы	-	1 (1,9)	0,092	0,762
Трахеобронхиальные лимфоузлы	-	1 (1,9)	0,092	0,762
Увеличены несколько групп лимфоузлов, из них:	14 (9,5)	28 (34,6)	20,162	0,000
Бронхопульмональные лимфоузлы	13 (92,9)	23 (82,1)	13,580	0,000
Паратрахеальные лимфоузлы	9 (64,3)	16 (57,1)	8,592	0,003
Трахеобронхиальные лимфоузлы	12 (85,7)	7 (25)	0,016	0,900
Бифуркационные лимфоузлы	1 (7,1)	5 (17,6)	4,192	0,041
Парааортальные лимфоузлы	1 (7,1)	1 (3,6)	0,098	0,755
Осложненное течение ТВЛУ, из них:	8 (5,4)	7 (8,6)	0,427	0,513
Фаза обсеменения	5 (62,5)	5 (71,4)	0,033	0,855
Фаза распада	3 (37,5)	2 (28,6)	0,033	0,855

Таким образом, туберкулез у младших школьников протекал бессимптомно или малосимптомно, со снижением частоты интоксикационного (до 13,7%) и бронхолегочного (до 11,9%) синдромов в последний сравниваемый десятилетний период. У младших школьников в период с 2011 по 2020 год чаще стал развиваться ПТК, за счет снижения доли ТВЛУ в структуре всех форм туберкулеза. При ТВЛУ у младших школьников в период с 2011 по 2020 год чаще обнаруживалось поражение нескольких групп лимфатических узлов. С учетом отсутствия клинических проявлений поражение большего числа групп лимфоузлов следует считать ложным патоморфозом, связанным с внедрением в клиническую практику МСКТ ОГК.

Резюме

Таким образом, туберкулез у младших школьников сопровождался минимумом клинических проявлений, в половине случаев выявлялся при проведении массовой иммунодиагностики. Кожные иммунологические тесты были информативны при его выявлении, у подавляющего большинства заболевших туберкулезом младших школьников они были положительными, с

большим числом гиперергических реакций на пробу с АТР. Неблагоприятными факторами являлись выявление более чем в одной трети случаев туберкулеза у младших школьников по контакту и принадлежность большей части детей к семьям социального риска, в большинстве случаев не высокого. Отмечено благоприятное течение туберкулеза у лиц дошкольного возраста 7-11 лет во временной перспективе 20-летнего периода наблюдения. В структуре форм туберкулеза у младших школьников преобладал ТОД, во второе десятилетие на первое место в структуре форм туберкулеза вышел ПТК, снизив долю ТВЛУ.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ДОШКОЛЬНОГО (4-6 ЛЕТ) И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (7-11 ЛЕТ)

5.1. Социальная характеристика больных туберкулезом детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Заболевшие туберкулезом дошкольники и младшие школьники в 33,6% и 31,8% относились к социально сохранным семьям, которые являлись полными, родители в них имели постоянный доход, у семьи было жилье и прописка (таблица 33) ($p>0,05$). К социально дезаптированным нами были отнесены неполные семьи, семьи с низким доходом на одного члена семьи, с отсутствием постоянного жилья. Половина заболевших туберкулезом детей дошкольного (51,4%) и младшего школьного (55,2%) проживали в социально дезаптированных семьях. Социопатическими считали семьи, где родители страдали алкогольной или наркотической зависимостью, находились в местах лишения свободы, были лишены родительских прав. Детей с туберкулезом дошкольного и младшего школьного возраста, проживающих в социопатических семьях, было 15,0% и 13% ($p>0,05$)

Таблица 33 – Социальный статус семьи в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Группы	Группа 1 (4-6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7-11 лет) n=376 (100%)	χ^2	P
Статус семьи				
Всего имелись сведения у детей, из них:	333 (93,0)	362 (96,0)	2,769	0,096
Социально - сохранная	112 (33,6)	115 (31,8)	0,023	0,880
Социопатическая	50 (15,0)	47 (13,0)	0,242	0,623
Социально - дезаптированная	171 (51,4)	200 (55,2)	1,846	0,174
Нет сведений о семье	24 (6,2)	14 (3,7)	2,769	0,096

Таким образом, чуть чаще у детей дошкольного и младшего школьного возраста туберкулезом заболевали жители села, в равных долях мальчики и девочки. Социальный статус семей детей дошкольного и младшего школьного возраста, заболевших туберкулезом, не отличались. Среди заболевших большая часть детей была из семей социального риска.

5.2. Данные сопутствующей патологии у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Сопутствующие соматические заболевания встречались немного чаще у детей в возрасте 7-11 лет (62,0%), чем у детей 4-6 лет (58,5%) (таблица 34). Преимущественно были представлены заболеваниями ЛОР-органов и органов дыхания, заболеваниями пищеварительного тракта, болезнями почек. Сахарный диабет был в единичных случаях в каждой возрастной группе. Инфекционные заболевания также несколько чаще регистрировались у младших школьников: 22,0% и 27,1%.

Таблица 34 – Сопутствующие заболевания в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Признак	Группы	Группа 1 (4–6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7–11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Соматические заболевания, из них:		209 (58,5)	233 (62,0)	26,232	0,000
Хронический тонзиллит		60 (16,8)	46 (12,3)	4,378	0,036
Хронический синусит		16 (6,5)	5 (1,3)	6,223	0,013
Бронхиальная астма		6 (4,5)	5 (1,3)	0,033	0,855
Гастрит		2 (0,6)	6 (1,6)	0,840	0,359
Сахарный диабет		2 (0,6)	1 (0,3)	0,009	0,925
Ожирение		2 (0,6)	6 (2,6)	0,840	0,359
Муковисцидоз		1 (0,3)	-	0,003	0,957
Узлы щитовидной железы по УЗИ		3 (0,8)	5 (1,3)	0,041	0,840
Атопический дерматит		14 (3,9)	10 (2,7)	4,591	0,032
Анемия		9 (2,5)	21 (5,6)	3,150	0,076
Пиелозктазия		5 (1,4)	6 (1,6)	0,033	0,855
Хронический пиелонефрит		17 (4,8)	23 (6,1)	0,220	0,639
ВПС (аномальная хорда)		9 (2,5)	12 (3,2)	0,037	0,847
ВСД		6 (1,7)	15 (4,0)	2,359	0,125
Сколиоз		21 (5,9)	30 (8,0)	0,608	0,435

Продолжение таблицы 34

Признак \ Группы	Группа 1 (4–6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7–11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Травмы	12 (3,4)	16 (4,9)	0,084	0,772
Миопия слабой степени	17 (4,8)	22 (5,9)	0,100	0,752
Хр. тонзиллит + Хр. Пиелонефрит	4 (1,1)	3 (1,3)	0,021	0,885
Хр. тонзиллит + БА	1 (0,3)	-	0,003	0,957
Хр. тонзиллит + гастрит	1 (0,3)	1 (0,3)	0,400	0,527
Эпилепсия	1 (0,3)	-	0,003	0,957
Инфекционные заболевания, из них:	77 (22,0)	102 (27,1)	2,772	0,096
ВИЧ-инфекция	-	2 (0,5)	0,268	0,605
Гепатит В	3 (0,8)	2 (0,5)	0,102	0,749
Гепатит С	2 (0,6)	6 (1,6)	0,473	0,492
Лямблиоз	25 (7,0)	33 (8,8)	0,021	0,885
Энтеробиоз	39 (11,0)	41 (11,0)	1,540	0,215
Лямблиоз + Энтеробиоз	8 (2,2)	8 (2,1)	0,107	0,744

5.3. Методы выявления туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

В таблице 35 представлены сведения о методах выявления туберкулеза в группах сравнения. Больше половины детей с туберкулезом не зависимо от возраста были выявлены при проведении массовой иммунодиагностики – 56,3% и 54,8% ($p > 0,05$). Достоверно не отличались в сравниваемых возрастных группах доли детей, выявленных по контакту с больным туберкулезом, они были довольно высокими – 40,0% и 35,4% ($p > 0,05$), дошкольники несколько чаще выявлялись по контакту с больным туберкулезом. Младшие школьники чаще выявлялись по обращению за медицинской помощью с жалобами – 2,3% и 6,9% ($p < 0,05$). Внелегочный туберкулез, в частности туберкулез почек, выявлялся при обследовании групп риска. Выявленных таким образом детей было больше среди младших школьников – 0,7% и 3,3% ($p = 0,043$).

Таблица 35 – Методы выявления туберкулеза в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Признак	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска	2 (0,6)	11 (3,0)	4,602	0,032
Обращение за медицинской помощью	10 (2,8)	26 (7,0)	5,784	0,016
Массовая иммунодиагностика	201 (56,3)	206 (54,8)	0,114	0,735
Обследование по контакту, из них	144 (40,3)	133 (35,4)	1,714	0,190
Выявлены одновременно с очагом	12 (3,4)	13 (3,5)	0,017	0,895
Наблюдались по IV ГДН, из них	132 (37,0)	120 (31,9)	1,860	0,173
превентивное лечение получали	53 (40,2)	66 (55,0)	0,798	0,372

Наблюдение по IV группе диспансерного учета у фтизиатра и назначение превентивного лечения не предотвращало развитие заболевания у детей дошкольного и младшего школьного возраста (таблица 35). Большим был процент детей, у которых в медицинской документации имелись сведения о получении превентивного лечения в связи с контактом – 40,2% и 55,0% ($p < 0,05$).

5.4. Сравнительная характеристика эпидемиологического анамнеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Контакт с больным туберкулезом имел место в сравниваемых группах детей дошкольного и младшего школьного возраста у 44,3% и 40,4% детей ($p > 0,05$) (таблица 36). Преимущественно выявленный контакт с больными туберкулезом у заболевших детей был длительным – 93,6% и 94,0% ($p > 0,05$). Чаще дети, заболевшие туберкулезом в дошкольном и младшем школьном возрасте, имели контакт с бактериовыделителями – 77,2% и 74,3% ($p > 0,05$). Контакт с одним или обоими родителями, расцененный нами как тесный семейный, отмечен у 65,2% и 63,6% детей разного возраста ($p > 0,05$). Одинаково часто у заболевших туберкулезом детей разного возраста встречался контакт с другими родственниками и соседями ($p > 0,05$). У детей дошкольного возраста чаще отмечен контакт с больными, выделяющими лекарственно устойчивые штаммы

МБТ, при этом достоверно чаще зарегистрирована простая лекарственная устойчивость (14,0% и 6,2%, $p < 0,05$) и широкая лекарственная устойчивость (9,0% и 1,8%, $p < 0,05$) у источника заражения ребенка.

Таблица 36 – Эпидемиологическая характеристика наличия и характера контакта у детей в группах сравнения, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Признак	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Контакт установлен, из них:		158 (44,3)	152 (40,4)	0,950	0,330
Тесный семейный		103 (65,2)	97 (63,8)	0,714	0,398
Длительный		148 (93,6)	143 (94,0)	0,760	0,383
Кратковременный		10 (4,4)	9 (5,9)	0,013	0,909
С матерью		37 (23,4)	40 (26,3)	0,000	1,000
С отцом		69 (43,6)	59 (38,8)	1,437	0,231
С родственниками		44 (27,8)	46 (30,3)	0,006	0,940
С соседями		11 (7,0)	9 (5,9)	0,119	0,731
Бактериовыделение у источника		122 (77,2)	113 (74,3)	1,245	0,265
ЛУ		17 (14,0)	7 (6,2)	3,991	0,046
МЛУ		43 (35,2)	37 (32,7)	0,703	0,402
ШЛУ		11 (9,0)	2 (1,8)	5,447	0,020

Таким образом, известный противотуберкулезному учреждению контакт с больным туберкулезом являлся основным фактором риска развития туберкулеза у дошкольников и младших школьников. Чаще всего туберкулез у детей дошкольников и младших школьников реализовывался в результате длительного семейного контакта, с отцом или матерью. С течение времени увеличились случаи контакта с МЛУ-туберкулезом.

5.5. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

На момент выявления туберкулеза только у двух детей из групп дошкольников и младших школьников отмечены отрицательные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ (таблица 37). Количество реакций, расцененных как

сомнительные, было небольшим и одинаковым в сравниваемых группах – 2,5% и 2,2% ($p>0,05$). У большинства детей, заболевших туберкулезом в дошкольном и младшем школьном возрасте, реакции на туберкулин были положительными, чаще нормергическими (72,3% и 66,4%, $p<0,05$). Гиперергические реакции при туберкулезе у дошкольников и младших школьников регистрировались в 24,6% и 30,9% случаев ($p>0,05$).

