

На правах рукописи

**Шурыгин
Александр Анатольевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.00.26 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные консультанты: д-р мед. наук, проф.
Бурухина Людмила Васильевна
заслуженный деятель науки РФ,
д-р мед. наук, проф.
Корюкина Ирина Петровна

Официальные оппоненты: д-р мед. наук, проф.
Овсянкина Елена Сергеевна
д-р мед. наук, проф.
Стаханов Владимир Анатольевич
д-р мед. наук, проф.
Чугаев Юрий Петрович

Ведущая организация: НИИ фтизиопульмонологии ГОУ
ВПО «Московская медицинская
академия им. И.М.Сеченова»

Защита диссертации состоится « 13 » октября 2009 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ГУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН

Автореферат разослан « ___ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
при ГУ ЦНИИТ РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
д-р мед. наук, проф.

В.А. Фирсова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время туберкулез продолжает оставаться одной из наиболее актуальных медико-биологических и социально-экономических проблем, стоящих перед мировым сообществом. В 1993 году ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью для человечества.

В Российской Федерации заболеваемость населения туберкулезом с начала 90-х годов возросла в 2,5 раза, достигнув в 2008 году 85,1 на 100 000 населения. При этом смертность увеличилась в 2,8–3,0 раза (18,4 на 100 000 населения) [Хоменко, 1995; Перельман, 2001; Онищенко, 2003; Ерохин, 2004; Левашов, 2005; Шилова, 2005; Аксенова, 2007; Фирсова, 2008].

Общая эпидемическая ситуация по туберкулезу в Пермском крае, как и в России, по-прежнему характеризуется как напряженная [Перельман, 2005].

Рост лекарственно-резистентных форм туберкулеза ставит новую проблему – разработку методов профилактического лечения лиц контактных и больных с учетом чувствительности микобактерий туберкулеза у источника инфекции [Медников, 2006; Фирсова, 2006; Овсянкина, 2009].

В последние годы наметилась тенденция к увеличению в популяции числа детей с иммунопатологическими синдромами: нарушением противоинфекционной защиты, аллергическим, аутоиммунным, иммунопролиферативным [Хаитов, 1999; Караулов, 2002; Черешнев, 2004]. Вторичная иммунная недостаточность в 80–90% случаев проявляется в виде синдрома нарушения противоинфекционной защиты [Петров, 1991] с ростом числа детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и манифестными формами оппортунистических инфекций [Покровский, 1999; Альбицкий, Баранов, 2003]. Остаются неизученными распространенность и характер клинико-лабораторных проявлений оппортунистических инфекций среди детей и подростков, инфицированных МБТ и больных туберкулезом. Поэтому необходимость изучения клинико-эпидемиологических особенностей туберкулеза у детей и подростков в современных условиях, в том числе при сочетании с иммунопатологическими синдромами, не вызывает сомнения [Овсянкина, 2009].

Клинические проявления рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, являются несомненным

маркером нарушения иммунитета [Исаков, 1999; Хахалин, 2000; Гранитов, 2001; Самгин, 2002]. Доказано, что хроническая вирусная инфекция может вызывать пожизненную иммуносупрессию [Гранитов, 2001; Ершов, 2002; Исаков, 2006]. Однако характер взаимовлияния туберкулеза и герпесвирусных инфекций до настоящего времени неизвестен, в то время как своевременная диагностика и терапия иммунных нарушений могли бы существенно улучшить прогноз заболевания, особенно в периоды гормональной перестройки организма у инфицированных МБТ детей старшего возраста и подростков.

В литературе последних лет есть единичные сообщения о состоянии иммунного статуса детей и подростков при туберкулезе, тем не менее важной задачей является не только своевременное выявление вторичных иммунных расстройств, но и разработка методов их коррекции [Елуфимова, 1979; Сиренко, 1993; Гергерт и др., 1995; Русакова, 2001; Фирсова, 2006].

Лечение туберкулеза у детей и подростков требует изучения и совершенствования методов введения химиопрепаратов и современных иммунокорректоров с максимальной приближенностью к участкам специфического процесса, в частности, методом регионарной лимфотропной химиотерапии [Левин, 1986].

Не до конца изученным остается вопрос о реактогенности вакцины БЦЖ для иммунокомпрометированных детей.

Нуждается в оптимизации профилактика туберкулеза у детей и подростков, инфицированных МБТ. Отсутствуют конструктивные предложения по улучшению методик специфической и патогенетической терапии в условиях детского специализированного санатория. Перечисленные проблемы свидетельствуют об актуальности диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить современные клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей и подростков, разработать научно-обоснованные мероприятия по оптимизации диагностики, лечения и профилактики с оценкой их эффективности.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологическую характеристику туберкулеза у детей и подростков в современных условиях на примере Пермского края.

2. Определить особенности иммунной защиты у детей и подростков, больных туберкулезом и инфицированных микобактериями, и установить диагностическую значимость определения цитокина «инициации иммунного ответа» – интерлейкина – 1 β .

3. Оценить характер взаимовлияния туберкулеза и оппортунистической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты.

4. Установить частоту и характер осложнений при вакцинации БЦЖ.

5. Разработать научно-обоснованные методики для оптимизации лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков.

6. Оценить эффективность разработанных методик оптимизации лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

Научная новизна

Дана оценка современной эпидемиологической характеристики и клинических особенностей туберкулеза у детей и подростков в Пермском крае; представлен социальный портрет больного туберкулезом подростка в Пермском крае.

Впервые у детей, инфицированных МБТ и больных с клиническими проявлениями синдрома нарушения противоинфекционной защиты (СНПЗ), выявлено нарушение всех звеньев иммунной защиты; установлено диагностическое и прогностическое значение определения степени дисфункции иммунной защиты и установления инфицирования МБТ с помощью цитокина «инициации иммунного ответа» – ИЛ-1 β .

Впервые показано, что туберкулез легких у детей старшего возраста и подростков развивается на фоне СНПЗ с ведущими клиническими проявлениями в виде оппортунистических герпесвирусных инфекций (ВПГ, ЦМВИ), хронической патологии ЛОР-органов и рецидивирующих инфекций респираторного тракта. Доказана иммунокомпрометированность младших школьников, инфицированных МБТ с нормергической туберкулиновой чувствительностью.

Впервые научно обоснована и доказана эффективность модифицированной методики лимфотропного введения изониази-

да; комплексного лечения инфильтративного туберкулеза у детей старшего возраста и подростков на стационарном этапе с лимфотропным применением иммунокорректора ронколейкина; ультрафиолетового облучения аутокрови; у инфицированных МБТ с гиперергической чувствительностью к туберкулину, в условиях специализированного санатория – методики электрофореза туберкулина; у инфицированных МБТ дошкольников специализированного ДООУ – комплексного медико-педагогического подхода.

Обосновано выделение новорожденных в группы риска развития осложнений при вакцинации БЦЖ.

Практическая значимость

Полученные результаты позволяют оптимизировать диагностику туберкулеза, выявить функциональные особенности иммунной системы и научно обосновать подходы к проведению адекватных противотуберкулезных мероприятий у больных, а также детей и подростков из групп риска.

Установлено значительное повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при инфицировании МБТ, особенно в ассоциации с хронической рецидивирующей ВПГ-инфекцией, что указывает на целесообразность его количественного определения в широкой фтизиатрической и педиатрической практике для оптимизации диагностики инфицирования МБТ детей и подростков. Определение концентрации цитокинов «поддержки клеточного иммунитета» (ИФН- γ) и «гуморального иммунного ответа» (ИЛ-4) позволит уточнить особенности дисфункции иммунной системы.

Доказана возможность снижения частоты и тяжести поствакцинальных осложнений при отборе новорожденных, с учетом факторов риска и применением у иммунокомпрометированных вакцины БЦЖ-М.

Оптимизация диагностики глубины поражения бронхов при туберкулезе легких методом БАЛ может быть достигнута путем определения количества возврата введенного физраствора и расчета величины нейтрофильно-макрофагального коэффициента (патент на изобретение №2319961 от 11.10.06 года).

В целях ускорения излечения и сокращения сроков пребывания в стационаре рекомендовано включение в стандартный

комплекс лечения больных туберкулезом детей старшего возраста и подростков модифицированной методики лимфотропного введения изониазида, внутривенного или лимфотропного введения иммунокорректора ронколейкина (патент на изобретение №2254872 от 28.01.2004 года), а также УФОАК.

Снижение специфической гиперергии, усиление клеточно-иммунного ответа, значительное улучшение состояния здоровья и эффективная профилактика заболевания туберкулезом у инфицированных МБТ детей с гиперчувствительностью к туберкулину осуществляются при туберкулинотерапии методом электрофореза.

Иммунореабилитационные мероприятия, направленные на купирование инфекционного синдрома у детей, инфицированных МБТ, с применением виферона, адаптогена, поливитаминов, санации хронических очагов инфекции, медико-педагогических методик для нормализации нервно-психического статуса позволяют достоверно повысить иммунную защиту, снизить чувствительность к туберкулину и исключить их из группы риска по заболеванию туберкулезом.