Таблица 37 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) при поступлении в стационар

Признак	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Всего выполнено проб, из них:	354 (99,2)	363 (96,5)	4,713	0,030
Положительная нормергическая, из них	256 (72,3)	241 (66,4)	4,519	0,034
-слабоположительная	30 (11,7)	39 (16,2)	0,618	0,432
-средней интенсивности	158 (61,7)	133 (55,2)	5,674	0,017
-выраженная	68 (19,0)	68 (28,2)	0,058	0,810
Гиперергическая, из них	87 (24,6)	112 (30,9)	2,450	0,117
с везикуло-некротические	16 (18,4)	17 (15,2)	0,023	0,879
Сомнительная	9 (2,5)	8 (2,2)	0,012	0,814
Отрицательная	2 (0,6)	2 (0,6)	0,202	0,653
Нет данных	3 (0,8)	13 (3,5)	4,713	0,030

На момент выявления туберкулеза проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была отрицательной у 4,7% и 7,8% детей в сравниваемых возрастных группах ($p>0,05$) (таблица 38). Процент сомнительных реакций был невысок в обеих сравниваемых группах – 1,2% и 2,8% ($p>0,05$). У остальных детей в сравниваемых группах при проведении пробы с АТР реакция на неё была положительной. При этом положительных нормергических реакций было 40,0% и 46,1% ($p>0,05$), их было меньше, чем положительных нормергических реакций на пробу Манту с 2 ТЕ. Процент гиперергических реакций на Диаскинтест у детей, заболевших туберкулезом в дошкольном и младшем школьном возрасте, был выше, чем на пробу Манту – 54,1% и 43,3%, несмотря на большее количество гиперергических реакций у дошкольников, в сравниваемых возрастных группах достоверных отличий по их частоте не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 38 – Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест) в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) при поступлении в стационар

Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Реакция на пробу с АТР				
Всего выполнено проб, из них:	170 (47,6)	180 (47,8)	0,000	0,996
Положительная нормергическая, из них:	68 (40,0)	83 (46,1)	0,849	0,357
-слабо выраженная	1 (1,5)	-	0,001	0,979
-умеренно выраженная	18 (26,5)	23 (27,7)	0,223	0,637
-выраженная	49 (72,0)	60 (72,3)	0,555	0,456
Гиперергическая, из них	92 (54,1)	78 (43,3)	2,387	0,122
с везикуло-некротической реакцией	11 (12,0)	8 (10,3)	0,336	0,562
Сомнительная	2 (1,2)	5 (2,8)	0,477	0,490
Отрицательная	8 (4,7)	14 (7,8)	0,920	0,337
Нет данных	93 (54,7)	78 (43,3)	2,593	0,107

При выписке из стационара детей дошкольного и младшего школьного возраста, завершивших курс лечения от туберкулеза, количество сомнительных и отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ было небольшим (таблица 39). Процент гиперергических реакций на туберкулин к моменту выписки значительно уменьшился, как у дошкольников, так и у младших школьников, и составил 5,6% и 8,1% ($p>0,05$), что свидетельствует об эффективности проведенного курса.

Таблица 39 – Результаты пробы Манту с 2 ТЕ в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) при выписке из стационара

Группа	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 абс.ч. (%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 абс.ч. (%)	χ^2	p
Признак				
Проба Манту не проведена	78 (21,9)	96 (25,5)	1,176	0,278
Проба Манту проведена, из них:	279 (78,1)	280 (74,5)	1,176	0,278
Положительная нормергическая, из них	255 (91,4)	246 (87,7)	2,779	0,095
-слабоположительная	56 (22,0)	41 (16,7)	3,243	0,072
-средней интенсивности	153 (60)	172 (70,0)	0,507	0,476
-выраженная	46 (18,0)	33 (13,4)	2,802	0,094
Гиперергическая, из них	16 (5,7)	21 (7,5)	0,263	0,608
с везикуло-некротической реакцией	3 (18,7)	3 (14,3)	0,120	0,729
Сомнительная	5 (1,8)	11 (3,9)	1,344	0,246
Отрицательная	3 (1,1)	2 (0,7)	0,003	0,954

При этом, в динамике на фоне противотуберкулезной терапии у детей дошкольного и младшего школьного возраста снижалось количество гиперергических реакций на Диаскинтест (таблица 40). Количество отрицательных и сомнительных реакций на Диаскинтест при выписке из стационара детей дошкольного и младшего школьного возраста было небольшим.

Таблица 40 – Результаты пробы с АТР (Диаскинтест) в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) при выписке из стационара

Реакция на пробу с АТР	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 абс.ч. (%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 абс.ч. (%)	χ^2	p
Проба Диаскинтест не проведена		232 (75,0)	267 (60,4)	7,232	0,007
Проба Диаскинтест проведена, из них:		125 (35,0)	149 (39,6)	1,474	0,225
Положительная нормергическая, из них:		80 (64,0)	108 (72,5)	3,505	0,061
-слабо выраженная		18 (22,5)	6 (5,5)	5,822	0,016
-умеренно выраженная		16 (20,0)	44 (40,7)	1,761	0,000
-выраженная		46 (57,5)	58 (53,7)	0,773	0,379
Гиперергическая, из них		37 (29,6)	28 (18,8)	1,585	0,208
с везикуло-некротической реакцией		2 (5,4)	3 (10,7)	0,003	0,954
Сомнительная		4 (3,2)	7 (4,7)	0,272	0,602
Отрицательная		4 (3,2)	6 (4,0)	0,101	0,750

Таким образом, у большинства заболевших туберкулезом дошкольников и младших школьников при постановке диагноза туберкулез проба Манту и проба с АТР были положительными, с большим количеством гиперергических реакций на АТР. При выписке из стационара количество гиперергических реакций на обе проб снизилось, оставалось больше положительных реакций на АТР обеих сравниваемых возрастных групп.

5.6. Основные клинические формы туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Сравнение особенностей течения туберкулеза у детей, относящихся к двум периодам детства, дошкольному и младшему школьному, предпринято с целью

последующего совершенствования диагностики, профилактики туберкулеза с учетом возрастной принадлежности, начато с локализаций и структуры клинических форм туберкулеза (таблица 41). У детей сравниваемых возрастных периодов детства чаще развивался туберкулез органов дыхания, при этом его доля была достоверно большей у дошкольников – 94,7% и 90,4% ($p < 0,05$). Самой частой формой ТОД в обеих возрастных группах был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, однако его доля была достоверно меньше у младших школьников – 82,2% и 67,0% ($p < 0,05$). У детей с возрастом это происходило за счет увеличения числа случаев первичного туберкулезного комплекса – 16,6% и 30,6% ($p < 0,05$), что не вполне благоприятно из-за большего объема поражения с захватом легочной ткани, под этими диагнозами могли скрываться бронхолегочные поражения при ТВЛУ, что является случаем осложненного течения процесса, и инфильтративный туберкулез, относящийся к вторичным формам туберкулеза. Единичные диагнозы вторичного, инфильтративного туберкулеза, выставлялись детям младшего школьного возраста. Случаи туберкулом и плевритов зарегистрированы в обеих сравниваемых возрастных группах.

У младших школьников достоверно большей была доля внелегочных локализаций специфического процесса – 5,6% и 1,7% ($p < 0,05$). При внелегочных локализациях в процентном отношении часто, по сравнению с ТОД, обнаруживался возбудитель в патологическом материале – в 16,7% и 45,0% случаев, с большим количеством подтверждений диагноза у младших школьников ($p < 0,05$). По внелегочным локализациям в группах дошкольников и младших школьников присутствовало разнообразие, на первом месте был туберкулез мочевой системы, чаще диагностируемый у детей 7-11 лет (33,3% и 70,0%, $p < 0,05$), достоверных различий по остальным локализациям процесса не было.

Генерализация туберкулезного процесса зарегистрирована практически с одинаковой частотой в обеих возрастных группах – 3,8% и 4,5%. У дошкольников развились 2 случая диссеминированного туберкулеза, у младших школьников один случай менингоэнцефалита, остальные случаи в группах представлены

сочетанием туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза ($p > 0,05$). У детей дошкольного возраста во всех случаях сочетания двух локализаций процесса было развитие ТВЛУ и туберкулеза почек, у младших школьников в 66,6% случаев сочетался ТВЛУ и туберкулез почек, были 3 случая сочетания ПТК и туберкулеза мочевой системы, и по одному случаю одновременного развития ТВЛУ с туберкулезом периферических узлов и абдоминальным туберкулезом. Большая часть случаев генерализованного туберкулеза был подтверждена бактериовыделением – в 84,6% у детей дошкольного возраста и в 75,0% у детей младшего школьного возраста.

Таблица 41 – Клинические формы туберкулеза у больных туберкулезом детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Форма туберкулеза	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
ТОД, из них:		338 (94,7)	340 (90,4)	4,178	0,041
МБТ (+)		20 (5,9)	13 (3,8)	1,492	0,222
ТВЛУ		278 (82,2)	228 (67,0)	24,639	0,000
ПТК		56 (16,6)	104 (30,6)	14,692	0,000
ИТЛ		-	2 (0,6)	0,451	0,502
ОТЛ		1 (0,3)	1(0,3)	0,451	0,502
Туберкулема		2 (0,6)	3 (0,9)	0,003	0,954
Плеврит		1 (0,3)	2 (0,6)	0,002	0,964
Осложнения ТОД, из них		20 (5,9)	27 (8,0)	0,520	0,471
Фаза обсеменения		8 (40)	14 (51,8)	0,920	0,337
Фаза распада		6 (30)	12 (44,4)	1,171	0,279
Ателектаз		6 (30)	1 (3,7)	2,524	0,112
Внелегочный туберкулез, из них:		6 (1,7)	20 (5,3)	6,062	0,014
МБТ (+)		1 (16,7)	9 (45,0)	4,591	0,032
Мочевой системы		2 (33,3)	14 (70,0)	7,164	0,007
Периферических лимфоузлов		-	2 (10,0)	0,451	0,502
Костей и суставов		1 (16,7)	3 (15,0)	0,451	0,502
Абдоминальный		1 (16,7)	1(5,0)	0,451	0,502
Кож и подкожной клетчатки		2 (33,3)	-	0,555	0,456
Генерализованный туберкулез, из них:		13 (3,8)	16 (4,5)	0,056	0,813
МБТ+		11 (84,6)	12 (75,0)	0,016	0,899
Менингоэнцефалит		-	1 (6,25)	0,001	0,979
Диссеминированный ТЛ		2 (15,4)	-	0,555	0,456
Сочетание ТОД и внелегочного, из них		11 (100)	15 (100)	0,216	0,642
ТВЛУ + мочевой системы		11 (100)	10 (66,6)	0,015	0,904

Продолжение таблицы 41

Форма туберкулеза	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
ТВЛУ + периферических лимфоузлов		-	1 (6,7)	0,001	0,979
ТВЛУ + абдоминальный		-	1 (6,7)	0,001	0,979
ПТК + мочевой системы		-	3 (20)	1,238	0,266

Таким образом, при сравнении структуры клинических форм туберкулеза у дошкольников и младших школьников выявлены определенные различия. У дошкольников выше была доля туберкулеза органов дыхания, у младших школьников достоверно выше была доля внелегочного туберкулеза. В структуре форм туберкулеза органов дыхания у дошкольников достоверно выше была доля ТВЛУ, у младших школьников – ПТК. Туберкулез органов дыхания у детей сравниваемых периодов детства редко подтверждался бактериовыделением, редко имел осложнения. Внелегочный туберкулез значительно чаще, чем ТОД, был верифицирован обнаружением возбудителя, при этом он достоверно чаще сопровождался бактериовыделением у младших школьников, чем у дошкольников. Генерализованный туберкулез у дошкольников и младших школьников диагностирован в 3,8% и 4,5 случаев, в подавляющем большинстве случаев (84,6% и 75,0), сопровождался бактериовыделением.

5.7. Основные клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей разных возрастных групп, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Из таблицы 42 видно, что у детей как дошкольного, так и младшего школьного возраста туберкулез часто протекал бессимптомно. Клинические проявления заболевания в виде интоксикационного (20,2% и 18,1%, $p>0,05$) и бронхолегочного синдрома (17,9% и 16,0%, $p>0,05$) отмечались лишь у каждого 5-го – 6-го ребенка. Полиадения, как параспецифическая реакция, была зарегистрирована у 70,3% и 68,1% детей в сравниваемых группах ($p>0,05$). Другие

параспецифические реакции чаще отмечены у дошкольников – 6,2% и 2,4% ($p < 0,05$).

Таблица 42 – Клинические проявления туберкулеза при поступлении в стационар в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Группа	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Признак				
Интоксикационный синдром	72 (20,2)	68 (18,1)	0,388	0,533
Бронхолегочный синдром	64 (17,9)	60 (16,0)	0,375	0,540
Параспецифические реакции	273 (73,5)	265 (70,5)	3,067	0,080
Полиадения	251 (70,3)	256 (68,1)	0,327	0,568
Другие параспецифические реакции, из них:	22 (6,2)	9 (2,4)	5,525	0,019
Кератоконъюнктивит	19 (86,4)	6 (66,7)	0,576	0,448
Суставной синдром (артрит)	3 (13,6)	3 (33,3)		

Рентгенологическая характеристика первичного туберкулезного комплекса представлена в таблице 43. Больше количество случаев ПТК отмечено у детей младшего школьного возраста – 27,7% против 15,7% у дошкольников ($p < 0,005$). Как у дошкольников, так и младших школьников ПТК чаще развивался в правом легком ($p > 0,05$), поражения чаще были верхнедолевые. Осложненное течение ПТК было у каждого десятого ребенка в сравниваемых группа ($p > 0,05$), из осложнений чаще отмечена фаза обсеменения – по 4 случая в каждой возрастной подгруппе ($p > 0,05$), фаза распада достоверно чаще развивалась у младших школьников – в 8 случаев, против 1 случая у дошкольника ($p < 0,05$).

Таблица 43 – Рентгенологическая характеристика первичного туберкулезного комплекса (ПТК) в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Локализация				
Всего ПТК, из них:	56 (15,7)	104 (27,7)	14,692	0,000
Верхнедолевой	46 (82,1)	83 (79,8)	0,022	0,883
Нижнедолевой	10 (17,9)	21 (20,2)		

Продолжение таблицы 43

Локализация	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Правосторонний		35 (62,5)	64 (61,5)	2,851	0,091
Левосторонний		21 (37,5)	40 (38,5)		
Осложненное течение ПТК, из них:		6 (10,7)	12 (11,5)	1,171	0,279
Фаза обсеменения		4 (66,6)	4 (33,3)	0,079	0,778
Фаза распада		1 (16,7)	8 (66,7)	3,743	0,053
Ателектаз		1 (16,7)	-	0,001	0,979

При оценке рентгенологических проявлений туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, относящихся к двум сравниваемым периодам детства (таблица 44), установлено большее количество детей с данной формой туберкулеза среди дошкольников (77,0% и 60,0%, $p < 0,005$). У дошкольников ТВЛУ протекал менее благоприятно, больше было двусторонних локализаций процесса – 65,8% и 43,9% ($p < 0,005$), несколько чаще отмечалось увеличение нескольких групп лимфатических узлов – 23,0% и 18,4% ($p < 0,05$). У детей, независимо от возраста, в случае односторонней локализации процесса, чаще развивались правосторонние поражения внутригрудных лимфоузлов.

Из групп лимфатических узлов средостения при ТВЛУ преимущественно поражались бронхопульмональные лимфатические узлы, при этом, в процентном отношении их поражение чаще развивалось у младших школьников (74,5% и 80,7%, $p < 0,05$), у каждого десятого ребенка отмечено поражение паратрахеальных лимфатических узлов (11,9% и 11,0%, $p > 0,05$), трахеобронхиальных лимфатических узлов (10,1% и 8,3%, $p > 0,05$), редко бифуркационные лимфоузлы (2,2% и 2,6%, $p > 0,05$). Осложнения при ТВЛУ у детей дошкольного и младшего школьного возраста развивались редко – в 5,0% и 6,6% случаев ($p > 0,05$). Среди осложнений, у детей дошкольного возраста зарегистрированы ателектазы в 5 случаях, фаза распада – в 5 случаях в каждой сравниваемой группе, обсеменение легочной ткани в 4 и 10 случаях в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Таблица 44 – Рентгенологическая характеристика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВЛУ) в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Признак	Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Всего ТВЛУ, из них:		278 (77,0)	228 (60,0)	24,639	0,000
Правосторонняя локализация		71 (25,5)	92 (40,3)	0,938	0,333
Левосторонняя локализация		24 (8,6)	36 (15,8)	0,001	0,969
Двусторонняя Локализация		183 (65,8)	100 (43,9)	45,967	0,000
Увеличена одна группа лимфоузлов, из них:		214 (77,0)	186 (81,6)	7,690	0,006
Бронхопульмональные лимфоузлы		207 (74,5)	184 (80,7)	5,664	0,017
Паратрахеальные лимфоузлы		2 (0,7)	1 (0,4)	0,002	0,964
Трахеобронхиальные лимфоузлы		4 (1,4)	1 (0,4)	0,914	0,339
Бифуркационные лимфоузлы		1 (0,3)	-	0,001	0,979
Увеличены несколько групп лимфоузлов, из них:		64 (23,0)	42 (18,4)	6,224	0,013
Бронхопульмональные лимфоузлы		59 (21,2)	36 (15,8)	7,242	0,007
Паратрахеальные лимфоузлы		33 (11,9)	25 (11,0)	1,355	0,244
Трахеобронхиальные лимфоузлы		28 (10,1)	19 (8,3)	1,933	0,164
Бифуркационные лимфоузлы		6 (2,2)	6 (2,6)	0,040	0,841
Парааортальные лимфоузлы		3 (1,1)	2 (0,9)	0,003	0,956
Осложненное течение ТВЛУ, из них:		14 (5,0)	15 (6,6)	0,020	0,887
Фаза обсеменения		4 (28,6)	10 (66,7)	1,567	0,211
Фаза распада		5 (35,7)	5 (33,3)	0,056	0,813
Ателектаз		5 (35,7)	-	3,436	0,064

Таким образом, у дошкольников туберкулез сопровождается интоксикационным и бронхолегочным синдромом лишь у каждого 5-го ребенка. Во временной перспективе снизилась доля ТВЛУ, он стал чаще сопровождаться двусторонним поражением лимфатических узлов нескольких групп. Доля ПТК как у дошкольников, так и у младших школьников во временной перспективе увеличилась.

5.8. Сравнение результатов стационарного курса лечения туберкулеза у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Завершили основной курс лечения 88,2% и 85,1% детей в сравниваемых возрастных группах (таблица 45). По количеству детей с фазой рассасывания туберкулезных изменений и по формированию кальцинатов сравниваемые группы отличий не имели. Фаза уплотнения чаще регистрировалась у младших школьников – 24,8% и 36,9% ($p < 0,05$), а фаза рассасывания и уплотнения у дошкольников – 53,0% и 42,5% ($p < 0,05$).

Таблица 45 – Фаза процесса при выписке из стационара у больных туберкулезом органов дыхания в группах сравнения, у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет)

Фаза при выписке \ Группы	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Завершили ОКЛ, из них фаза при выписке:	315 (88,2)	320 (85,1)	1,290	0,256
Рассасывания	32 (10,1)	31 (9,7)	0,046	0,830
Уплотнения	78 (24,8)	118 (36,9)	8,018	0,005
Рассасывания и уплотнения	167 (53,0)	136 (42,5)	8,067	0,005
Кальцинации	38 (11,5)	35 (10,9)	0,231	0,631

Резюме

Таким образом, при выявлении особенностей туберкулеза у дошкольников и младших школьников установлено, что в обеих сравниваемых возрастных когортах преобладал туберкулез органов дыхания, при этом его доля была больше у дошкольников. В его структуре у дошкольников было достоверно больше ТВЛУ, чем у младших школьников, у которых количество случаев ТВЛУ было меньшим за счет частого диагностирования ПТК. Единичные случаи плеврита и туберкулом присутствовали у детей обоих возрастов, инфильтративного туберкулеза – лишь у детей 7-11 лет. Изолированный внелегочный туберкулез чаще имел место у младших школьников. Генерализация специфического

процесса у детей дошкольного и младшего школьного возраста наступала одинаково часто, диссеминированный туберкулез в единичных случаях был диагностирован только у дошкольников.

Сопутствующая патология встречалась у больных туберкулезом дошкольников и младших школьников с одинаковой частотой.

Туберкулез у дошкольников и младших школьников в половине случаев выявлялся при иммунодиагностике. Высок был процент детей, выявленных по контакту с больными туберкулезом. У младших школьников больше была доля детей с туберкулезом, выявленным при обследовании групп риска и по обращению. Большая часть детей из контакта с больными туберкулезом состояла на учете у фтизиатра по IV группе и имела сведения о проведении превентивного лечения, что не позволило им избежать перехода инфицирования в заболевание.

Туберкулез, как у дошкольников, так и у младших школьников, протекал малосимптомно, с редким наличием интоксикационного и бронхолегочного синдромов, с частым наличием полиадении, как параспецифической реакции.

ПТК чаще располагался в правом легком и поражал верхнюю долю. ТВЛУ у дошкольников чаще был двусторонним, при одностороннем поражении чаще наблюдали правосторонние локализации с поражением бронхопульмональных лимфатических узлов практически во всех случаях.

В момент выявления туберкулеза реакция на пробу Манту у большинства дошкольников и младших школьников была положительной нормергической, реже положительной гиперергической (23,7% и 29,4%; $p=0,140$), сомнительные и отрицательные реакции отмечены в единичных случаях, отрицательная анергия только у двух дошкольников. На пробу с Диаскинтестом при наличии туберкулеза были отрицательные реакции у 6,9% дошкольников и 10,9% младших школьников. Гиперергических реакций на Диаскинтест (55,1% и 44,5%; $p=0,143$) у заболевших туберкулезом дошкольников и младших школьников было больше, чем нормергических (37,0% и 40,0%; $p=0,752$), и больше, чем гиперергических реакций на пробу Манту.

Курс лечения у всех детей дошкольного и младшего школьного возраста

завершился благоприятно, фаза инфильтрации не было, зарегистрированы фазы затихающего туберкулеза. Более благоприятно закончился туберкулез у дошкольников, фаза уплотнения у них регистрировалась реже (24,8% и 36,9%, $p < 0,05$), рассасывания и уплотнения чаще (53,0% и 42,5%, $p < 0,05$). Рассасывание отмечалось в 9,3% и 8,4% в сравниваемых возрастных группах. Фаза кальцинации развилась у каждого 11 ребенка.

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В ходе проведения исследования выделены основные факторы риска туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста, к которым отнесены проживание в семьях социального риска, контакт с больным туберкулезом при условии недостаточной эффективности профилактических мероприятий, отсутствие контроля за проведением превентивной терапии. В медицинской документации большинства детей, наблюдаемых по контакту с больным туберкулезом, имелись указания о назначении превентивной химиотерапии. К сожалению, в нашем исследовании не представлялось возможным оценить качество ее проведения, контролируемость.

На основании полученных данных, представляется целесообразным с целью профилактики детского туберкулеза следить за разобщением контакта, превентивным лечением ребенка в условиях противотуберкулезного учреждения, дневного стационара, санатория или стационара, что применительно к детям из семей социального риска, использовать алгоритм, позволяющий оптимизировать профилактику туберкулеза у детей дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) (рисунок 2).

Детям с установленным контактом с больными туберкулезом показано проведение контролируемой превентивной химиотерапии с назначением препаратов с учетом чувствительности у источника инфекции (рисунок 3).

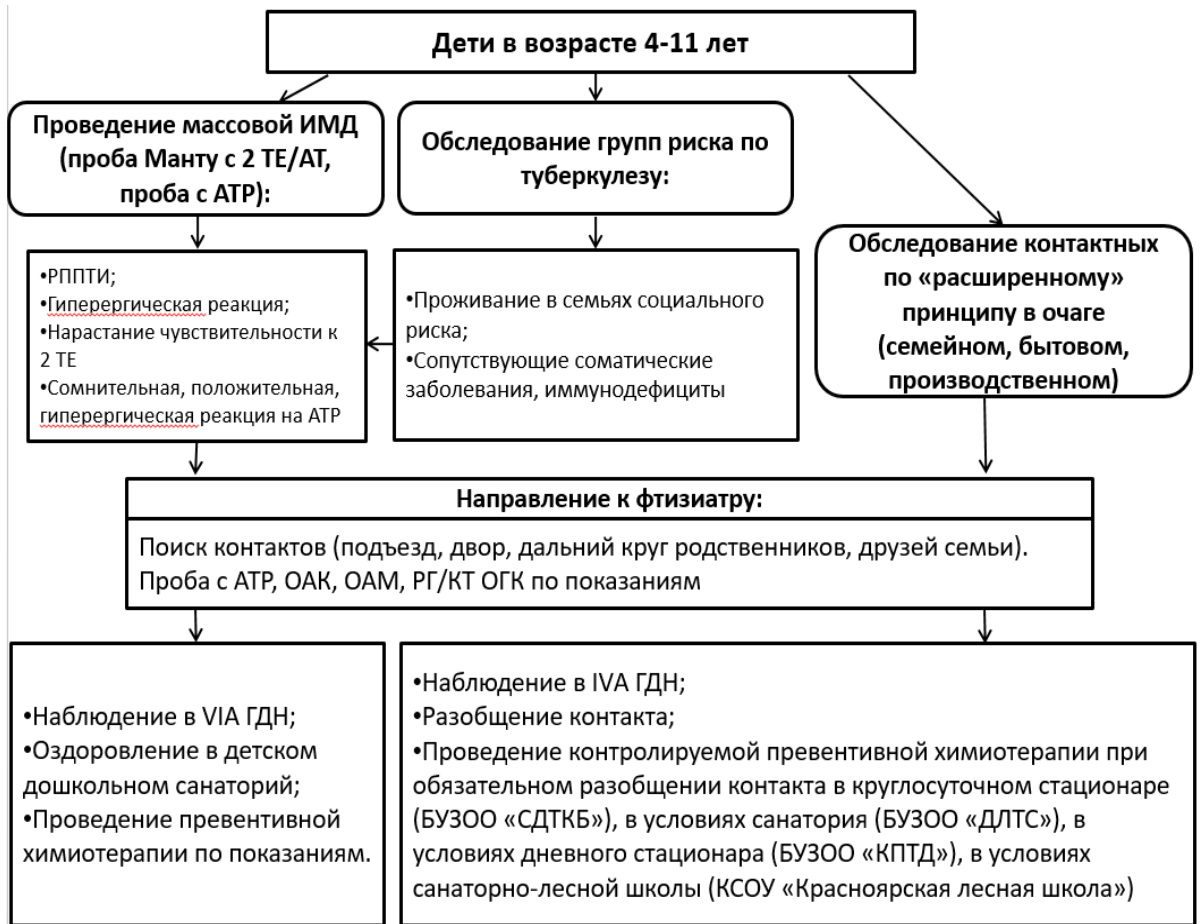


Рисунок 2 – Алгоритм профилактики туберкулеза у детей младшего школьного возраста (4-11 лет).

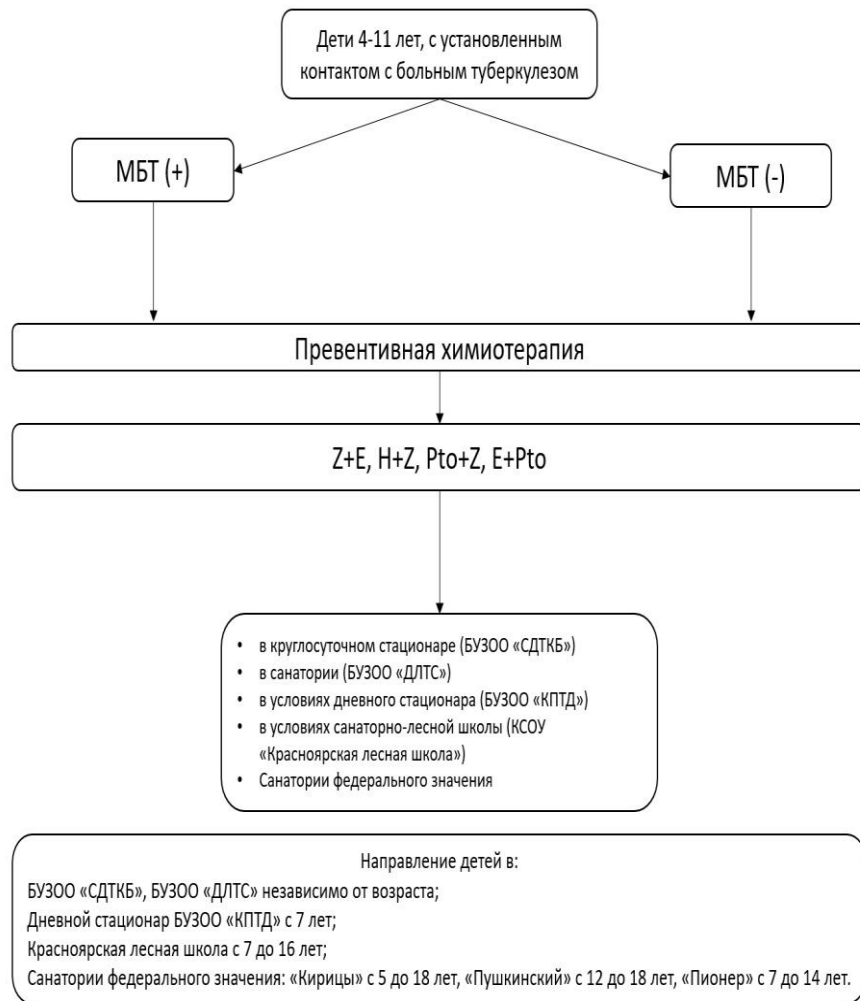


Рисунок 3 – Алгоритм проведения контролируемой превентивной химиотерапии туберкулеза у детей (4-11 лет)

Для оценки эффективности разработанных алгоритмов в исследование включено 395 детей в возрасте от 4 до 11 лет с измененной чувствительностью к туберкулину и диаскинтесту (АТР) и с установленным контактом с больным туберкулезом за период с 2021 по 2022 год. Дети разделены на 2 группы: дети дошкольного возраста 151 ребенок и дети младшего школьного возраста 244 ребенка. В таблице 46 представлены данные о характере контакта у детей в возрасте 4-6 и 7-11 лет, включенных в исследование.