Личное участие автора

Анализ первичной медицинской документации и материалов официальной статистики. Клиническое обследование детей и подростков с анализом параклинических данных. Разработка новых методов лечения в комплексной этиопатогенетической терапии, их внедрение. Проведение ультрафиолетового облучения крови, лимфотропного введения изониазида и ронколейкина. Назначение и контроль эффективности иммунореабилитационных мероприятий в специализированном санатории и ДОУ. Анкетирование. Статистическая обработка материала и его изложение.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Пермском крае является напряженной вследствие значительного утяжеления его клинических форм у детей и подростков. Наиболее распространенная форма среди детей старшего возраста и подростков – инфильтративный туберкулез легких. Тенденция к увеличению частоты поствакцинальных БЦЖ-осложнений связана с иммунокомпроментированностью новорожденных и их матерей.

Социальный портрет больного туберкулезом подростка позволяет оптимизировать медико-педагогическую тактику.

2. Одним из факторов риска инфицирования микобактериями туберкулеза является вторичная иммунная недостаточность. Цитокин «инициации иммунного ответа» является высокоинформативным, диагностически надежным показателем, перспективным для определения степени дисфункции иммунной системы, особенно при инфицировании МБТ с гиперергией к туберкулину. Инфильтративный туберкулез легких у детей старшего возраста и подростков развивается на фоне синдрома нарушения противоинфекционной защиты с ведущими клиническими проявлениями в виде оппортунистических герпесвирусных инфекций, хронической ЛОР-патологии, а также глубоких поражений терминальных бронхиол, что является обоснованием необходимости иммунокорригирующей терапии.

3. Эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков в комплексной терапии повышается при использовании лимфотропного введения изониазида, ронколейкина и ультрафиолетового облучения аутокрови, тем самым нормализуются гематологические и иммунологические показатели, рентгенологическая динамика и улучшается качество жизни.

4. Повышение иммунной защиты у инфицированных МБТ детей с гиперчувствительностью к туберкулину в условиях санатория возможно при включении в схему профилактического лечения туберкулинотерапии методом электрофореза. Для повышения эффективности иммунореабилитационных мероприятий у дошкольников, инфицированных МБТ, необходимо купирование инфекционного синдрома с применением виферона, адаптогена, поливитаминов в комплексе с санацией хронических очагов инфекции и медико-педагогическими методиками для нормализации нервно-психического статуса.

Внедрение результатов исследования

Оптимизированные методики диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей и подростков внедрены в практическую работу краевого противотуберкулезного клинического диспансера «Фтизиопульмонология», ГУЗ Краевого детского санатория для больных туберкулезом «Ирень» (Пермский край,

Кунгурский р-н), ГУЗ Краевого детского санатория для больных туберкулезом №7 «Росинка» (г. Соликамск).

Некоторые положения настоящего исследования защищены авторскими свидетельствами на изобретение: №2143223 «Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких» (в соавт.) от 27.12.1999 года; №2254872 «Способ коррекции иммунной недостаточности у больных туберкулезом легких» (в соавт.) от 28.01.2004 года; №2319961 «Способ прогнозирования течения туберкулеза легких» от 11.10.06 (в соавт.); интеллектуальными продуктами, зарегистрированными ФГУП «ВНИЦ»; «Способ коррекции иммунной недостаточности у больных туберкулезом легких детей и подростков» №73200400042 от 12.02.2004 г. и «Способ оптимизации консервативной иммунокорректирующей терапии с применением ронколейкина и ультрафиолетового облучения аутокрови при туберкулезе у детей и подростков» №73200700095 от 20.11.2007 г.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедр фтизиопульмонологии и педиатрии ФПК и ППС Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А.Вагнера, кафедр фтизиатрии Уральской и Ижевской государственных медицинских академий.

Изданы методические рекомендации «Туберкулезная интоксикация у детей и подростков», 2000; учебное пособие «Аденопатии средостения в дифференциально-диагностическом аспекте» с грифом УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, 2004.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на Международной российско-американской научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны материнства и детства» (Тула, 2004); II Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье и образование» (Пермь, 2004); научно-практической конференции Уральского НИИ Фтизиопульмонологии «Актуальные вопросы мониторинга эпидемиологической ситуации и деятельности противотуберкулезной службы» (Екатеринбург, 2004); «Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование: медико-социальные и экономические проблемы» (Рим, 2005); межрегиональной научно-практической

конференции «Современные проблемы борьбы с туберкулезом» (Пермь, 2005); научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза» (Саратов, 2005); на 12-й международной выставке «Медицина и образование» (Пермь, 2006); на XIV Российском национальном научном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007); VI и VII Российском конгрессе детских инфекционистов (Москва, 2007, 2008); на IX Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2008); научно-практических конференциях фтизиатров г. Перми и Пермского края в 2003-2009 гг. Апробация работы проведена на межкафедральном заседании сотрудников кафедры фтизиопульмонологии, кафедры пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии и сестринского дела в педиатрии, кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, кафедры детских инфекционных болезней, кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и научно-координационного совета по педиатрии ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава (Протокол №13 от 22.04.2009).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 63 научные работы, из них 47 статей, в том числе 13 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Созданы 3 патента на изобретения, 1 рацпредложение, 2 интеллектуальных продукта.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на _____ страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных и зарубежных источников. Работа иллюстрирована 55 рисунками, 69 таблицами, 9 клиническими примерами.

Автор выражает глубокую благодарность засл. деятелю науки РФ, д.м.н., профессору И.П. Корюкиной, д.м.н., профессору Л.В. Бурухиной, д.м.н., профессору И.И. Львовой, д.м.н., профессору И.В. Фельдблюм, главному врачу КПКД ГУЗ №1, засл. врачу В.В. Рейхардту, к.м.н. Г.А. Горовиц, главному врачу детского санатория для больных туберкулезом «Ирень» Ю.А. Чистых.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящее проспективное аналитическое исследование выполнено в 2000–2008 гг. в административно-промышленном центре Западного Урала – г. Перми и Пермском крае.

В работе представлены материалы обследования 995 детей и подростков Пермского края в возрасте от 1 месяца до 17 лет: с осложнениями на вакцину БЦЖ и БЦЖ-М; инфицированные и неинфицированные микобактериями туберкулеза дети из дошкольных учреждений, школ и специализированного санатория, а также больные туберкулезом легких, получавшие лечение в детском и подростковом отделениях Краевого противотуберкулезного клинического диспансера «Фтизиопульмонология».

Для реализации цели исследования и решения поставленных задач было выделено 6 объектов (рис. 1).

Объект №1 ($n=212$) – изучение частоты и структуры осложнений вакцинации БЦЖ в зависимости от методики вакцинации.

Объект №2 ($n=407$) – оценка и определение распространенности и клинических проявлений синдрома нарушения противомикробной защиты.

Объект №3 ($n=84$) – изучение состояния иммунитета инфицированных микобактериями туберкулеза детей (ИМБТ) с синдромом нарушения противомикробной защиты.

Объект №4 ($n=145$) – изучение результатов проспективного исследования больных инфильтративным туберкулезом лёгких. Больные были разделены на 4 стандартизированные группы: 27 пациентам I группы вводился 10%-ный раствор изониазида в составе лекарственной смеси с рН 6,9–7,4; 56 пациентов (II группа) получали ронколейкин: из них ПА (30) методом лимфотропного введения и ПБ (26) внутривенно; у 25 пациентов (III группа) применялся метод ультрафиолетового облучения аутокрови. Дети и подростки, в лечении которых использовались только стандартные методы лечения с традиционным внутримышечным введением 10%-го раствора изониазида, составили группу сравнения (ГС, $n=37$). По особенностям клиники, течения, методам химиотерапии группы больных сопоставимы.

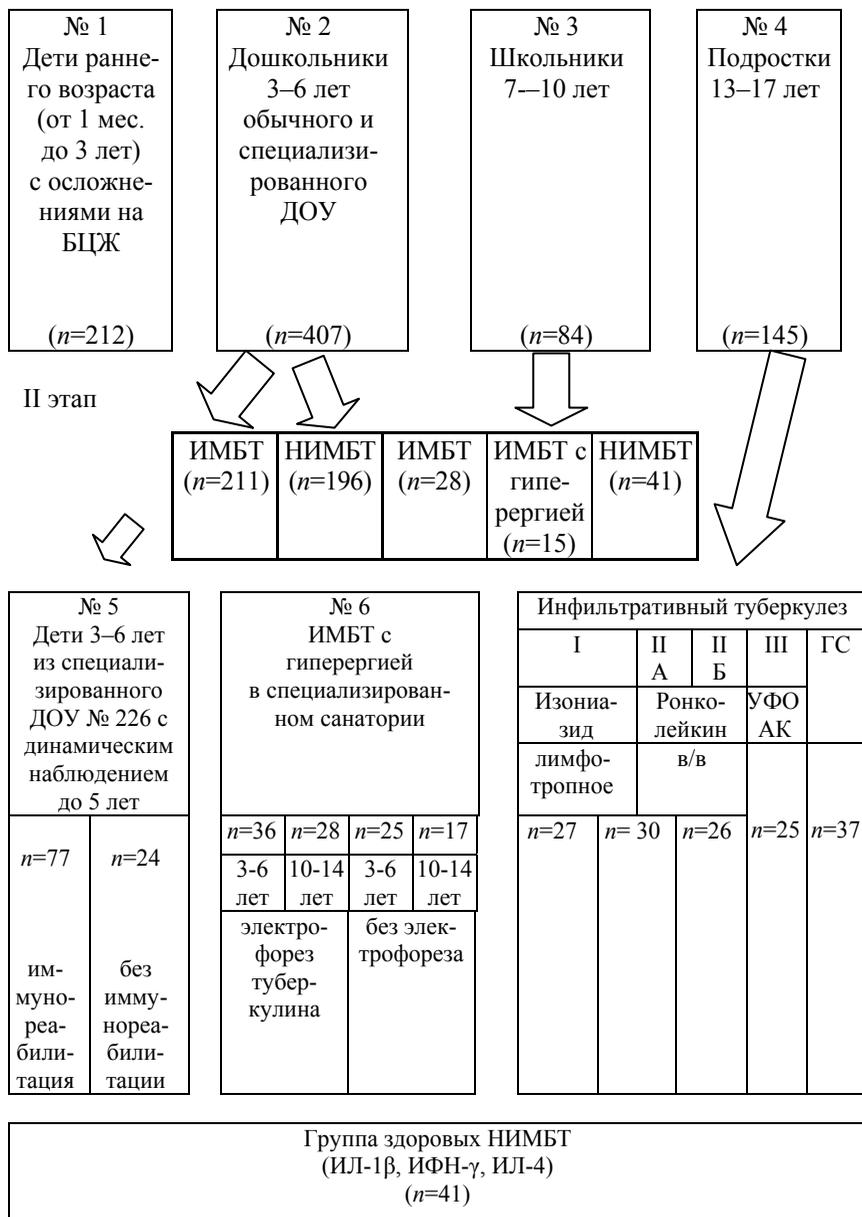


Рис. 1. Объекты исследования

Объект №5 ($n=77$) – комплексная иммунореабилитация инфицированных МБТ детей с применением медико-педагогического подхода: сезонная иммунопрофилактика (виферон, адаптоген, поливитамины); санация хронических очагов инфекции, а также индивидуальный гибкий режим дня с учетом особенностей биоритма, организации сна, рационального двигательного режима, физического воспитания и закаливания при сбалансированном питании.

Объект №6 ($n=106$) – инфицированные МБТ с гиперергией к туберкулину, туберкулинотерапия методом электрофореза (64) и ГС (42).

Диагноз инфицирования МБТ, осложнения БЦЖ-вакцинации, туберкулеза носил клинико-эпидемиологический характер с рентгеномографическим и лабораторным подтверждением в соответствии с критериями, рекомендованными приказом МЗ РФ №109, обеспечивающими возможность комплексной оценки общего состояния больного и бронхолегочной системы в частности.

Бактериоскопическое исследование промывных вод желудка на микобактерии туберкулёза проведено 45 (31,0%) детям, мокроты – 144 (99,3%) пациентам и взятого материала при фибробронхоскопии на неспецифическую микрофлору, микобактерии туберкулёза и грибковую флору проводили в бактериологической лаборатории краевого клинического противотуберкулёзного диспансера №1 «Фтизиопульмонология». Для их определения применялись методы бактериоскопии при окраске мазка по Цилю-Нильсену и люминесцентной бактериоскопии, посев материала на питательные среды с последующим определением чувствительности выросшего микробного штамма возбудителя к различным антибактериальным препаратам и их комбинациям.

Общий анализ крови с определением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Я.Я. Кальф–Калифа (1941) выполнялся всем пациентам.

При проведении анкетирования с целью оценки психоэмоционального, социального и инфекционного статуса объектов 3, 4, 5, 6 ($n=457$), особое внимание уделялось сбору информации о рецидивах герпетической инфекции и их кратности, так как сведения об этом в первичной медицинской документации, как правило, отсутствовали.

Исследованы разные аспекты:

- современные клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза (метод эпидемиологического анализа);

- особенности клинического течения инфильтративного туберкулеза легких (преобладающая форма туберкулеза) среди 145 детей старшего возраста и подростков, находившихся на лечении в КПКД «Фтизиопульмонология»;

- распространенность и характер осложнений при иммунизации вакциной БЦЖ и БЦЖ-М (212 чел.);

- иммунологический профиль детей с клиническими проявлениями СНПЗ, состояние иммунной защиты с определением основных про- и противовоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-4) у инфицированных МБТ детей с нормергической реакцией к туберкулину в сравнении с показателями неинфицированных МБТ, а также фенотипирование лимфоцитов и оценка противовоспалительного потенциала в зависимости от инфицирования МБТ и высоты специфического антителогенеза к вирусам простого герпеса;

- иммунологический профиль инфицированных МБТ детей с гиперергией к туберкулину с клиническими проявлениями СНПЗ;

- сравнительный анализ концентрации ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей (средний возраст 9,6 \pm 0,7 г.) с нормергической (всего 21 чел.), гиперергической реакцией (15 детей) к туберкулину, а также у больных туберкулезом (19 детей);

- иммунологический профиль у детей и подростков с инфильтративным туберкулезом легких при поступлении (145 чел.);

- состояние здоровья детей в детских образовательных учреждениях (ДОУ) для определения распространенности клинических проявлений синдрома нарушения противоинфекционной защиты;

- распространенность маркеров инфекционного синдрома у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей и подростков (гемограмма, иммунограмма, IgG к цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекциям, общий IgE).

Оценка иммунного статуса проводилась по трехуровневой системе [Караулов, 2002]. На первом этапе применяли клини-

ческий метод, направленный на выявление проявлений СНПЗ. На втором этапе проводили общий анализ крови с оценкой адаптивных реакций [Гаркави, 1996; Кудяров, 1993; Львова, 1999]. Третий этап – оценка иммунного статуса (по традиционным методикам) с определением показателей клеточного и гуморального иммунитета: относительного и абсолютного количества Е-РОК общих, Е-РОК активных (ранних), Е-РОК термостабильных, Е-РОК теофиллинрезистентных, Е-РОК теофиллинчувствительных, М-РОК, % фагоцитоза, фагоцитарного числа и индекса, параметров спонтанного и стимулированного теста восстановления НСТ, концентрации сывороточных иммуноглобулинов основных классов А, М, G, количества циркулирующих иммунных комплексов [Медицинские лабораторные технологии, 1999]. Абсолютные и относительные показатели сравнивались с «Основными показателями иммунограммы детей и взрослых Пермской области» под ред. Б.А.Бахметьева, С.В. Шершова, Н.Н. Кеворкова [2002].

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по: проценту фагоцитоза – количеству «истинных» фагоцитов (клетки, захватившие тщательно отмытые, несенсибилизированные, формализированные эритроциты барана) на 100 подсчитанных клеток; фагоцитарному числу (ФЧ) – числу микробов, поглощённых в среднем одной клеткой, и фагоцитарному индексу (ФИ) – количеству объектов фагоцитоза, которое приходится на один «истинный» фагоцит данной популяции.

Оценка функциональной способности нейтрофилов основывалась на цитохимическом выявлении тёмно-синих гранул диформаза в цитоплазме нейтрофила при восстановлении нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [Виксман, Маянский, 1977]. В стимулированном варианте НСТ-теста индуктором служил липополисахарид зимозан [Карпищенко, 1999].

Лабораторная диагностика была проведена на следующих базах: ГУЗ КПКД «Фтизиопульмонология», ООО ЦМУ «Профессорская клиника», ПКДКБ. Все исследования проводились в сертифицированных лабораториях.

Имунофенотипирование лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD20, осуществляли с помощью моноклональных антител (ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росздрава», лаборатория иммунологии лейкозов, руководитель – д.м.н., профессор В.И. Шардаков).

Цитокины определяли в сыворотке крови методом ИФА: ИЛ-1 β – набором реагентов ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Определение концентрации цитокинов: интерлейкина 1-бета (ИЛ-1 β) с помощью иммуноферментных тест-систем отечественного производства (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург), интерферона-гамма (ИФН- γ) и интерлейкина 4 (ИЛ-4) – ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск) в сыворотке крови 197 пациентов, из них у 63 в динамике и у 41 здорового в дублирующих пробах на иммуноферментном анализаторе ВП-800. Для расчетов концентраций использовали программу «Curve Expert, v. 1.3.». Результаты спонтанных уровней цитокинов заносились в таблицы.

Все исследования носили рандомизированный контролируемый характер, выполнялись с информированного согласия родителей и детей и разрешения этического комитета ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава.

После предварительного клинико-лабораторного обследования проведено интервенционное исследование эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. В комплексном лечении больных туберкулезом использованы модифицированное лимфотропное введение изониазида; внутривенное и лимфотропное введение ронколейкина; ультрафиолетовое облучение аутокрови. При инфицировании МБТ с гиперергией к туберкулину и СНПЗ применялся электрофорез туберкулина (по методу И.А.Сиренко и соавт., 1993). Инфицированным МБТ дошкольникам (ДОУ) проводились дважды в год сезонная неспецифическая иммунопрофилактика (виферон, настойка элеутерококка, поливитамины), санация хронических очагов инфекции на фоне медико-педагогических методик для нормализации нервно-психического статуса.