Таблица 46 – Характеристика контакта у детей дошкольного и младшего школьного возраста период 2021-2022 гг.

Рассматриваемые параметры	Группы детей	
	4-6 лет абс.ч (%)	7-11 лет абс.ч. (%)
Количество детей, абс.ч.	151	244
Количество источников инфекции (очагов туберкулезной инфекции)	132 (100)	191 (100)
МБТ (-) у источника инфекции	5 (3,8)	8 (4,2)
МБТ (+) у источника инфекции, из них:	127 (96,2)	183 (95,8)
Чувствительность сохранена	8 (6,3)	10 (5,5)
ЛУ	40 (31,5)	58 (31,7)
МЛУ	79 (62,2)	115 (62,8)

Всем детям, включенным в исследование на данном этапе, проведена контролируемая превентивная химиотерапия в учетом лекарственной чувствительности/устойчивости возбудителя у источника инфекции в условиях противотуберкулезной организации. Место проведения превентивной химиотерапии у дошкольников и младших школьников представлено в таблице 47.

Таблица 47 – Место проведения превентивной химиотерапии у детей, включенных в исследование

Возрастные группы детей	Место проведения превентивной химиотерапии у детей с установленным контактом с больным туберкулезом				
	БУЗОО «СДТКБ»	БУЗОО «ДЛТС»	КСОУ "Красноярская лесная школа"	Дневной стационар БУЗОО «КПТД»	Санатории Федерального значения
4 – 6 лет	56	51	-	25	19
7-11 лет	56	-	95	61	32

В группе детей младшего школьного возраста отмечен один случай заболевания туберкулезом ребенка 9 лет из контакта с отцом, больным инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, с бактериовыделением и МЛУ возбудителя заболевания. Форма туберкулезного процесса у заболевшего ребенка – ТВЛУ, двусторонний, бронхопульмональной группы, фаза инфильтрации, МБТ (-). Причиной развития заболевания послужил отказ матери от продолжения превентивной химиотерапии по контакту в условиях

круглосуточного стационара БУЗОО СДТКБ после выполнения ребенку МСКТ ОГК и исключения локального туберкулеза. Ребенок получил 28 доз превентивной химиотерапии (Z, Pto), амбулаторно за препаратами не являлись, оформив отказ. При обследовании через 6 мес отмечен прирост реакции на АТР на 6 мм, при выполнении МСКТ ОГК выявлен локальный туберкулез.

Таким образом, следование разработанным алгоритмам профилактики туберкулеза у дошкольников и младших школьников, наиболее важная роль в которых уделяется разобщению контакта с источником инфекции путем изоляции ребенка в противотуберкулезное учреждение при наличии социального риска семьи, и контролю за проведением превентивной химиотерапии у всех контактных детей, у детей из социально-сохранных семей в условиях дневного стационара, показало высокую эффективность и позволило предотвратить туберкулез у большинства детей, включенных в исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема туберкулеза привлекает к себе внимание врачей, специалистов, ученых всего мира практически постоянно. На протяжении веков туберкулез сохранялся в обществе, периодически приводя к эпидемиям. В Российской Федерации подъем заболеваемости туберкулезом произошел в 90-ые годы прошлого столетия, что было связано с социально-экономическими и политическими переменами в государстве, снижением уровня жизни. С 2008 года наступил переломный момент, заболеваемость туберкулезом пошла на спад, темпы снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от него в России оказались беспрецедентными [72, 74, 123]. К настоящему времени Россия вышла из числа стран с высоким бременем туберкулеза. Однако, не все аспекты проблемы туберкулеза разрешены, высока распространенность множественной лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, что создает сложности излечения больных, и высокая распространенность ВИЧ-инфекции затрудняет быстрое разрешение ситуации [45, 52, 93, 96].

Заболеваемость туберкулезом детей отражает эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. На территории нашей страны по мере улучшения эпидемиологической обстановки снижалась и заболеваемость детского населения [2, 16]. Но пока будет присутствовать резервуар туберкулезной инфекции, будут регистрироваться случаи заболевания туберкулезом детей [1, 4, 106]. В настоящее время высокого распространения МЛУ МБТ инфицирование детей происходит лекарственно устойчивыми штаммами, что может создавать сложности при проведении терапии [4, 78, 96].

На протяжении 20 лет нового XXI века мы наблюдаем интересные разнонаправленные сдвиги в складывающейся ситуации по туберкулезу у нас в стране. В начале, заболеваемость туберкулезом и смертность от него растет, затем резко снижается. Нарастает проблема МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции. Представляет интерес оценить патоморфоз туберкулеза у детей определенных возрастных групп именно в этот 20-летний период, для получения фундаментальных знаний и, в том

числе, для дальнейшего совершенствования профилактических и лечебных мероприятий на основе обобщенных данных. Омская область – регион проведения исследования, характеризовалась высокой заболеваемостью туберкулезом взрослого и детского населения, но не высокой в сравнении с другими регионами Российской Федерации распространенностью ВИЧ-инфекции еще в середине выбранного периода наблюдения [3, 42, 67, 116].

В качестве объекта исследования нами выбраны дети дошкольного и младшего школьного возраста, от 4-х до 11-ти лет, именно с этого возраста расширяются контакты детей в связи с посещением школы, детского сада, более частым использованием транспорта, соответственно, растет возможность инфицирования МБТ путем контакта неизвестного диспансеру [2, 1, 6, 110], и вследствие анатомо-физиологических особенностей возраста, не полного формирования генераций бронхиального дерева, иммунной системы, есть условия для реализации перехода инфицирования МБТ в заболевание [75, 84, 151].

Количество случаев туберкулеза у детей 4-11 лет на территории Омской области в периоды с 2001 по 2015 год оставалось стабильно высоким – 212, 198 и 199 случаев, лишь в период с 2016 по 2020 год произошло резкое уменьшение количества случаев заболевания детей 4-11 лет до 124. Туберкулез органов дыхания преобладает в структуре локализаций туберкулеза у детей по данным специалистов в области фтизиопедиатрии [7, 86, 106], по нашим данным на его долю приходилось чуть больше 90% всех случаев туберкулеза за 20-летний период наблюдения.

Первичный туберкулез развивается в непосредственной связи с первичным инфицированием или вскоре после него. Основными формами первичного туберкулеза являются первичный туберкулезный комплекс и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, но первичного генеза могут быть и плевриты, и диссеминированные формы поражения, и внелегочные процессы [53, 90, 106]. У детей 4-11 лет в период с 2001 по 2015 год на первом месте в структуре форм туберкулеза был ТВЛУ, в период с 2016 по 2020 год выросла до 50% доля ПТК. По одному случаю плеврита туберкулезной этиологии были

диагностированы в периоды с 2006 по 2020 год. Предположительно вторичного генеза были инфильтративный и очаговый туберкулез, представленные единичными случаями в периоды с 2006 по 2020 год. У детей 4-11 лет в единичных случаях диагностированы туберкуломы, в том числе с проведением оперативных вмешательств в период с 2006 по 2020 год. Количество осложнений туберкулеза органов дыхания увеличилось в процентном отношении с 5,2% в первый временной период до 9,4% в последний период наблюдения, однако различия не достоверны.

Следует отметить, что туберкулез органов дыхания у детей – это клинкорентгенологический диагноз, крайне редко верифицируемый бактериологически, молекулярно-генетически или гистологически [53, 90, 106]. Так, детей 4-11 лет, включенных в исследование, бактериовыделение обнаруживалось лишь в 4,3%-5,9% случаев. Диагнозы туберкулеза детям устанавливаются комиссионно с обязательным учетом результатов кожных иммунологических тестов, в частности пробы с АТР [5, 47, 53, 56, 57, 108, 114, 116]. На момент выявления туберкулеза у детей 4-11 лет результаты кожных иммунологических тестов были положительными, с высокой частотой гиперергических реакций.

У больных туберкулезом детей дошкольного и младшего школьного возраста в период с 2001 по 2020 год в структуре локализаций туберкулеза доля изолированного внелегочного туберкулеза была от 0,5% до 6,6%, с минимальным значением в период с 2006 по 2010 год, максимальным в начале периода наблюдения (2001-2005 год). Самой частой локализацией во все периоды был туберкулез мочевой системы (почек), выявляемый при обследовании групп риска и сопровождающийся бактериовыделением. Туберкулез периферических лимфоузлов, абдоминальный туберкулез, 2 случая костно-суставного туберкулеза в первый период наблюдения, с 2001 по 2006 год, были верифицированы гистологически. Туберкулез кожи и подкожной клетчатки, 2 случая за период 2016-2020 год, был верифицирован гистологически и молекулярно-генетически (обнаружением ДНК МБТ в биопсийном материале).

В плане выявления случаев внелегочного туберкулеза важна настороженность врачей общей лечебной сети, наличие подготовленных специалистов в территории, выполнение полного комплекса обследований при подозрении на туберкулез [58, 59, 88, 90, 111]. Это позволяет избежать запущенных процессов, способных инвалидизировать пациента [53, 111]. В регионе за 20-летний период наблюдения случаи внелегочного туберкулеза выявлялись своевременно.

Развитие генерализованного туберкулеза у детей может свидетельствовать о тяжелом его течении, отрицательных тенденциях патоморфоза или отсутствии нормальной организации его выявления [27, 28, 31]. Доля генерализованного туберкулеза в структуре всех его форм и локализаций была максимальной - 7,0%, в период с 2006 по 2010 год, отражая истинное эпидемиологическое неблагополучие эпидемиологической ситуации того времени. В остальные временные промежутки периода наблюдения его частота была ниже и составляла от 2,4% до 3,5%. По большей части генерализованный туберкулез у детей 4-11 лет был представлен сочетаниями ТВЛУ и ПТК с внелегочными локализациями туберкулеза, среди которых на первом месте был туберкулез мочевой системы. В периоды с 2006 по 2015 год было по одному случаю диссеминированного туберкулеза у детей 4-11 лет, и в период с 2016 по 2020 год один случай менингоэнцефалита смешанной этиологии, сочетавшегося с диссеминированным туберкулезом легких у ребенка 9 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

По данным литературы, основными факторами риска развития туберкулеза у детей являются эпидемиологический, социальный, медицинский [11, 37, 38, 39, 65, 76, 84, 85, 134, 151]. Эпидемиологический фактор, установленный контакт с больными туберкулезом, имел место у 30-40% детей 4-11 лет, заболевших туберкулезом, в нашем исследовании. По нашим данным, практически две трети заболевших туберкулезом детей 4-11 лет относились к семьям социального риска, при этом социопатических семей или семей высокого социального риска было 15-16% периоды с 2001 по 2010 год и 11-12% в периоды с 2011 по 2020 год. Сложнее оказалось оценить роль медицинского фактора в развитии туберкулеза у детей 4-

11 лет, общеизвестные как факторы риска, заболевания, такие как сахарный диабет, бронхиальная астма, ВИЧ-инфекция встречались в единичных случаях.

Считалось, что с помощью кожных иммунологических тестов выявляется подавляющее число всех случаев туберкулеза у детей [12, 56, 97, 145]. В нашем исследовании подтверждена ведущая роль иммунодиагностики в выявлении туберкулеза, но с ее помощью выявлена только половина случаев туберкулеза у детей 4-11 лет, до 40% случаев выявлено при обследовании по контакту, и небольшое количество по обращению и при обследовании групп риска, что важно для выявления внелегочных форм [58, 60].

Туберкулез у детей, в том числе в виде его первичных форм, на начальных этапах протекает бессимптомно или малосимптомно, поэтому для его выявления важна роль фтизиатрического скрининга, ежегодных плановых профилактических осмотров с включением кожных иммунологических тестов, с увеличением их частоты для групп повышенного риска развития заболевания [5, 30, 47, 91, 109]. В нашем исследовании, захватившем 20-летний период наблюдения и включавшем все случаи туберкулеза у детей 4-11 лет, установлено, что бронхолегочный и интоксикационный синдром отмечались не более чем у одной трети детей. Это отражает благоприятные тенденции течения туберкулеза у дошкольников и младших школьников, который при своевременном выявлении протекал благоприятно.