Для обработки полученного материала были использованы методы вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ее стандартная ошибка. Достоверность различий между группами оценивали по парному и непарному t -критерию Стьюдента, критерию z для сравнения долей, критерию Вилкоксона для парных наблюдений [Поляков, 1976; Гланц, 1998]. Степень связи между

изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Обработку полученного материала проводили с использованием программ Microsoft Excel и BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ общей эпидемической ситуации по туберкулезу в Пермском крае за последние 10 лет показал, что она по-прежнему характеризуется как напряженная, не имеющая в настоящее время тенденции к улучшению (рис. 2).

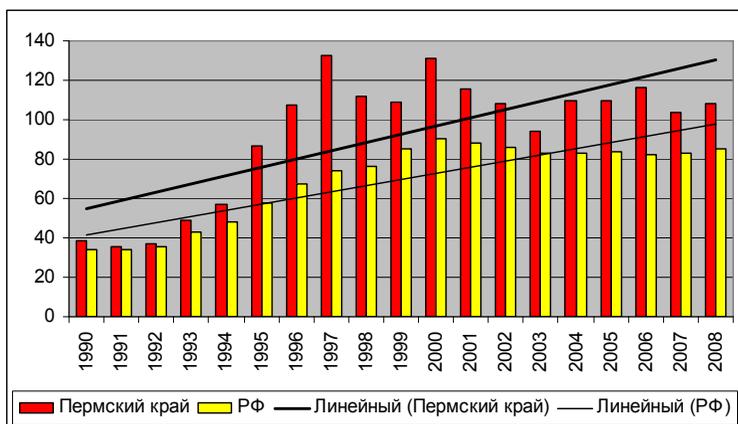


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом населения Пермского края и России за 1990-2008 гг. (на 100 000 населения)

Динамика прироста показателя заболеваемости подростков с 1999 к 2008 году (на 32,6%) свидетельствовала о недостаточности лечебно-профилактических мероприятий в условиях большого резервуара туберкулезной инфекции. Закономерным в этих условиях явилось увеличение первичного инфицирования детей Пермского края с 1287,6 на 100 тыс. до 1310,7 в 2007; в 2002 г. инфицированность МБТ детей в возрасте 7 лет составляла 52,0%, 14 лет – 58,3%, увеличившись к 2007 году до 54,9 и 61,0% соответственно. Наибольшая заболеваемость туберкулезом зарегистрирована среди детей (51,5%) в возрасте 4–7 лет, их доля увеличилась в 2,7 раза с 1998 года (18,7%) к 2008 году

(51,5%) ($p < 0,05$), а также детей в возрасте до 3 лет, доля которых в общем числе в 1998 году составляла 21,8%, достигнув к 2008 году 28,6%, и это наиболее высокий показатель за последние 10 лет, что свидетельствует о риске развития туберкулеза в этой возрастной группе.

Клинические формы впервые выявленного заболевания стали тяжелее с появлением в последние пять лет случаев генерализованного туберкулеза и летального исхода. Наиболее распространенной формой является инфильтративный туберкулез легких (62,5%) (рис. 3).

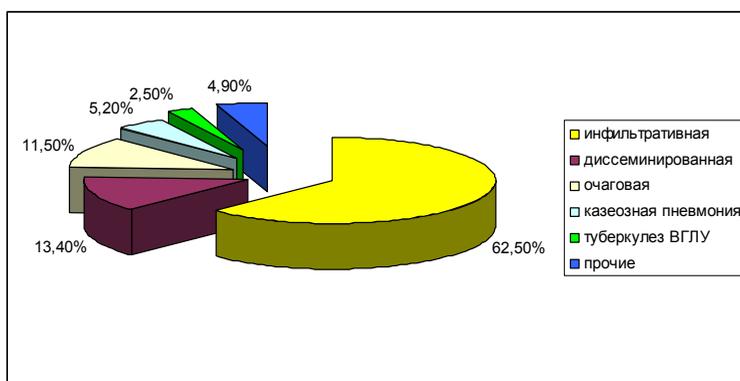


Рис. 3. Структура клинических форм туберкулеза в Пермском крае

Зарегистрирована тенденция ежегодного ухудшения эпидемической ситуации за счёт увеличения числа подростков не только положительно реагирующих на туберкулин, но и с впервые выявленным инфильтративным туберкулёзом легких, осложнённым распадом и бактериовыделением, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (20,8%). Распространённые деструктивные формы туберкулеза легких выявлялись чаще при обращении за медицинской помощью (60,0%), чем при плановых профилактических мероприятиях (17,6%) ($p < 0,05$). При этом до 10,0% подростков в 2008 году уклонились от осмотра.

В связи с преобладанием в структуре туберкулеза органов дыхания инфильтративной формы изучены ее клинические особенности у 145 детей старшего возраста и подростков, находив-

шихся на лечении в КПКД «Фтизиопульмонология». Анализ результатов показал одинаковое количество заболевших обоего пола. У большинства из них (68,3%) имелся семейный контакт (80,1%) ($p < 0,05$). У половины контактных (48,5%) развитию туберкулеза способствовала неэффективность профилактических мероприятий. Инфильтративная форма туберкулеза впервые была выявлена у 96,6% больных. Проведенное исследование показало, что по-прежнему плановые мероприятия по выявлению туберкулеза действенны (первичная выявляемость туберкулеза – 55,2%). Выявление педиатром четверти больных инфильтративным туберкулезом легких ($23,4 \pm 3,5\%$) подтверждает необходимость «стратегии риска» участковой службы.

Начальный период заболевания среди больных инфильтративным туберкулезом легких в большинстве случаев был бессимптомным или постепенным (75,9%). Жалобы респираторного характера при поступлении в стационар незначительно преобладали над интоксикационными при отсутствии физикальной картины при перкуссии (83,4%) и аускультации (67,8%), напоминая острые респираторные инфекции, что вызывает диагностические трудности. Опорными симптомами туберкулезной инфекции по-прежнему остаются неспецифические проявления: субфебрильная (25,5%) и фебрильная (8,3%) температура, ночные поты (22,8%). Гематологические изменения: лейкоцитоз (19,3%), нейтрофилез (35,2%), моноцитоз (57,9%), лимфопения (32,4%), увеличение СОЭ (58,6%), диспротеинемия (90,3%), положительный С-реактивный протеин (28,3%).

У половины пациентов инфильтративный туберкулез легких носил ограниченный характер (до 2 сегментов). Деструкция легочной ткани наблюдалась у 60,0%, в том числе с единичными полостями малого и среднего размера у 48,9%. Бактериовыделение имело место в 59,3% случаев; лекарственная устойчивость МБТ к химиопрепаратам – в 53,5%. Первичная множественная ЛУ МБТ и полирезистентность выявлялась в 3,3–7 раз достоверно чаще ($p = 0,042-0,001$), чем монорезистентность.

Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 62,1% больных инфильтративным туберкулезом легких. На I месте оказалась хроническая ВПГ-инфекция, данные о которой были выявлены только при прицельном сборе анамнеза у $62,1 \pm 4,0(\%)$, что достоверно отличалось от регионального пока-

зателя по Пермскому краю $45,6 \pm 2,3(\%)$ [Львова, 2004] ($p < 0,05$). При этом была выявлена широкая распространенность серопозитивности как к ВПГ, так и к ЦМВ, достигавшая уровня $92,3 \pm 5,3(\%)$, в отличие от показателей инфицированности практически здоровых подростков – $70,3 \pm 5,7(\%)$ и $66,5 \pm 5,9(\%)$ соответственно ($p < 0,05$). Особенно значимо, что напряженность антителогенеза против этих оппортунистических герпесвирусных инфекций при инфильтративном туберкулезе легких оказалась значительно выше, чем у здоровых: высокие титры IgG к ВПГ ($>1:600$) были выявлены в $80,8 \pm 7,8(\%)$ случаев против $35,7 \pm 2,2(\%)$ ($p < 0,05$); к ЦМВ – $88,5 \pm 6,4(\%)$ против $15,9 \pm 1,7(\%)$ случаев ($p < 0,05$) соответственно. Максимальные же титры IgG к ВПГ зарегистрированы среди больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада ($3208,4 \pm 221,3$).

И место разделили: хроническая патология ЛОР-органов (40,7%), рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей (35,2%), повторные пневмонии и бронхиты (30,3%), глубокие поражения терминальных бронхиол (13,0%), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (25,5%). Сочетание 2 и более заболеваний имелось почти у каждого второго ребенка (42,8%).

Выявленное сочетание туберкулеза и ВПГ-инфекции с хронической патологией ЛОР-органов, а также с глубокими поражениями терминальных бронхиол, свидетельствуют о высокой распространенности выраженных клинических проявлений ВИН в виде синдрома нарушения противoinфекционной защиты, что прогнозирует возможность неблагоприятного исхода туберкулеза. При этом показатели периферической крови соответствовали нормативным только у 2,1% больных.

Проведенное анкетирование в условиях противотуберкулезного диспансера и санатория позволило создать современный портрет больного туберкулезом подростка: он учится, хочет продолжать учебу, из неполной малообеспеченной семьи (44,4%), питается нерегулярно (20,0%), проживает на малой жилплощади (63,2%), тревожен, имеет девиантное поведение, вредные привычки – курит (55,1%), а болезнь воспринимает как обычную, при этом доверяет врачу. Результаты опроса убеждают в необходимости усиления медико-педагогической работы по формированию здорового образа жизни, с повышением роли

и ответственности родителей. Немаловажным является усиление качества мероприятий, направленных на профилактику вредных привычек, необходимость в проведении работы по гигиеническому воспитанию, с привлечением средств массовой информации. Полная реабилитация больных возможна только лишь при привлечении профессиональных психологов.

Иммунологический профиль младших школьников с клиническими проявлениями СНПЗ неинфицированных МБТ представлял собой: лейкопению (100,0%), абсолютную эозинопению (91,1%), нейтропению (82,2%); моноцитопению (48,7%); лимфоцитопению – (77,8%); снижение процента фагоцитоза (48,9%); повышение IgA (60%); снижение IgG (86,6%); увеличение IgE (62,0%).

Инфицирование МБТ младших школьников с СНПЗ вызывало Т-лимфоцитопению у каждого второго. При этом отклонение параметров Е-РОК активных лимфоцитов от нормы встречалось достоверно в 2,6 раза чаще, чем у неинфицированных МБТ (50,0% против 19,5%) ($p<0,05$). Фагоцитарный индекс чаще определялся сниженным среди ИМБТ ($p=0,02$).

Снижение трех и более параметров иммунограмм одновременно отмечалось достоверно чаще у ИМБТ с СНПЗ (50,0%), чем у неинфицированных с СНПЗ ($p=0,01$).

Изучение корреляционной связи у детей ИМБТ с высоким антителогенезом к ВПГ показало сильное влияние CD8⁺ на концентрацию ИЛ-1 β ($r=-0,96$; $p=0,043$). Углубленное исследование состояния клеточного звена иммунитета (фенотипирование лимфоцитов) у лиц с клиническими проявлениями СНПЗ, инфицированных МБТ, подтвердило, что они имеют более выраженную супрессию иммунной защиты, чем неинфицированные МБТ.

При сочетании инфицирования МБТ и серопозитивности к ВПГ установлено достоверное снижение Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и В-лимфоцитов (CD20⁺). Среди ИМБТ детей при серопозитивности к ВПГ-инфекции доля сниженных показателей CD4⁺ и CD8⁺ достоверно больше, чем у серонегативных ($p<0,05$) (рис. 4).

У иммунокомпromетированных детей ИМБТ с нормергией к туберкулину концентрация ИНФ- γ оказалась в 8 раз выше показателя здоровых ($p=0,01$), что свидетельствовало о напряжен-

ности функции клеточного иммунитета – активации Th1-лимфоцитов. Изучение корреляционных связей между показателями ИФН- γ и ИЛ-4 в группе ИМБТ определило прямую отрицательную связь средней силы ($r = -0,34$, $p = 0,015$). Таким образом, у инфицированных МБТ был выявлен цитокиновый дисбаланс.

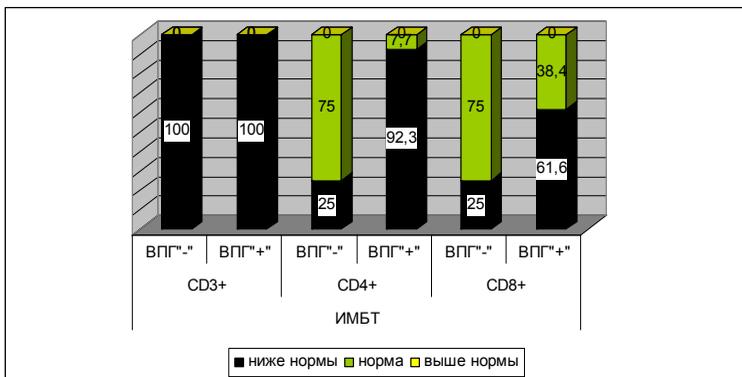


Рис. 4. Индивидуальная девиация ниже границ абсолютных показателей Т-системы иммунитета у ИМБТ детей, серопозитивных к ВПГ (ВПГ «+») и серонегативных к ВПГ (ВПГ «-»)

Доказанная иммунокомпрометированность младших школьников, инфицированных МБТ с нормергической туберкулиновой чувствительностью, явилась обоснованием необходимости проведения иммунокорректирующей терапии.

При изучении содержания цитокина «инициации иммунного ответа» – ИЛ-1 β – в сыворотке крови младших школьников получены доказательства его высокой информативности для определения инфицирования микобактериями туберкулеза. Диагностический уровень ИЛ-1 β составляет $1158 \pm 313,3$ пг/мл. Между содержанием ИЛ-1 β и степенью иммунной недостаточности выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r = 0,591$; $p < 0,05$). Инфицирование МБТ в сочетании с хронической ВПГ-инфекцией способствует наибольшей «агрессии» ИЛ-1 β .

С повышением чувствительности к туберкулину до гиперергии увеличивалось количество пациентов с лимфопенией (66,7%), абсолютной Т-лимфоцитопенией (53,3%); гипериммуноглобулинемией М (86,%) и G (13,3%); снижением фагоцитарного индекса и резким повышением содержания ИЛ-1 β (рис. 5).

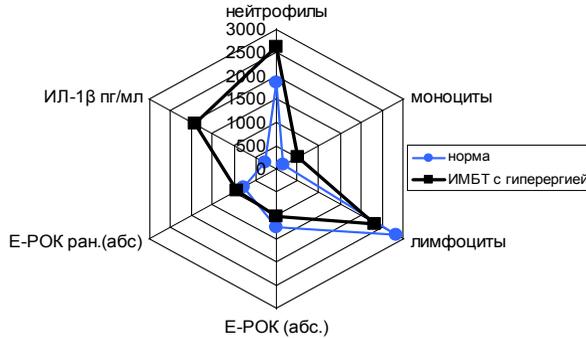


Рис. 5. Иммунологический профиль детей с гиперергией к туберкулину

Это подтверждает необходимость иммунокорригирующей терапии при нарастании чувствительности к туберкулину с последующей иммунореабилитацией.

Иммунологический профиль у детей старшего возраста и подростков, больных инфильтративным туберкулезом легких, представлял собой: моноцитоз (57,9%); нейтрофилез (35,2%); абсолютную лимфопению (32,4%); достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов у подавляющего большинства больных; повышение О-клеток и Е-РОК активных клеток в половине случаев (рис. 6). Признаки патологических адаптивных реакций выявлялись у каждого третьего больного.

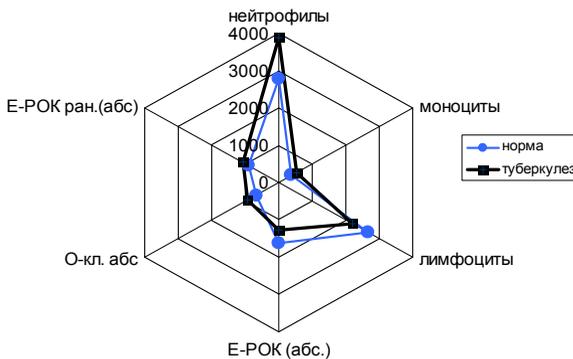


Рис. 6. Иммунологический профиль детей старшего возраста и подростков с инфильтративным туберкулезом легких

Сплошное обследование 407 детей в возрасте от 3 до 6 лет из детских дошкольных учреждений выявило распространенность совокупных клинических проявлений синдрома нарушения противоинфекционной защиты: среди дошкольников, инфицированных МБТ, – $61,1 \pm 3,4$ (%), НМБТ – $44,9 \pm 3,5$ (%) ($p=0,002$). Хроническая ЛОР-патология среди ИМБТ установлена в $61,1 \pm 3,4$ % случаев против $39,8 \pm 3,5$ % у неинфицированных МБТ ($p=0,001$); с хроническим подчелюстным лимфаденитом – у $48,8 \pm 3,4$ % против $33,2 \pm 3,2$ % ($p=0,001$); рецидивирующие заболевания респираторного тракта у $53,1 \pm 3,4$ % против $25,0 \pm 3,1$ % ($p=0,001$); хроническая рецидивирующая ВПГ-инфекция у $36,1 \pm 3,4$ % против $14,8 \pm 2,6$ % ($p=0,001$) соответственно.

В результате мониторинга групп организованных дошкольников г. Перми, инфицированных МБТ, выявлена низкая работоспособность и повышенная утомляемость в периоде адаптации у каждого третьего ребенка. Медико-педагогические мероприятия: рациональный гибкий режим дня, организация полноценного сна и питания в ДООУ, оптимальная двигательная активность, гигиеническое воспитание семьи в отношении здорового образа жизни – способствовали здоровьесбережению инфицированных МБТ детей, маркером которого явилось снижение порога утомляемости на $15,0$ %.