По данным нашего исследования, в структуре форм туберкулеза органов дыхания у детей 4-11 лет за период с 2001 по 2015 год преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (85,5% - 76,9%), в период с 2016 по 2020 г на первое место вышел первичный туберкулезный комплекс (50,0% всех случаев ТОД). ПТК в течение 20-летнего периода наблюдения чаще протекали с поражением верхней доли правого легкого, при этом к концу периода наблюдения наметилась тенденция к росту доли левосторонних и нижнедолевых процессов. Осложнения ПТК в динамике стали регистрироваться чаще с 2006 года (7,1%, 12,9%, 12,5%, 12,1%, $p > 0,05$), среди них присутствовали распад легочной ткани и обсеменение.

Туберкулез внутригрудных лимфоузлов в более чем в 50% случаев был двусторонним с увеличением доли двусторонних поражений с течением времени, реже обнаруживалось поражение одной группы лимфоузлов, чаще стали поражаться паратрахеальные, трахеобронхиальные, бифуркационные лимфоузлы, при сохранении высокой частоты поражения бронхопульмональных лимфоузлов. При этом, осложненное течение ТВЛУ в динамике остаётся без достоверных различий: 4,8% до 7,5% случаев ($p > 0,05$) по временным периодам. Осложнения заключались в появлении очагов отсевов в легких, развитии ателектаза, единичных случаях формирования распада.

Нами отдельно рассмотрены все случаи туберкулеза за 20-летний период у детей разных периодов детства, дошкольного возраста (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет), с изучением особенностей патоморфоза туберкулеза у детей данных периодов детства в динамике двух десятилетних периодов.

Из выявленных особенностей у дошкольников отмечены абсолютно лидирующие позиции ТОД в оба сравниваемых десятилетних периода, с его долей в структуре всех локализаций 93,1% - 96,8%. Из форм ТОД на первом месте был ТВЛУ со снижением в динамике его доли за счет ПТК. В динамике 20-летнего периода наблюдения уменьшалась доля поражений одной группы внутригрудных лимфоузлов за счет поражения нескольких групп (28,3%), что могло быть связано с улучшением качества диагностики, использования МСКТ ОГК [132,133]. Осложнения ТВЛУ в динамике не нарастали, развивались редко, в 4,3% - 6,1% случаев. Абсолютное количество случаев ПТК увеличилось в динамике 20 лет наблюдения в 2 раза, при этом осложнения при ПТК встречались в 12,5% и в 9,4% в сравниваемые периоды.

Клинически туберкулез у детей дошкольного возраста имел мало клинических проявлений, в динамике 20-летнего периода частота интоксикационного составляла от 20,8% до 19,4%, частота бронхолегочного синдрома уменьшалась с 24,8% до 9,0% ($p < 0,05$). В целом, туберкулез у дошкольников отличался благоприятным течением, протекал на фоне

сохраненной или избыточной чувствительности к иммунологическим препаратам (туберкулину и АТР).

При анализе структуры локализаций и форм туберкулеза у младших школьников (7-11 лет) установлено, что доля туберкулеза органов дыхания в сравниваемые десятилетние периоды составляла 90,4% и 90,5%. На долю генерализованного и внелегочных форм туберкулеза у младших школьников приходилось на более 5% всех случаев туберкулеза в сравниваемые периоды. В структуре форм ТОД у младших школьников практически в 2 раза в последний десятилетний период выросла доля ПТК (43,4%), что свидетельствует о более частом поражении легочной ткани у них. Осложнения ТОД в динамике 20 лет также увеличивались в процентном отношении в 2 раза с 5,9% до 10,5%. Бактериовыделение при ТОД регистрировалось у детей младшего школьного возраста редко, но с возрастающей частотой – 5,9% - 10,5%. Подавляющее большинство случаев внелегочного и генерализованного туберкулеза у детей младшего школьного возраста подтверждено обнаружением возбудителя, с возрастанием частоты бактериовыделения в динамике.

В динамике 20-летнего периода у младших школьников росло количество абсолютных случаев ПТК с 38 до 66 в сравниваемые десятилетние периоды, с ростом доли осложненного течения с 7,9% до 13,6%. Количество случаев ТВЛУ у младших школьников во временной перспективе снизилось с 147 до 81, с увеличением выявления поражения нескольких групп лимфоузлов с 9,5% до 34,6%.

Клинически туберкулез у младших школьников протекал малозаметно, что требует проведения массовых проверочных осмотров среди детского населения соответствующего возраста с использованием пробы с АТР [26, 47, 91], по нашим данным информативность кожных тестов у детей 7-11 лет была высокой, отрицательных результатов реакций практически не регистрировалось. Интоксикация и кашель отмечены лишь у каждого 5-8 младшего школьника с туберкулезом.

Далее нами предпринята попытка сравнить особенности течения туберкулеза у детей двух разных периодов детства, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного (7-11 лет), как наиболее близких друг у другу, но имеющих анатомо-физиологические различия по формированию бронхолегочной и иммунной систем [35, 97, 106].

В структуре локализаций и клинических форм у дошкольников и младших школьников выявлены достоверные различия. У дошкольников была выше доля ТОД (94,7% и 90,4%, $p < 0,05$), чаще развивался ТВЛУ (82,2% и 67,7%, $p < 0,05$), реже ПТК (16,6% и 30,6%, $p < 0,05$). У младших школьников чаще диагностировали изолированный внелегочный туберкулез (1,7% и 5,3%, $p < 0,05$) с бактериовыделением (16,7% и 45,0%, $p < 0,05$). У дошкольников при ТВЛУ чаще зарегистрированы двусторонние локализации специфического процесса (65,8% и 43,9%, $p < 0,05$)

Основным методом выявления туберкулеза детей дошкольного и младшего школьного возраста была иммунодиагностика, при этом у младших школьников был выше процент выявления туберкулеза по обращению за медицинской помощью (2,8% и 7,0%, $p < 0,05$) и при обследовании групп риска (0,6% и 3,0%, $p < 0,05$). При этом, у младших школьников был больший процент нормергических реакций на АТР. Из клинических проявлений заболевания у дошкольников чаще регистрировались другие параспецифические реакции в виде кератоконъюнктивитов и суставного синдрома (6,2% и 2,4%, $p < 0,05$). У младших школьников чаще выявлялся лейкоцитоз (11,2% и 6,1%, $p < 0,05$).

По социальным, медицинским характеристикам группы заболевших туберкулезом дошкольников и младших школьников не различались.

По результатам лечения туберкулеза в сравниваемых возрастных группах фаза уплотнения чаще регистрировалась у младших школьников (24,8% и 35,9%, $p < 0,05$), а фаза рассасывания и уплотнения у дошкольников (53,0% и 42,5%, $p < 0,05$).

Эпидемиологический фактор является основным фактором, способствующим развитию туберкулезу. При этом, имеет значение длительность

контакта, интенсивность бактериовыделения и ЛУ у источника инфекции. По-прежнему, сохраняется высокий уровень заболеваемости детей из очагов туберкулеза [8, 78; 83, 84, 85, 112]. Доля детей 4-11 лет, имеющих установленный контакт с больными туберкулезом в динамике 20-летнего периода наблюдения составляла от 36,3% до 48,4%, без достоверных различий ($p>0,05$). Преимущественно у детей отмечен тесный семейный контакт, который являлся длительным в 90% и более случаев. С течением времени увеличивалась доля бактериовыделителей среди контактных лиц с 62,3% до 86,7% ($p<0,05$), росла доля ЛУ (с 2,08% до 11,5%, $p<0,05$), МЛУ (с 2,08% до 52,7%, $p<0,05$). При этом, проводимые профилактические мероприятия оказались не эффективными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, туберкулез у детей дошкольного и младшего школьного возраста в целом протекал благоприятно, с преимущественным поражением органов дыхания и развитием первичных форм, с редкими осложнениями, генерализацией процесса. Выявлены разнонаправленные тенденции его патоморфоза за 20-летний период наблюдения. К положительным сдвигам в целом относится уменьшение абсолютного числа случаев туберкулеза у детей рассматриваемых возрастных групп, положительные результаты кожных иммунологических тестов, свидетельствующие об относительно сохранном иммунитете, и благоприятные исходы лечения. К отрицательным тенденциям патоморфоза следует отнести увеличение среди форм туберкулеза органов дыхания первичного туберкулезного комплекса, протекающего с обязательным вовлечением в патологический процесс не только внутригрудных лимфатических узлов, но и легочной ткани, увеличение частоты двусторонних процессов при ТВЛУ, высокую долю контакта с бактериовыделителями с ЛУ и МЛУ возбудителя заболевания.

В целом туберкулез у детей двух сравниваемых периодов детства имел мало достоверных отличий, но у дошкольников чаще диагностирован туберкулез органов дыхания, за счет меньшей доли внелегочных процессов, превалировал ТВЛУ, с двусторонними поражениями. У младших школьников меньше было гиперергических реакций на кожные иммунологические пробы, реже отмечались параспецифические реакции.

Основными факторами, определяющими развитие туберкулеза у дошкольников и младших школьников, послужили эпидемиологический и социальный. Наблюдение по IV группе диспансерного учета в противотуберкулезном диспансере не предотвратило развитие туберкулеза у детей. Кроме того, отмечено увеличение доли детей, выявленных по контакту с соседями и другими родственниками, кроме отца с матерью, что свидетельствует о необходимости расширения границ территориальных очагов, тщательному

поиску контактов. В целом, требуется совершенствование профилактической работы в очагах туберкулезной инфекции, так как указание на назначение/проведение превентивной химиотерапии контактными детям не предотвратило у них случаев развития заболевания.

Созданные алгоритмы профилактики туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста позволяют предотвратить заболеваемость туберкулезом детей из контакта с больными туберкулезом за счет его разобщения и проведения контролируемой превентивной химиотерапии с подбором препаратом с учетом ЛЧ/ЛУ у источника инфекции в учреждениях противотуберкулезной службы, включающих круглосуточный и дневной стационар, санаторий, с определением показаний к круглосуточному и дневному пребыванию детей с учетом социального риска их семей.

Выводы

1. За исследуемый период (2001-2020 гг.) в Омской области отмечено уменьшение абсолютного числа заболевших туберкулезом детей 4-11 лет в динамике периода наблюдения на 41,5%, основными положительными тенденциями патоморфоза туберкулеза являлись преобладание среди локализаций туберкулеза органов дыхания, в основном представленного первичными формами, малая выраженность клинических проявлений заболевания, с благоприятными исходами заболевания в процессе лечения. Отрицательные тенденции заключались в увеличении доли процессов с поражением легочной ткани (ПТК с 14,3% до 50%, $p=0,000$), увеличении количества двусторонних процессов при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов (с 44,2% в период 2001-2005 гг. до 52,8% в 2016-2020 гг., $p=0,000$), появлением с 2006 года и увеличением доли детей из ЛУ- и МЛУ-контакта (с 6,25% в 2001-2005 гг. до 71,2% в 2016-2020 гг., $p=0,000$).

2. Положительными тенденциями истинного патоморфоза туберкулеза у детей 4-11 лет является уменьшение количества клинических проявлений заболевания. Отрицательной тенденцией истинного индуцированного патоморфоза у детей младшего школьного возраста следует считать рост случаев туберкулеза с высоким риском МЛУ возбудителя. Тенденциям ложного патоморфоза туберкулеза, связанного с совершенствованием диагностических возможностей, у детей 4-11 лет являются увеличение в структуре туберкулеза органов дыхания процессов с поражением легочной ткани (ПТК) и множественных групп лимфатических узлов при ТВЛУ.

3. При сравнении особенностей течения туберкулеза у детей двух периодов детства, дошкольного (4-6 лет) и младшего школьного возраста (7-11 лет) установлено, что у дошкольников была выше доля туберкулеза органов дыхания (94,7% и 90,4%, $p=0,041$) за счет меньшей доли изолированных внелегочных поражений (1,7% и 5,3%, $p=0,014$). В структуре форм ТОД у дошкольников преобладал ТВЛУ (82,2% у дошкольников и 67,0% у школьников,

$p=0,000$) и его двусторонние локализации (65,8% у дошкольников и 43,9% у школьников, $p=0,000$), у младших школьников ПТК (15,7% у дошкольников и 27,7% у школьников, $p=0,000$). Превалирующими методами выявления туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста была иммунодиагностика (56,3% и 54,8%, $p=0,735$), затем следовало выявление по контакту (40,3% и 35,4%, $p=0,190$), у младших школьников туберкулез чаще выявлялся по обращению (2,8% и 7,0%, $p=0,016$) и при обследовании групп риска (0,6% и 3,0%, $p=0,032$).

4. Факторами риска развития туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста являлись наличие установленного контакта с больными туберкулезом, с увеличением частоты бактериовыделения, ЛУ, МЛУ у источников инфекции, наличие источника вне семьи, отсутствие эффективности проводимых профилактических мероприятий, низкий социальный статус семей.

5. Внедрение разработанного алгоритма мероприятий по профилактике туберкулеза у дошкольников и младших школьников, заключающего в дифференцированном подходе с определением способа изоляции ребенка в зависимости от степени социального риска семьи и приверженности источника инфекции к длительному стационарному лечению с организацией контролируемой превентивной химиотерапии, показало его высокую эффективность и позволило достичь предотвращения развития туберкулеза у заболевших из достоверного контакта с больными туберкулезом, в том числе с бактериовыделителями.

Практические рекомендации

1. Фтизиатрам детского приема обязательно обследовать на туберкулез детей с невыраженными и средней выраженности положительными нормергическими реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ из групп риска с последующим использованием аллергена туберкулезного рекомбинантного и по показаниям МСКТ ОГК.

2. На педиатрических участках в плане выявления туберкулеза и соблюдения сроков обследования при подозрении на туберкулез у детей уделять внимание, как семьям социального риска, так и социально сохранным семьям, уклоняющимся от обследования. Семья нормального социального статуса должна соблюдать кратность профилактических осмотров на туберкулез всех членов семьи и сроки обследования ребенка у фтизиатра при наличии показаний к такому обследованию.