В целях неспецифической иммунопрофилактики для инфицированных МБТ детей из специализированного ДООУ в сентябре-октябре и марте-апреле применялся 10-дневный курс виферона по 150 тыс. ЕД (1 свеча) 2 раза в день в сочетании с всесезонным иммуномодулятором-адаптогеном – экстрактом элеутерококка по 1 капле на год жизни 1 раз в день, утром и дуовитом по 1 драже 1 раз в день после еды в течение одного месяца. Одновременно проводился лицевой точечный массаж. В группе сравнения 24 детям иммунореабилитационные мероприятия не проводились. Химиопрофилактика изониазидом была назначена $46,8$ % детей: 26 ($33,8$ %) по поводу раннего периода туберкулезной инфекции (РППТИ), 10 ($12,3$ %) – при нарастании чувствительности к туберкулину.

Оценка клинической эффективности иммунореабилитации, проведенная через год, показала, что заболеваемость снизилась в 1,5 раза; число случаев острых заболеваний уменьшилось с 1,74 до 1 эпизода; доля детей с рецидивами ВПГ-инфекции сни-

зилась с 35,1 до 11,7% ($p=0,001$); с патологией ЛОР-органов с 58,4 до 26% ($p=0,001$); процент детей, не болевших ни разу, повысился с 12,9 до 29,9 ($p=0,018$). В ГС показатели не изменились.

С учетом высокой эффективности проведенной иммуно-реабилитации с применением доступных для семьи препаратов такие курсы проводились детям до перевода в школу. Обученные родители продолжали применять их на протяжении обучения и в младших классах. Катамнез составил от 2 (96,1%) до 5 (62,3%) лет. Развития туберкулеза у детей в ОГ, а также нарастания туберкулиновой чувствительности зарегистрировано не было. В ГС имела место гиперчувствительность к туберкулину в 8,3% случаев. Проведенные иммунореабилитационные мероприятия у дошкольников, инфицированных МБТ, позволяют достоверно повысить иммунную защиту, снизить чувствительность к туберкулину и исключить их из группы риска по заболеванию туберкулезом.

Иммунореабилитационные мероприятия детям из группы повышенного риска – с гиперергией к туберкулину – в условиях санатория были проведены с применением электрофореза туберкулина при изучении отдаленных результатов. В отличие от подкожного введения, электрофорез туберкулина имеет ряд преимуществ – безболезненность, создание депо вещества в коже в активной ионизированной форме.

Все пациенты получали превентивное лечение двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид и пиразинамид) с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в течение 3 месяцев. У всех обследуемых чувствительность к туберкулину определялась до и после лечения, а также в отдаленном периоде через 1, 2 и 4 года.

При поступлении чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л в группах не отличалась, составив в ОГ – $18,43 \pm 0,35$ мм, в ГС – $18,32 \pm 0,40$ мм ($p > 0,05$). Через один год после лечения в ОГ реакция на туберкулин достоверно снижалась ($13,35 \pm 0,6$ мм) по сравнению с ГС ($15,22 \pm 0,45$ мм) ($p < 0,05$), а через 2 года составила $11,13 \pm 0,47$ и $14,0 \pm 0,65$ мм соответственно ($p < 0,003$). Результаты туберкулинотерапии методом ЭФ в ОГ были оценены в катамнезе через 4 года у 25,0% пациентов, чувствительность имела стойкую нормергическую реакцию

(12,4±0,63 мм), случаев заболевания туберкулезом среди них не зарегистрировано. Среди детей ГС сохранялась выраженная туберкулиновая чувствительность.

Проведена оценка влияния электрофореза туберкулина в условиях санатория у школьников 10–14 лет, инфицированных микобактериями туберкулеза с гиперергией к туберкулину (VI Б группа ДУ, приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.) на иммунную систему с определением отдельных цитокинов. Эффективность лечения оценивалась в динамике через 6 месяцев.

Сравнительный анализ оценки цитокинов показал, что ЭФТ не оказывал влияния на содержание концентрации ИЛ-4 ($p>0,05$), уровень ИФН- γ достоверно повышался с 4,5±0,94 до 6,12±0,42 ($p=0,049$, парный Вилкоксона), в результате чего его содержание приблизилось к нормативным показателям у 63,6% пациентов ОГ, что не зарегистрировано в ГС.

При проведении химиотерапии и электрофореза туберкулина наблюдалось уменьшение уровня общего IgE (в ОГ – с 213,5±54,7 до 56,36±16,50 МЕ/мл ($p<0,05$), в ГС с 232,02±42,20 до 192,175±64,200 МЕ/мл ($p>0,05$)), что свидетельствовало о снижении аллергизации пациентов, получавших комбинированное лечение. Обратная корреляционная связь средней силы установлена между содержанием ИФН- γ и IgE у пациентов, получавших электрофорез туберкулина ($r=-0,49$, $p<0,05$).

При изучении туберкулиновой чувствительности уже через полгода констатируется ее достоверное снижение в ОГ до 12,55±0,69 мм, в ГС – 15,11±0,88 мм ($p<0,05$).

Установлено, что применение ЭФТ способствовало снижению влияния туберкулезной инфекции на иммунный ответ в виде восстановления цитокинового баланса, что подтверждалось повышением содержания в крови ИФН- γ ($p=0,049$), снижением уровня IgE ($p<0,05$) и туберкулиновой чувствительности ($p<0,05$).

В рандомизированном исследовании детей старшего возраста и подростков с инфильтративным туберкулезом легких в комплексном лечении применялось модифицированное введение изониазида (объект 4, группа I). При лимфотропном введении изониазида лабораторная эффективность заключалась в нормализации абсолютного количества лимфоцитов, определяемой у большинства (70,4%) (при поступлении у 44,4%); аб-

солютного количества нейтрофилов у 85,2% (при поступлении у 25,9%) ($p=0,01$). В иммунологическом статусе, как и предполагалось, достоверных изменений не получено: в процессе лечения количество Т-лимфоцитов достоверно не отличалось от данных до лечения, при нормализации этого показателя у 62,9%, в ГС – 59,5%.

Регионарная лимфотропная терапия изониазидом в сравнении с внутримышечным введением позволила уже к концу 4-го месяца увеличить долю пациентов с закрытием полостей деструкции в 2 раза ($p=0,051$), а также достоверно чаще прекратить бактериовыделение ($p=0,03$). При выписке из стационара бактериовыделение сохранялось у одного (6,7%) больного из I группы в связи с самовольным уходом из стационара, прерыванием лечения и возобновлением контакта с больным выделяющим, ЛУ МБТ.

Больные (74,1%), которым в комплексной терапии назначалось лимфотропное введение изониазида (группа I), были переведены в III группу ДУ через $17,6 \pm 1,36$ месяца. Клиническое излечение с незначительными остаточными туберкулезными изменениями зарегистрировано у 51,9% пациентов ОГ (14/27) достоверно чаще, чем в ГС – 24,3% ($p=0,037, z$).

В исследовании «опыт-контроль» в отношении детей старшего возраста и подростков с инфильтративным туберкулезом легких применялся ронколейкин (объект 4 – ОГ): ПА – 30 пациентов, при лечении которых помимо традиционной терапии использовали модифицированный метод лимфотропного введения ронколейкина, и ПБ – 26 пациентов, получавших его внутривенно.

Уже через 2 месяца от начала лечения было получено достоверное подтверждение клинической эффективности ронколейкина: симптомы интоксикации полностью исчезли у 2/3 (66,7%) пациентов с лимфотропным применением ронколейкина против 35,1% в ГС ($p<0,05$), что, по-видимому, связано с улучшением транспортной и дренажной функции лимфатической системы, обеспечивающей быструю детоксикацию (уже через два месяца); получено достоверно частое прекращение бактериовыделения к 4-му месяцу лечения у 88,9% человек из ПА группы, у 87,5% – из ПБ против 45,0% в ГС ($p<0,05$); среди больных с лекарственной устойчивостью МБТ к химиопрепаратам применение ронколейкина сопровождалось более быстрым

прекращением бактериовыделения ($1,94 \pm 0,44$ месяца), чем в ГС ($4,33 \pm 0,84$ месяца) ($p < 0,05$); уменьшилась в 2,8 раза частота рецидивов хронической ВПГ-инфекции при отсутствии эпизодов в первые 3 месяца после терапии, что косвенно свидетельствовало о восстановлении иммунной защиты и было подтверждено иммунологическими методами диагностики.

Лабораторная эффективность непосредственных результатов с применением ронколейкина через 2 месяца проявлялась в следующем: в ПА группе СОЭ нормализовалась у 86,6% против 48,6% в ГС ($p < 0,05$). Во ПБ группе и ГС различий не получено.

Иммунологическая эффективность при лимфотропном введении ронколейкина характеризовалась: достоверным повышением абсолютного количества Т-лимфоцитов (с $1206,3 \pm 159,2$ до $1587,8 \pm 134,5$) с нормализацией у 63,3% пациентов ($p < 0,05$); у 73,1% больных при внутривенном введении количество Т-лимфоцитов увеличилось с $1147,2 \pm 115,3$ до $1592,2 \pm 113,7$ ($p < 0,05$), в ГС их число сохранялось пониженным; повышением индекса стимуляции НСТ-теста во ПА – с $1,81 \pm 0,17$ до $2,28 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), во ПБ группе – с $1,78 \pm 0,17$ до $2,2 \pm 0,21$ и в ГС – с $1,80 \pm 0,38$ до $1,87 \pm 0,18$ без тенденции; достоверно снижалась концентрация IgG – во 2А с $13,5 \pm 0,9$ до $11,12 \pm 0,34$ г/л, во ПБ с $13,47 \pm 0,73$ до $11,46 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,05$), в ГС она оставалась повышенной (с $13,15 \pm 0,78$ до $12,29 \pm 0,62$ г/л); кроме того, уменьшалась концентрация IgE в 2А группе с $208,85 \pm 48,69$ до $107,97 \pm 27,7$ г/л с нормализацией у 43,5%, во ПБ с $203,33 \pm 37,17$ до $102,65 \pm 32,43$ г/л у 33,3%, в ГС снижения не произошло (с $201,33 \pm 35,46$ до $191,18 \pm 52,42$ г/л), его уровень оставался повышенным у большинства 64,7%.

Интерлейкиновый профиль у детей старшего возраста и подростков с инфильтративным туберкулезом легких характеризовался снижением цитокина «поддержки клеточного иммунитета» ИФН- γ у 55,9%, повышением у 13,6% ($p < 0,05$); цитокин «гуморального иммунного ответа» ИЛ-4 – достоверным снижением у 49,2%, что свидетельствовало об иммунном дисбалансе.

Через 2 месяца лечения у пациентов с применением ронколейкина отсутствовали девиантные показатели ИФН- γ (при неизменном среднем количестве от $10,57 \pm 1,9$ до $10,85 \pm 1,9$ пг/мл) с нормализацией ИЛ-4 (с $2,45 \pm 0,21$ до $2,76 \pm 0,25$ пг/мл), что свидетельствовало о восстановлении иммунного баланса. В

ГС определялось достоверное снижение цитокина ИФН- γ (с $10,57 \pm 1,90$ до $6,65 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,05$) при сохраняющемся уровне ИЛ-4, который был достоверно ниже показателей здоровых лиц ($1,91 \pm 0,21$ пг/мл, $p < 0,05$), что свидетельствовало о нарастании иммунной недостаточности у большей половины пациентов (59,5%).

Оптимизированное лечение привело к уменьшению количества пациентов со II и III степенями иммунной недостаточности в 2,4 раза (с 69,7 до 28,6%) ($p < 0,05$). В ГС не отмечено уменьшения числа больных с ВИН (45,9–59,5%).

Отдаленные результаты лечения инфильтративного туберкулеза легких у подростков выявлялись после окончания основного курса с помощью разработанной «Анкеты изучения отдаленных результатов» в сроки наблюдения от 2 до 5 лет. Количество переведенных в ШБ группу ДУ при лечении ронколейкином было достоверно больше, чем в ГС: ПА – 93,3%, ШБ – 73,1%; в ГС – 59,5% ($p < 0,05$). Незначительные остаточные туберкулезные изменения зарегистрированы у достоверно большего числа больных (48,2%) основной группы (с применением ронколейкина) по сравнению с ГС – 24,3% ($p < 0,05$). Умеренно выраженные и выраженные остаточные изменения наблюдались с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

Отсутствие эффекта в группе сравнения имело место у 6 (16,2%) больных, а в основной группе только у одного (3,8%) по причине недисциплинированности при приеме препаратов ($p < 0,05$, z).

Прогрессирование специфического процесса на фоне оптимизированного лечения было зарегистрировано только у одного (3,8%) больного с внутривенным введением ронколейкина на фоне двустороннего распространенного процесса, протекающего на фоне множественной лекарственной устойчивости, в группе сравнения – у 5 (13,5%).

Длительность стационарного этапа в группе с лимфотропным введением ронколейкина составила $184,32 \pm 17,26$ дня, что на 14,6 дня меньше продолжительности в ГС и на 4,7 дня – при внутривенном введении ронколейкина.

Средняя продолжительность основного курса до перевода в ШБ ГДУ среди пациентов, получавших ронколейкин лимфотропным методом, также была короче на 3,5 месяца, составив

13,69±1,84 месяца ($p=0,035$), чем среди больных в группах с внутривенным введением (14,75±3,37 месяца) и с традиционным лечением (на 4,59 месяца – 18,28±1,21).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ронколейкина на течение специфического воспалительного процесса, способствующем более быстрой инволюции патологических изменений, что ведет к сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению дозы препарата в 2 раза, что при сокращении временных затрат труда медицинского персонала сопровождается существенной экономической эффективностью.

С целью изучения клинической эффективности ультрафиолетового облучения аутокрови (УФОАК) группы формировались методом случайного отбора. УФОАК в комплексной терапии было проведено 25 больным (объект 4, группа III). Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 60,0% ОГ и у 51,4% ГС.

Уже через 2 месяца от начала лечения было получено достоверное подтверждение клинической эффективности УФОАК: симптомы интоксикации полностью исчезли у 80,0% пациентов ОГ против 35,1% ГС ($p<0,01$). У всех пациентов с обострением сопутствующих заболеваний (язвенной болезни желудка и ДПК, гастрита, хр. пиелонефрита) регистрировалось также заметное уменьшение клинических проявлений.

Через 3 месяца лечения прекращение бактериовыделения, в том числе и в случаях с ЛУ МБТ, в ОГ произошло у 70,6±11,0% пациентов. В это же время в ГС этот показатель оказался достоверно в 2,0 раза ниже – 35,0±10,2% (7/20) ($p<0,05$). По-видимому, это связано как с прямым бактерицидным воздействием ультрафиолетовых лучей, так и с активизацией энергообмена в тканях и трофики, что косвенно может оказывать влияние на антимикробную резистентность организма [Альба, 1997; Буранов, 1988]. Повышение бактерицидной активности крови может объясняться инактивацией биосинтетического аппарата и фотоэлектрическим воздействием на клетку, обнаруживаемым уже через 12–24 часа после облучения [Hancock, 1942]. Раннее прекращение бактериовыделения у пациентов уменьшало эпидемиологическую опасность, улучшало социальную адаптацию, а также

способствовало раннему переводу на стационаросберегающие технологии – «дневной стационар», санаторное лечение.

Достоверная лабораторная эффективность непосредственных результатов с применением УФОАК через 2 месяца заключалась в снижении СОЭ с $21,0 \pm 4,4$ до $9,64 \pm 1,6$ мм/ч ($p=0,02$) только в основной группе. В ГС достоверного снижения СОЭ не получено ($p>0,05$). ЛИИ в пределах нормальных величин определялся в 76,0% случаев ($0,6 \pm 0,1$) в ОГ, в 32,4% – в ГС ($0,35 \pm 1,5$) ($p=0,02$).

После курса УФОАК трое из четырех больных с непереносимостью всех противотуберкулезных препаратов смогли продолжить стандартную специфическую терапию, в то время как у всех шестерых пациентов из ГС пришлось отказаться от ее применения.

Как предполагалось, УФОАК значительного влияния на динамику лимфоцитов и их субпопуляции не оказывает. Однако если при инфильтративном туберкулезе в фазе распада после традиционной схемы лечения показатель Т-активных лимфоцитов у 83,3% находился на нижней границе нормы, то после УФОАК их абсолютное число у 45,5% стало повышенным, что свидетельствовало об активации клеточного иммунитета.

После проведения УФОАК зарегистрировано достоверное снижение IgE (с $191,2 \pm 32,1$ до $89,37 \pm 21,40$ МЕ/мл, $p<0,05$), что не отмечалось в ГС.

Эффективность УФОАК доказана отсутствием влияния на ИЛ-4 (с $2,25 \pm 0,39$ до $2,76 \pm 0,43$ пг/мл, $p>0,05$) и достоверным повышением ИНФ- γ (с $5,84 \pm 1,06$ до $15,9 \pm 3,89$ пг/мл, $p<0,05$), свидетельствовавшими об активации клеточных факторов (Th1-лимфоцитов) иммунитета.

Более заметное влияние УФОАК проявилось в отношении фагоцитарного звена иммунной защиты в достоверном снижении показателя незавершенного фагоцитоза ФЧ с $1,47 \pm 0,14$ до $1,04 \pm 0,16$ ($p<0,05$). После комбинированной терапии НСТ-тест нормализовался у 56,0 \pm 9,9% пациентов, по сравнению с 10,8 \pm 5,8% в ГС ($p<0,05$). Улучшение функциональной активности нейтрофилов оценивали по изменению индекса стимуляции нейтрофилов, который в ОГ повысился с $1,6 \pm 0,19$ до $2,3 \pm 0,28$ ($p<0,05$), а в ГС остался на прежнем уровне (от $1,80 \pm 0,38$ до $1,87 \pm 0,18$, $p>0,05$).

Безопасность УФОАК подтверждена хорошей переносимостью всеми больными, отсутствием реакций и осложнений, зарегистрированными в первичной медицинской документации.

Были определены показания к назначению УФОАК в комплексе с этиотропной терапией: плохая переносимость химиотерапии, обострение сопутствующих заболеваний и наличие вторичной иммунной недостаточности.

Наиболее доказанным методом специфической профилактики туберкулеза является активная иммунизация. Нами проведена работа по повышению эффективности вакцинации БЦЖ – как самого значимого метода защиты детей от туберкулеза. В то же время недостатком вакцинации БЦЖ является развитие побочных реакций и осложнений, нередко превышающих частоту заболеваемости туберкулезом среди детского населения. Заболеваемость туберкулезом детей в 2008 году в Пермском крае составила 8,2 на 100 000 детского населения, частота осложнений иммунизации БЦЖ-вакциной – 56,6 на 100 000 вакцинированных (рис. 7).