3. Увеличивать кратность обследования на туберкулез на педиатрических участках детей из социально дезадаптированных и социопатических семей, как группы риска по заболеванию туберкулезом.

4. Фтизиатрам при обследовании детей, направленных по результатам иммунодиагностики, проводить тщательный поиск возможного контакта с больным туберкулезом, используя расширенные территориальные границы очагов туберкулезной инфекции (возможный контакт с соседями по площадке, подъезду, двору), учитывая дальнородственные контакты, контакты семьи.

5. Детям из контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями из социально-дезадаптированных семей обеспечить разобщение контакта с пребыванием ребенка в условиях специально выделенных отделений противотуберкулезных стационаров, санаториев, санаторно-лесных школ, проведение контролируемой превентивной химиотерапии с учетом ЛУ у контактного лица.

6. Детям из контакта с больными туберкулезом бактериовыделителями из социально-сохранных семей при обеспечении разобщения контакта путем

госпитализации источника инфекции организовать проведение контролируемой превентивной химиотерапии с учетом ЛУ у контактного лица в условиях дневного стационара противотуберкулезной организации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТ	аллерген туберкулезный
АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БА	бронхиальная астма
БУЗОО КПТД	Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер
БУЗОО СДТКБ	Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области специализированная детская туберкулезная Клиническая больница
БЦЖ	Бацилла Кальметта — Герена
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПС	врожденный порок сердца
ВСД	вегетососудистая дистония
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ	Диаскинтест
ДФО	Дальневосточный федеральный округ
ИТЛ	инфильтративный туберкулез легких
ЛОР	ларингооторинология
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
ЛУ	лекарственная устойчивость
Манту с 2 ТЕ	проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОГК	органы грудной клетки
ОКЛ	основной курс лечения
ООН	Организация Объединённых Наций
ОТЛ	очаговый туберкулез легких
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РАМН	Российская академия медицинских наук
РГ/КТ ОГК	рентгенографии / компьютерная томография органов грудной клетки
РППТИ	ранний период первичной туберкулезной инфекции
РФ	Российская Федерация
СФО	Сибирский федеральный округ
ТБ	туберкулез
ТВЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ	туберкулиновые единицы
ТОД	туберкулез органов дыхания
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГБОУ ВО ОмГМУ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЭКГ	электрокардиография

ППД-Л	очищенный туберкулин Линниковой
COVID-19	коронавирусная инфекция
IFN- γ invitro	индуцированный синтез гамма-интерферона
IGRA	анализ высвобождения гамма-интерферона
GeneXpert MTB	автоматизированный экспресс-тест на основе амплификации нуклеиновых кислот
P	уровень значимости
QuantiFERON TB Plus	диагностический тест
T-SPOT.TB	диагностический тест
TST	кожная туберкулиновая проба Манту
IVA ГДН	4 группа диспансерного наблюдения
VIA ГДН	6 группа диспансерного наблюдения
χ^2	хи квадрат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксенова, В.А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации / В.А. Аксенова, А.В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 80-84. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84
2. Аксенова, В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей / В. А. Аксенова // Рос. Вестн. перинатол и педиатр. – 2016. – №61(5). – С. 6-13. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13
3. Аксенова, В.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение) / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, А.Д. Пахлавонова, А.В. Казаков, Е.А. Сокольская // Медицинский совет. – 2020. – №17. – С. 91-97.
4. Аксёнова, В.А. Очаг туберкулёзной инфекции как риск развития у детей туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, С.М. Картарашвили, А.В. Казаков, А.Д. Пахлавонова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17.
5. Аксенова, В.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.Н. Клевно, Д.А. Кудлай // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-66.
6. Аксенова, В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, Я.Ю. Панкова., И.А. Васильева // Туберкулёз и болезни легких. – 2022. – №100(11). – С. 13-19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>
7. Аксютин, Л.П. Эпидемическое значение микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Омской области / Л.П. Аксютин, О.А. Пасечник // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – №6. – С. 12-14.

8. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, Ф.А. Полуэктова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 6. – С. 17–21.

9. Александрова, Е.Н. Клинические формы туберкулеза у детей и подростков на стационарном этапе лечения / Е.Н. Александрова, Е.А. Смирнова // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – №S2. – С.10-11.

10. Александрова, Е.Н. Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области / Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Н.П. Докторова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94., № 6. – С. 25-30.

11. Алиева, М. Факторы риска развития туберкулеза легких у детей среднего и старшего школьного возраста в Азербайджане / М. Алиева, О.В. Великая // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 110-111.

12. Ананьев, С.М. Диагностика латентной туберкулезной инфекции у детей с применением иммунологических тестов нового поколения: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.16 / С.М. Ананьев; [Место защиты: федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Санкт-Петербург, 2017. – 112 с.

13. Ароян, А.Р. Выявление различных форм и локализаций туберкулеза у детей разного возраста: роль скринингового обследования / А.Р. Ароян, А.В. Мордык, А.А. Турица, А.В. Кондря, Е. А. Цыганкова // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 151-156.

14. Ароян, А.Р. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода / А.Р. Ароян, Е.С. Леонтьева, А.В. Мордык // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20-22.

15. Ароян, А.Р. Изменение социального состава и структуры клинических форм туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста во

временной перспективе (2001-2015 гг.) / А.Р. Ароян, А.В. Мордык // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 49-54.

16. Ароян, А.Р. Место изолированной внелегочной и генерализованной форм туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет в период 2001-2015 годов на территории одного Сибирского региона / А.А. Турица, А.Р. Ароян, Н.И. Поркулевич, А.В. Мордык // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 12 (167). – С. 113-117.

17. Ароян, А.Р. Место изолированной внелегочной и генерализованной форм туберкулеза у детей в возрасте 4-11 лет в период 2001-2015 годов на территории одного Сибирского региона / А.Р. Ароян, Н.И. Поркулевич // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 15-19.

18. Ароян, А.Р. Некоторые клинические особенности туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста (опыт Омской области) / А.Р. Ароян, А.В. Мордык // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 178-183.

19. Ароян, А.Р. Особенности системы интерферона и клеточного иммунитета у детей с впервые выявленным активным туберкулезом легких / А.Р. Ароян, Т.Ф. Соколова А.В. Мордык, Е.Л. Щеглова, Н.Н. Сокол // Российский иммунологический журнал. – 2019. – №2-1(22) – С. 554-556.

20. Ароян, А.Р. Оценка риска развития туберкулеза у детей и подростков, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) / А.Р. Ароян, Г.Ж. Сагалбаева, Н.И. Поркулевич, Н. А. Валова // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2015. – № 3. – С. 241-244.

21. Ароян, А.Р. Социальная характеристика и структура клинических форм туберкулеза у детей младшего школьного возраста за период с 2001 по 2015 годы / А.Р. Ароян // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 3-7.

22. Ароян, А.Р. Социальная характеристика и структура клинических форм туберкулеза у детей дошкольного возраста во временном аспекте (2001 - 2015 гг.) / А.Р. Ароян, Е.В. Тихонова // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 7-12.

23. Ароян, А.Р. Туберкулёз мочевой системы в структуре всех форм и локализаций туберкулёза у детей дошкольного и младшего школьного возраста / А.Р. Ароян, А.В. Мордык // Вестник урологии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 8-15.
24. Ароян, А.Р. Эпидемиологические, иммунологические и клинические проявления туберкулеза у дошкольников и младших школьников / А.Р. Ароян // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № 4. – С. 45-51.
25. Аснер, Т.В. Генерализованный туберкулез с множественным поражением внутренних органов / Т.В. Аснер, А.Н. Калягин, В.Н. Федотова, Е.А. Швецова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2017. – №3. – С. 20-43.
26. Баронова, О.Д. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / О.Д. Баронова, В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Д.А. Кудлай, С.Л. Наконечная // Медицинский совет. – 2021. – №16. – С. 147-154.
27. Бородулина, Е. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях / Е. Бородулина, Г. Санталова, Б. Бородулин, Н. Валова, Е. Еременко // Врач. – 2016. – Т. 27, № 8. – С. 2-5.
28. Бородулина, Е.А. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога / Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, Э.В. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Б.Е. Бородулин // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – № 1. – С. 89-93.
29. Бородулина, Е.А. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении / Е.А. Бородулина, А.Т. Инькова, Б.Е. Бородулин, Л.В. Поваляева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 22-26.
30. Бородулина, Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современные рекомендации / Е.А. Бородулина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – №2. – С. 29-33.

31. Бородулина, Э.В. Организация выявления туберкулеза в России и в мире / Э.В. Бородулина, С.А. Суслин // Профилактическая медицина. – 2018. – №21(4). – С. 87-92.
32. Брюн, Е.А. Экономическая эффективность мероприятий по противодействию распространению наркомании и алкоголизма / Е. А. Брюн, И. П. Почитаева // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 2. – С. 13-20.
33. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией / Е.Б. Васильева, М.Э. Лозовская, Л.В. Ключкова и др. // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 19-25.
34. Гендерные, социальные и медицинские аспекты сочетания туберкулеза с болезнями мочеполовой системы у детей / М.А. Романова, А.А. Турица, А.В. Мордык [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, Вып. 6. – С. 30-34. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).30-34.
35. Геппе, Н.А. Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике / Н.А. Геппе, И.М. Фарбер, М.Д. Великорецкая, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Кожевникова, Н.Д. Сорока, Н.А. Мокина, С.А. Царькова // Лечащий врач. – 2017. – № 9. – С. 86-91.
36. Глобальные отчеты Всемирной Организации Здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т.95, №5. – С.7-16.
37. Горбач, Л.А. Риски туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при сочетанном влиянии различных факторов / Л.А. Горбач // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8. № 1. – С. 117-118.
38. Горбач, Л.А. Факторы и относительные риски возникновения туберкулёза у детей / Л.А. Горбач // В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием / отв. ред. Н.С. Парамонова. – 2018. – С. 46-51.

39. Горбач, Л.А. Факторы риска туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Л.А. Горбач // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. № 5. – С. 152-153.
40. Горбенко, А. В. Анализ причин генерализации туберкулеза у детей на примере клинических случаев / А.В. Горбенко, Е.А. Шрайбер, А.С. Котова, А.А. Калуженина // Молодой ученый. – 2017. – № 52 (186). – С. 66-68.
41. Губкина, М.Ф. Роль социальных факторов в развитии хронически текущего первичного туберкулеза у детей раннего возраста / М.Ф. Губкина, Н.В. Юхименко, И.Ю. Петракова, Ю.Ю. Хохлова, С.С. Стерликова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. № 3. – С. 121-125.
42. Делаганид и бедаквилин в лечении детей и подростков с множественно и широко лекарственно устойчивым туберкулезом / В.В. Солодовникова, Г.Л. Гуревич, Ю. Середа [и др.] // Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии: сборник материалов межвузовской научно-практической конференции, (29 октября 2021 г.) / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, Т. Н. Соколова. – Гродно: ГрГМУ, 2021. – С. 102-105.
43. Дробот, Н.Н. Туберкулёзный менингит у детей в современных эпидемиологических условиях / Н.Н. Дробот // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19, №2. – С.188-192.
44. Дроздецкая, И.В. Урогенитальный туберкулёз у детей 0 - 14 лет в структуре прочих локализаций туберкулёза / И.В. Дроздецкая, А.В. Мордык, Н.И. Поркулевич // Вестник урологии. – 2021. – Т.9, №2. – С. 34-44.
45. Еременко, Е.П. ВИЧ-инфекции у детей как фактор риска туберкулеза / Е.П. Еременко, Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 18-21.
46. Еременко, Е.П. ВИЧ-инфекция как фактор риска туберкулезной инфекции: диссертация кандидата медицинских наук / Е.П. Еременко. – Самара, 2019. – 156 с.
47. Еременко, Е.П. Рекомбинантный in vitro тест T-SPOT.TB как метод скрининга для ранней диагностики туберкулезной инфекции / Е.П. Еременко, Е.А.

Бородулина, И.А. Сергеева, Д.А. Кудлай, Б.Е. Бородулин // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 4. – С 48-52.

48. Звонкова, С.Г. Клинические проявления и исходы туберкулеза у детей в Иркутской области / С.Г. Звонкова, Е.Ю. Зоркальцева, С.В. Пугачева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 2 (108). – С. 12-15.

49. Здоровоохранение в России. 2017: Статистический сборник // Росстат. – М., 2017. – 170 с.

50. Иванова, Е.Н. Ребенок и ВИЧ-инфекция: две точки отсчета / Е.Н. Иванова, В.А. Жирнов, Ю.В. Владимирова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 61.

51. Иванова, М.А. Заболеваемость туберкулезом среди детского населения Удмуртской Республики в возрасте от 0 до 17 лет / М.А. Иванова, Е.А. Тюлькина, В.В. Люцко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 65.

52. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis* / О.А. Пасечник, А.А. Вязовая, М.А. Дымова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 3-4. – С. 531-538. doi: 10.15789/2220-76192019-3-4-531-538

53. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей утвержденные МЗ РФ, 2022 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/404807261/>

54. Краснова, Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе / Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова, В.В. Проворова, Я.С. Ульянова, Е.И. Филина // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 1. – С. 84-95.

55. Крикова, А.В. Риск развития нежелательных реакций при профилактическом приеме противотуберкулезных препаратов у детей с латентной инфекцией / А.В. Крикова, Н.Ю. Крутикова, А.В. Тещенков // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 34-37.

56. Кудлай, Д.А. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) / Д.А. Кудлай, А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – №99 (3). – С. 121–129.

57. Кудлай, Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции / Д. А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63–74.

58. Кульчавеня, Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения / Е. В. Кульчавеня // Consilium Medicum. – 2021. – №23 (7). – С. 585-589.

59. Кульчавеня, Е.В. Служба внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е.В. Кульчавеня // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – №97 (1). – С. 7-11.

60. Кульчавеня, Е.В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в регионах с высокой заболеваемостью / Е.В. Кульчавеня, М.М. Мерганов, Р.Ф. Шарипов // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – №98 (7). – С. 37-43.

61. Лозовская, М.Э. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге / М.Э. Лозовская, Н.А. Никифоренко, Л.В. Ключкова, Е.Б. Васильева, А.В. Мосина // Педиатр. – 2018. – Т. 9, №5. – С. 5-12. doi: 10.17816/PED955-12

62. Лозовская, М.Э. Местные осложнения и лимфадениты после вакцинации БЦЖ-т у детей – выбор правильной тактики / М.Э. Лозовская, Г.А. Степанов, Ю.А. Яровая, А.В. Мосина, М.А. Осипова, О.П. Захарова // Журнал инфектологии. – 2021. – №13(2). – С. 87-94. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-87-94>

63. Локальный туберкулез у детей раннего возраста / Л.В. Поддубная, Г.Ф. Дубакова, А.Н. Курлаева, Т.И. Гурдина, К.М. Трапезникова, Е.П. Шилова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 8-12.

64. Малыгина, О.Я. Вич-ассоциированный туберкулез у ребенка (клинический случай) / О.Я. Малыгина, А.В. Корыстов, А.Г. Шехтман, А.П.

Шапочник, В.Е. Голиков // Оренбургский медицинский вестник. – 2020. – Т.8, №.3. – С. 61-65.

65. Маматова, Н.Т. Отрицательные социальные факторы и их влияние на возникновение туберкулеза у детей / Н.Т. Маматова, С.А. Ходжаева // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7, № S1. – С. 67.

66. Михеева, И.В. Ранняя диагностика туберкулеза у детей на современном этапе / И.В. Михеева, Е.Ю. Бурдова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 135-139.

67. Мордык, А.В. Бедаквилин в комплексном лечении ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, С.В. Ситникова, В.И. Гусина, А.О. Птухин // Медицинский Совет. – 2022. – №16(18). – С. 75-80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-75-80>

68. Мордык, А.В. Детский туберкулез и сопутствующая ему патология: социальные, возрастные и временные аспекты: монография / А.В. Мордык, М.А. Романова; Омский государственный медицинский университет. – Омск: Издательский центр КАН, 2017. – 227 с.

69. Мордык, А.В. Ретроспективный анализ частоты и локализаций внеторакальных проявлений туберкулеза у детей от 0 до 14 лет в Омской области за 30-летний период наблюдения / А.В. Мордык, Н.И. Поркулевич, Е.А. Цыганкова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С.40-44.

70. Мотанова, Л.Н. Характеристика эпидемиологии и методов выявления туберкулеза у детей до 14 лет на территории с высокой распространенностью заболевания / Л.Н. Мотанова, О.Ф. Коновал // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 85-89. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-85-89

71. Наркевич, А.А. Патоморфоз и современные особенности инфильтративного туберкулеза легких: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.16 / А.А. Наркевич; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Новосибирск, 2018. – 185 с.

72. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей России / О.Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – №94. – С. 67-72.
73. Нечаева, О.Б. Туберкулез у детей России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>
74. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96(8). – С.15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
75. Никифорова, Н.А. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину / Н.А. Никифорова, М.Э. Лозовская, Г.А. Новик, А.В. Деревянко, Н.В. Кочмарев // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – №99(7). – С.18-25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>.
76. Николаева, Н.И. Факторы риска развития туберкулёза у детей в современных условиях / Н.И. Николаева, Ч.В. Босхомджиева // Forcipe. – 2020. – Т. 3, № S1. – С. 879-880.
77. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях на примере г. Самара / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко и др.// Наука и инновации в медицине. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 10-15.
78. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили, А.В. Казаков, А.Д. Пахлавонова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17.
79. Патоморфоз инфильтративного туберкулеза у детей в современных условиях / В.П. Костромина, Е.В. Деркач, В.А. Усанова [и др.] // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. науч. тр. – М., 2005. – С.175.
80. Патоморфоз легочного туберкулеза (по патологоанатомическим данным) / В.П. Нефедов, Р.Ш. Валиев, Р.Ш. Девликамов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – Т. 86, № 5. – С. 57–60.

81. Плеханова, М.А. Персонифицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза / М.А. Плеханова, В.А. Аксенова, Л.А. Кривцова // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – №99(1). – С. 33-39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>
82. Погожева, О.С. Эффективность вакцинации БЦЖ / О.С. Погожева, Ю.И. Дроздецкая // FORCIPE. – 2020. – Т. 3, №S1. – С. 880-881.
83. Поддубная, Л.В. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.Ю. Игошина // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – №99(9). – С. 31-37. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37>
84. Поддубная, Л.В. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.М. Степченко, В.Г. Кононенко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №5. – С. 153-154.
85. Попкова, Г.Г. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулёза у детей и подростков в современных условиях / Г.Г. Попкова, С.В. Смердин, М.А. Плеханова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1 (83). – С. 37-41.
86. Поркулевич, Н.И. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области / Н.И. Поркулевич, А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 55-59.
87. Поркулевич, Н.И. Изменения в возрастном составе и структуре локализаций и форм туберкулеза у детей за период 1985-2015 гг. / Н.И. Поркулевич, Е.А. Цыганкова, И.В. Дроздецкая // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 3. – С. 41-44.
88. Поркулевич, Н.И. Особенности туберкулёза почек и других локализаций внелёгочного туберкулёза в зависимости от наличия или отсутствия

подтверждения диагноза у детей / Н.И. Поркулевич, А.В. Мордык // Вестник урологии. – 2021. – №9(1). – С. 56-63.

89. Поркулевич, Н.И. Факторы риска развития внелегочных форм туберкулеза у детей / Н.И. Поркулевич // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2019. – № S1. – С. 158-159.

90. Поркулевич, Н.И. Эпидемиологические и клинические особенности, факторы риска внелегочного туберкулеза у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Н.И. Поркулевич; [Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»]. – Омск, 2021. – 199 с.

91. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным / О.Д. Баронова, В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 147–154.

92. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс] // ГАРАНТ. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>

93. Пузырева, Л.В. Вклад ВИЧ-инфекции в развитие эпидемической ситуации по туберкулезу на территории региона Западной Сибири / Л.В. Пузырева, А.В. Мордык, М.П. Татаринцева, С.Н. Руднева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 36-40.

94. Разработка эффективных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с использованием новых лекарственных препаратов у лиц младше 18 лет / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, О.М. Калечиц [и др.] // Рецепт. 2017. Т. 20, №1. С. 88-99.

95. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е.С. Довгополук, Л.И. Левахина., Л.В. Пузырёва и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8., № 1. – С. 89-93.

96. Распространенность туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в современных условиях / П.С. Кривонос, Г.Л. Бородина, Ж.И. Кривошеева [и др.] // Рецепт – Приложение. – 2018. – С. 84-86.

97. Романова, М.А. Влияние возраста и сопутствующей патологии на структуру клинических форм туберкулеза, метод его выявления и результаты кожных иммунологических тестов / М.А. Романова, А.В. Мордык // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 67-72.

98. Романова, М.А. Возрастные особенности сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.С. Леонтьева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 39-43.

99. Романова, М.А. Инфекционные и паразитарные болезни у детей с активным туберкулезом / М.А. Романова, А.В. Мордык // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – №13(2). – С. 343-347.

100. Романова, М.А. Клинические формы туберкулеза у детей с соматической и инфекционной патологией / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.С. Леонтьева // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 60-63.

101. Романова, М.А. Распространенность соматической и инфекционной патологии у больных туберкулезом детей в течение 15-летнего периода наблюдения / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.С. Леонтьева // Медицинский альянс. – 2016. – № 3. – С. 51-56.

102. Романова, М.А. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией / М.А. Романова, А.В. Мордык // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 77-82.

103. Романова, М.А. Сопутствующая патология у больных туберкулезом детей в возрастном и временном аспектах: Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / М.А. Романова. – Омск, 2019. – 230 с.

104. Романова, М.А. Структура соматической и инфекционной патологии у больных туберкулезом детей в возрастном аспекте / М.А. Романова, О.В.

Антонов, А.В. Мордык // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 6. – С. 17-22.

105. Романова, М.А. Структуры клинических форм туберкулеза и сопутствующей ему патологии у детей в зависимости от степени социальной дезадаптации их семей / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №7. – С. 120-121.

106. Романова, М.А. Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах / М.А. Романова, О.В. Антонов, А.В. Мордык, Е.А. Мерко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №61(5). – С. 89-92. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-89-92>

107. Серов, В.В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее / В.В. Серов // Архив патологии. – 1997. – № 4. – С. 3–5.

108. Слогоцкая, Л.В. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза / Л. В. Слогоцкая, М. В. Сеницын, Д. А. Кудлай // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-59.

109. Слогоцкая, Л.В. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможности массового скрининга / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №94(5). – С. 5–16. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16>

110. Слогоцкая, Л.В. Формирование групп риска заболевания туберкулёзом при различных иммунологических методах обследования детского населения / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, О.Ю. Сенчихина, Г.В. Никитина, Д.А. Кудлай // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.

111. Случай тяжелого распространенного внелегочного туберкулеза / С.Ю. Шевченко, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин, В.Т. Хомяков, Е.В. Брижатюк // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 73-76.

112. Смердин, С.В. Роль семейных и внесемейных контактов в заболевании детей туберкулезом / С.В. Смердин, И.Ф. Копылова, И.В. Ефимова // Пробл. туб. – 2007. – № 31. – С. 12-14.

113. Соловьева, И.П. Патоморфоз как проблема клинической патологии / И.П. Соловьева // Проблемы туберкулеза. – 1983. – № 11. – С. 57–61.

114. Старшинова, А.А. Иммунодиагностика туберкулеза сегодня: современные иммунологические тесты и дифференцированный подход к их применению в практике / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгальок, Ю.С. Зинченко, Д.А. Кудлай, П.К. Яблонский // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 28-33.

115. Старшинова, А.А. Иммунодиагностика туберкулеза: десятилетний опыт применения иммунологических тестов в России / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгальок, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – №5. – С. 58–65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-58-65>

116. Старшинова, А.А. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / А.А. Старшинова, М.М. Назаренко, Е.Н. Беляева, Д.А. Кудлай, М.В. Павлова, П.К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – №5. – С. 56-63.

117. Старшинова, А.А. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации / А.А. Старшинова, Д.А. Кудлай, И.Ф. Довгальок, Н. Ю. Басанцова, Ю.С. Зинченко, П.К. Яблонский // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235

118. Степанова, Н.А. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда / Н.А. Степанова, Е.Н. Стрельцова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 42–45.

119. Суркова, Л.К. Особенности патоморфоза и морфологии легочных форм туберкулеза в современных условиях / Л.К. Суркова // 8-ой национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. науч. тр. – М., 1998. – С. 172.

120. Сухова, О.В. Особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в малом городе средней полосы России за 20 лет / О.В. Сухова, Е.А. Бородулина, Э.В. Бородулина // Медицинский альманах. – 2017. – №4. – С. 113-116.

121. Тенденции туберкулеза у детей в Республике Саха (Якутия) за 10-летний период на фоне внедрения новых технологий диагностики / Е.Ф. Лугинова, Л.П. Шепелева, О.И. Гурьева // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 5-10.

122. Туберкулез в России. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://last.mednet.ru/images/materials/СМТ/tuberkulez-2019.pdf>

123. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг.: монография / Т.Ч. Касаева, Л.А. Габбасова, А.А. Москалев, И.А. Васильева, Ю.В. Михайлова, И.М. Сон, О.Б. Нечаева и др. – М., 2015. – 312 с.

124. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Информационно-аналитический обзор // О.В. Ревякина, О.П. Филиппова, И.Г. Фелькер, И.В. Павленок, С.Л. Нарышкина, А.Г. Чередниченко. – ННИИТ, 2020. – 99 с.

125. Туберкулез глаз / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов, О.И. Лебедев, А.В. Мордык // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 3. – С. 103-107.

126. Туберкулез и сопутствующие заболевания у детей во временном и возрастном аспектах / М.А. Романова, О.В. Антонов, А.В. Мордык, Е.А. Мерко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 89-92.

127. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-18.

128. Туберкулез у детей раннего возраста / М.Э. Лозовская, Л.В. Ключкова, Е.Б. Васильева, А.В. Мосина, Ю.А. Яровая, В.В. Быкова // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 5. – С. М194-М195.

129. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / Е.Н. Стрельцова, Л.Г. Тарасова, М.Х. Сайфулин, Н.С. Аверенкова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 176-177.

130. Турица, А.А. Внелегочный туберкулез за 20-летний период наблюдения / А.А. Турица, Н.И. Поркулевич, Е.А. Цыганкова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т.8, № 1. – С.50-53.

131. Тюлькова, Т.Е. Особенности туберкулеза у ребенка с сопутствующей патологией / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Т.Н. Виданова // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94(6). – С. 47-50.

132. Тюрин, И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации [Электронный ресурс] / И.Е. Тюрин // РМАПО. Москва. – 2014. – Режим доступа: <http://congressph.ru/common/htdocs/upload/fm/rao/14/tolstoi5/turin.pdf>

133. Тюрин, И.Е. Новые горизонты торакальной радиологии / И.Е. Тюрин // Поликлиника, спецвыпуск. – 2013/14. – №2. – С. 12-17.

134. Усачева, Н.Э. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения / Н.Э. Усачева, В.Е. Новиков, Т.В. Мякишева, Н.С. Понамарева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 1 – С. 94-100. DOI: DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.14

135. ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. Центр мониторинга туберкулеза. Аналитические обзоры. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziyacentra.html>

136. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.

137. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики

туберкулеза, утверждены 03.10.2014 г на Всероссийской научно-практической конференции РОФ и ННОИ с международным участием «Туберкулез и ВИЧ инфекция-угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения» / ООО «РОФ»; коллектив авторов. – Москва, 2014. – 44 с.

138. Федоровых, В.С. Результаты использования препарата Диаскинтест у детей и подростков из групп риска по туберкулезу в республике Карелия / В.С. Федоровых, С.И. Карбаускене //Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 6. – С. 93–94.

139. Флигиль, Д.М. Тенденции патоморфоза туберкулеза в современной эндемии в Москве / Д.М. Флигиль // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. науч. тр. – СПб., 2003. – С. 294.

140. Цыганкова, Е.А. Анализ случаев генерализованного туберкулеза у детей на территории Омской области за 20-летний период наблюдения // Е.А. Цыганкова, А.В. Мордык, Е.А. Мерко, А.А. Турица // Медицинский альянс. – 2015. – №1. – С. 141.

141. Цыганкова, Е.А. Патоморфоз клинических форм туберкулеза у детей Омской области / Е.А. Цыганкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1(73). – С. 65-69.

142. Чушкина, А.А. Патоморфоз инфильтративного туберкулеза легких за 20-летний период / А.А. Чушкина, Н.М. Корецкая // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). Часть 1. – С. 141–144.

143. Шамуратова, Л.Ф. Выявление и диагностика туберкулеза у детей С ВИЧ-инфекцией и риском перинатального инфицирования ВИЧ / Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, М.В. Синицын // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С.42-49.

144. Шарапова, Г.Ш. Заболеваемость среди детей, находящихся в контакте с больными туберкулёзом / Г.Ш. Шарапова, С.В. Алимов, Шахноза Усманова // Молодой ученый. – 2018. – № 10.1 (196.1). – С. 59-61.

145. Шелкова, Е.С. Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива / Е.С. Шелкова // Медицинский алфавит. – 2017. – № 1. – С. 3–7.

146. Шилова, М.В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков (своевременное выявление, диагностика и предупреждение заболевания туберкулезом при диспансерном наблюдении их в группах риска) / М.В. Шилова, Л.В. Лебедева // Поликлиника. – 2014. – №4. – С.73–80.

147. Шилова, М.В. Тактика организации противотуберкулезной помощи детям в период улучшения эпидемиологической ситуации / М.В. Шилова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 65-74.

148. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2, № 18. – С. 5-12.

149. Шумилова, И.В. Трудность диагностики врожденного туберкулеза при неизвестном анамнезе / И.В. Шумилова, Ю.Н. Бердаков, А.П. Енютина, А.В. Хижняк, З.А. Плотоненко // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 62-66.

150. Эпидемиологические особенности патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких в Пермской области / В.А. Черкасов, С.А. Степанов, Л.В. Бурухина [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 11. – С. 11–13.

151. Юсупов, Ш.Р. Анализ факторов риска, влияющих на развития туберкулеза у детей в Нурезмкой области / Ш.Р. Юсупов, Р.И. Аскарлова, Ш.С. Машарипова, У.Б. Якубова // Наука, техника и образование. – 2019. – № 8 (61). – С. 66-72.

152. Ященко, Б.П. Патоморфоз туберкулеза органов дыхания / Б.П. Ященко // Проблемы туберкулеза. – 1984. – № 6. – С. 64–69.

153. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study / D. E. Zak [et al.] / Lancet. – 2016. – Vol.387. – P. 2312-2322.

154. A blueprint to address research gaps in the development of biomarkers for pediatric tuberculosis / M.P. Nicol [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, № 3. – P.164-172.

155. A Di Comite. How to manage neonatal tuberculosis / A Di Comite, S. Esposito, A. Villani, M. Stronati. // *Journal of Perinatology.* – 2016. – volume 36. – Pp. 80–85.

156. Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Test for tuberculosis diagnosis in children [Электронный ресурс] / M. Sali [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138952>.

157. Analytical evaluation of QuantiFERON-Plus and Quanti FERON-Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis / E. Petruccioli [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* – 2017. – Vol.106. – P. 38-43.

158. Assessment of the novel T-cell activation marker-tuberculosis assay for diagnosis of active tuberculosis in children: a prospective proof-of-concept study / D. Portevin [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol.14. – P.931-938.

159. Autologous fibrin glue as an encapsulating scaffold for delivery of retinal progenitor cells / T. A. Ahmed [et al.] // *Front BioengBiotechnol.* – 2014. – Vol.2. – P.85.

160. Barriers to the treatment of childhood tuberculous infection and tuberculosis disease: a qualitative study / S.S. Chiang [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2017. – Vol. 21. – P. 154-160.

161. Blood or urine IP-10 cannot discriminate between active tuberculosis and respiratory diseases different from tuberculosis in children [Электронный ресурс] / L. Petrone [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/589471>.

162. Childhood tuberculosis and exposure to indoor air pollution: a systematic review and meta-analysis / N. Jafta [et al.] // *IntJ Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol.19. – P. 596-602.

163. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after an occasional contact with highly contagious patients: an out patient out break from a smear positive

health care worker [Электронный ресурс] / R. Luzzati [et al.] // *EurRespir J.* – 2017. – Vol. 50. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1183/13993003.01414-2017>.

164. Circulating microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of childhood tuberculosis infection / M. Zhou [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol. 13. – P. 4620-4626.

165. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis / E. Petruccioli [et al.] // *Eur. Respir. J.* -2016. – Vol.48. – P.1751-1763.

166. Detection yield and tolerability of string test for diagnosis of childhood intrathoracic tuberculosis / M. Nansumba [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol.35. – P. 146-151.

167. Digital health for the End TB Strategy: developing priority products and making them work / Dennis Falzon et al. // *European Respiratory Journal.* – 2016. – №48. – P. 29-45; DOI: 10.1183/13993003.00424-2016

168. Dudnyk, Andrii. Christoph. Mission impossible: the End TB strategy / Dudnyk Andrii; Chesov Dumitru, Lange Christoph. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2018. – Vol.22, № 2. – Pp. 121-122(2).

169. First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus / E. Petruccioli [et al.] // *J Infect.* – 2016. – Vol.73. – P.588-597.

170. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening / L. Barcellini [et al.] // *Eur.Respir. J.* – 2016. – Vol.48. – P. 1411-1419.

171. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance / L. Barcellini [et al.] // *Eur.Respir. J.* – 2016. – Vol.47. – P.1587-1590.

172. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>.

173. Global tuberculosis report: 2019. World Health Organization. – Geneva, 2019.

174. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale / K Floyd, P Glaziou, R M G J Houben, T Sumner R G White, M Raviglione // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2018. – Jul 1;22(7). – P. 723-730. doi: 10.5588/ijtld.17.0835

175. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients [Электронный ресурс] / C. Y. Chiang [et al.] // *PLOS ONE.* – 2014. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093397>

176. Graham, S.M. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children / S.M. Graham. – Geneva Switzerland, 2016.

177. Interferon-gamma release assays and pediatric public health tuberculosis screening: the San Francisco Program experience 2005 to 2008 / J. A. Grinsdale [et al.] // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* – 2016. – Vol.5. – P.122-130.

178. James, D. Cherry. Tuberculosis // Andrea T. Cruz, Jeffrey R. Starke. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eighth Edition. – 2019. – Pp. 957-988.e12.

179. Ki, H.P. Tuberculosis in children / H.P. Ki, D. Shingadia // *Paediatrics and Child Health.* – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 109-115.

180. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. – Geneva: World Health Organization; 2018.

181. Lesnic, E. The impact of different microbiological methods in the diagnosis of resistant tuberculosis / Lesnic E, Todorico L, Niguleanu A, Negru G // [*Ukrainian Pulmonology Journal*]. – 2017. – №(2 Suppl). – P. 110-1. ISSN 2220-1026.

182. Lu, Xiaab. Performance of Xpert/MTB/RIF assay for childhood pulmonary tuberculosis among HIV negative children with real world evidence in China / Lu Xiaab, Xuhui Liua, Xueqin Qiana, TaoLia, Xiuhong Xia, Xiaoyong Fana, Ping Liub, Shuihua L. // *Journal of Infection and Public Health.* – 2020. – Volume 13, Issue 11. – P. 1762-1767.

183. Malic, A. Aspectele clinice bolnavilor de tuberculoza pulmonara in dependenta de rezultatul testului Xpert MTB/RIF [Clinical aspects of patients with pulmonary tuberculosis in dependence of the Xpert MTB/RIF test results] / Malic A,

Ustian A, Iavorschi, C Revista Sanatate Publica, Economie Management in Medicina [Public Health, Economy and Management in Medicine] (Chisinau). – 2017. – №2(72). – P. 43-47.

184. Malic, A. Molecular-genetic assay results and clinical, radiological features in patients with pulmonary tuberculosis / Malic A // Curierul Medical (Chisinau). – 2016. –№59(4). – P. 2-6.

185. Malic, A. The impact of the molecular genetic test on the diagnosis delay and outcome in patients with pulmonary tuberculosis / Malic A // The Moldovan Medical Journal. – 2018. – № 61 (3). – P. 3-9.

186. Managing latent tuberculosis infection and tuberculosis in children [Электронный ресурс] / I. Carvalho [etal.] // Pulmonology. – 2018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.007>.

187. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in adults and children: a systematic review and meta-analysis / P. B. Pavlinac [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20. – P. 895-902.

188. Mykolyshyn, L. Pathomorphosis of extrapulmonary tuberculosis in children / Mykolyshyn, L., Piskur, Z. // Health Sciences, 2016. (5), 50-58. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00179>

189. Official American Thoracic Society /Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children / D.M. Lewinsohn [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol.64. – P. 111-115.

190. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis / P. Nahid [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 63. – P. 147-195.

191. Patrick, Orikiriza. Improving diagnosis of childhood tuberculosis in a high TB-HIV prevalent setting / Patrick Orikiriza // Human health and pathology. Université Montpellier, 2019.

192. Perez-Velez, C.M. Diagnosis of intrathoracic tuberculosis in children / In: J. R. Starke, P.R. Donald, editors. Handbook of child and adolescent tuberculosis. – New York: Oxford, 2016. – P. 147–176.
193. Performance of the GenoTypeMTBDRplus assay (v2.0) and a new extended GenoTypeMTBDRsl assay (v2.0) for the molecular detection of multi- and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis on isolates primarily from Lithuania / D. Bang [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol.86. – P. 377-381.
194. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study / Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. // *Lancet Glob Health.* – 2020. – №8. – e1132–1141.
195. Prawin, Kumar. Childhood tuberculosis in general practice / Prawin Kumar, Amber Kumar, Rakesh Lodha, S K Kabra. // *Indian J Pediatr.* – 2015. – Apr;82(4). – P. 368-74. doi: 10.1007/s12098-014-1577-2.
196. Rena, Fukunaga. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019 / Rena Fukunaga, Philippe Glaziou, Jennifer B Harris, Anand Date, Katherine Floyd, Tereza Kasaeva. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Mar 26;70(12). – P. 427-430. doi: 10.15585/mmwr.mm7012a4.
197. Richard, J. Postnatal Bacterial Infections / Richard J. // Frank Esper. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Eleventh Edition. – 2020. – Pp. 789-808
198. Royo-Pabon, C.L. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach / C.L. Royo-Pabon, C. M. Perez-Velez // *Pneumonia (Nathan).* – 2016. – Vol. 8. – P.23-41.
199. Silvia, S. Chiang. Mycobacterium tuberculosis / Silvia, S. Chiang, Jeffrey R. // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / (Fifth Edition) / by Sarah S. Long MD (Editor), Charles G. Prober MD (Editor), Marc Fischer MD (Editor),* – 2018. – P. 790-806.e5.
200. Sociodemographic, epidemiological, and clinical risk factors for childhood pulmonary tuberculosis in severely malnourished children presenting with pneumonia:

observation in an Urban Hospital in Bangladesh [Электронный ресурс] / M. J. Chisti [et al.] // *GlobPediatrHealth*. – 2015. – Vol.2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/2333794X15594183>

201. Stop TB Partnership. UNHLM on TB: key targets and commitments. Geneva, Switzerland: STOP TB Partnership; 2020. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.stoptb.org/global/advocacy/unhlm_targets.aspexternal icon

202. Thomas, T. A. Tuberculosis in children / T. A. Thomas // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol. 64. – P. 893-909.

203. Tuberculosis as a cause or comorbidity of childhood pneumonia in tuberculosis-endemic areas: a systematic review / J. N. Oliwa [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol.3. – P. 235-243.

204. Tuberculosis in children from diagnosis to decision to treat [Электронный ресурс] / S. Ramos [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* – 2017. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.06.004>.

205. Tuberculosis in undiagnosed children: what are the criteria to start treatment in Portugal? / S. Martins [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 223-224.

206. United Nations. Draft resolution submitted by the President of the General Assembly: scope, modalities, format and organization of the high-level meeting on the fight against tuberculosis [Электронный ресурс]. – New York, NY: United Nations; 2018. – Режим доступа: <https://undocs.org/en/A/72/L.40>external icon

207. Urine Xpert MTB/RIF for the diagnosis of childhood tuberculosis / Anna Lena Lopez, Josephine G. Aldab, Merry Ile Morales-Dizona [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Volume 79. –P. 44-46.

208. Validity of antibodies in lymphocyte supernatant in diagnosing tuberculosis in severely malnourished children presenting with pneumonia [Электронный ресурс] / M. J. Chisti [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126863>.

209. WHO's new end TB strategy / Mukund Uplekar et al. // *Lancet*. – 2015. – Pp. 1799-1801.doi: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0

210. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Электронный ресурс]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reportsexternal icon>

211. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>

212. World Health Organization. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1external icon

213. World Health Organization. WHO Report; 2017. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Availableat: www.who.int

214. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342703/9789240027053-eng.pdf>

215. Yeh, J.J. Congenital tuberculosis in a neonate: a case report and literature review / Yeh J.J., Lin S.C., Lin W.C. // Front. Pediatr. – 2019. – Vol. 7. – P. 255.