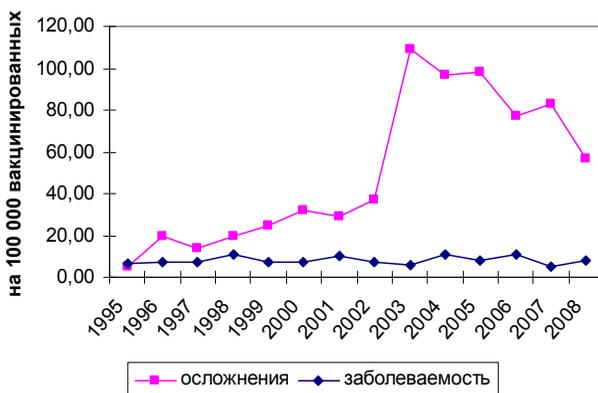


Рис. 7. Осложнения вакцинации БЦЖ и заболеваемость детей Пермского края (1995–2008 гг.)

На материале Пермского края за период с 1995 по 2008 г. изучена частота поствакцинальных осложнений, их структура и особенности развития с учетом изменений календаря прививок, сузившего число противопоказаний (приказ МЗ РФ №324 от 1995 г.). В это время зарегистрировано повышение частоты ос-

ложнений (с 4,65 на 100 000 в 1995 году до 16,4 на 100 000 – в 1996) в 3,5 раза ($p < 0,05$).

В структуре осложнений преобладали регионарные лимфадениты (57,4%), холодный абсцесс (14,8%) и оститы (7,7%). Регионарные лимфадениты регистрировались через 1–3 месяца после вакцинации (156 случаев); после ревакцинации – 7. Холодный абсцесс имел место у 37 детей через 1–2 месяца после вакцинации; у 5 – после ревакцинации. Оститы различной локализации наблюдались через 12–32 месяца только после вакцинации у 22 новорожденных. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев осложнения выявлены после вакцинации, проведенной в акушерском стационаре.

С изменением тактики иммунизации с 2002 года в РФ (приказ МЗ РФ №229) вакцинация БЦЖ является уже вторым профилактическим мероприятием после вакцинации против гепатита В.

Изучение осложнений в сравнительном плане проведено за два периода: I – за 2000–2002 гг. (частота осложнений 32,7 на 100 000); II – за 2003–2005 гг. (104,3 на 100 000), когда стала вводиться противогепатитная вакцина. Результаты клинического анализа показали увеличение частоты БЦЖ-осложнений.

Если в I периоде осложнения II и III категории не регистрировались, то во II периоде распространенность БЦЖ-оститов после вакцинации составила 5,7 случаев на 100 000, с колебаниями от 3,9 до 28,2 на 100 000. Один случай генерализованной БЦЖ-инфекции, ассоциированной с рецидивирующей ВПГ-инфекцией внутриутробного происхождения на фоне вторичной иммунной недостаточности, имел летальный исход.

Несмотря на высокое качество отечественной вакцины БЦЖ, в условиях вторичной иммунной недостаточности вакцинальный штамм БЦЖ может становиться «парадоксальным возбудителем», как и оппортунистическая инфекция вплоть до развития генерализованной формы (сепсис Ландузи).

Анализ частоты осложнений в зависимости от бактериальной нагрузки на организм ребенка позволил установить, что после иммунизации вакциной БЦЖ осложнения развивались чаще ($0,0102 \pm 0,002\%$), чем после БЦЖ-М ($p < 0,001$), а при применении вакцины против гепатита В и БЦЖ осложнения регистрируются также чаще, чем при сочетании ее с БЦЖ-М-вакциной ($p < 0,05$).

Каждый случай осложнения вакцинации против туберкулеза анализировался группой экспертов: фтизиатром, педиатром, эпидемиологом. Экспертная оценка установила, что в 14,3% случаев имело место нарушение техники вакцинации. Главной причиной была вторичная иммунная недостаточность, ассоциированная с внутриутробным инфицированием. Выводы сделаны на основании следующих фактов: если среди 100 «практически здоровых» новорожденных распространенность наиболее значимых факторов риска внутриутробного инфицирования (мертворождение, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода, хронические урогенитальные инфекции) составила 70,0%, то среди 212 детей с БЦЖ-осложнениями – 98,1% ($p < 0,001$). При этом у всех матерей имелся отягощенный инфекционный фон: хроническая урогенитальная патология – 78,8%, хронические экстрагенитальные инфекции – 24,1%, повторные ОРИ – 34,0%. Если среди здоровых новорожденных проявления TORCH-синдрома были зарегистрированы в 34% случаев, то у детей с осложнениями – в 98,4% ($p < 0,001$).

На основании вышеизложенного к группе риска по осложнению вакцинации БЦЖ следует относить новорожденных с вторичной иммунной недостаточностью, рожденных от матерей с выраженным инфекционным анамнезом (СНПЗ). Профилактика осложнений заключается в правильном отборе на вакцинацию при квалифицированном анализе перинатальных факторов риска.

Результатом всей выполненной работы явилось определение современных клинко-эпидемиологических особенностей туберкулеза у детей и подростков и разработка научно-обоснованных мероприятий по оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания. Во-вторых, сформирована концепция негативного взаимовлияния туберкулеза и оппортунистических инфекций при широкой распространенности ВИН у больных и инфицированных МБТ, то есть обоснована необходимость иммунотерапии, иммунореабилитации и иммунопрофилактики. В-третьих, была внедрена оптимизированная система научно-обоснованных мероприятий с доказанным высоким эффектом для детей различных возрастных групп.

Неспецифическая иммунопрофилактика при инфицировании МБТ, включающая комплекс мероприятий, таких как: применение виферона, адаптогена, поливитаминов, санации хронических очагов инфекции; использование медико-педагогических методик для нормализации нервно-психического статуса; иммунореабилитация в специализированном санатории с применением электрофореза туберкулина; оптимизированные методы лечения больных туберкулезом с иммунотерапией ронколейкином и УФОАК – может быть рекомендована для использования в широкой фтизиатрической и педиатрической практике.

ВЫВОДЫ

1. Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Пермском крае характеризуется как напряженная, с большой частотой тяжелых осложненных клинических форм у детей и подростков, с генерализацией, с преобладанием среди детей старшего возраста и подростков впервые выявленных инфильтративных форм в фазе распада (60%) и бактериовыделения (59,3%), наличием лекарственной устойчивости МБТ к ПТП (53,5%). Риск инфицирования МБТ за последние пять лет вырос среди детей в возрасте 7 лет на 2,9%, среди 14-летних – на 2,7%. Проведенное исследование позволило выявить черты портрета современного больного подростка-школьника: неполная малообеспеченная семья, нерегулярное питание, малая жилплощадь, повышенная тревожность, вредные привычки (курение).

2. Клинической особенностью современного течения туберкулеза у детей старшего возраста и подростков является мало- или бессимптомное начало (75,9%), с преобладанием респираторных жалоб над интоксикационными ($p=0,014$), без физических изменений в легких, субфебрилитет (25,5%), ночная потливость (22,8%). Заболевание возникает в 68,3% на фоне контакта, в основном семейного (80,1%), из них в 48,5% на фоне неадекватных профилактических мероприятий.

3. Инфильтративный туберкулез легких у детей и подростков развивается на фоне синдрома нарушения противоинфекционной защиты (СНПЗ) с ведущими клиническими проявлениями в виде оппортунистических герпесвирусных инфекций: в 62,1% случаев на фоне хронической рецидивирующей инфекции, вы-

званной вирусами простого герпеса, при серопозитивности у 92,3%; с высоким антителогенезом у 80,8%; серопозитивность к ЦМВИ составляет 92,3%, а анти-ЦМВ-антитела класса G в высоком титре – 88,5% при латентном течении инфекционного процесса ($p < 0,05$). Сочетание с хронической ЛОР-патологией (40,7%) и глубоким поражением терминальных бронхиол (13,0%) свидетельствует о выраженных клинических проявлениях нарушения противоинфекционной защиты и прогнозирует возможность неблагоприятного исхода туберкулеза, подтверждая необходимость проведения иммунокорригирующей терапии.

4. При инфицировании микобактериями туберкулеза в три раза чаще встречаются девиантные показатели иммунограмм, свидетельствующие о вторичной иммунной недостаточности в виде значительной активации лимфоцитов и их субпопуляций. Среди больных инфильтративным туберкулезом детей и подростков вторичная иммунная недостаточность определяется у подавляющего большинства (83,4%) и характеризуется существенным снижением показателей клеточного звена иммунитета (74,5%) и напряженностью гуморального (76,6%), что играет немаловажную роль в утяжелении специфического процесса и обосновывает необходимость в целях оптимизации лечебных мероприятий иммунокорригирующей терапии.

5. Изучение концентрации ИЛ-1 β позволяет утверждать, что цитокин «инициации иммунного ответа» является высокоинформативным, диагностически надежным показателем, перспективным для определения степени дисфункции иммунной защиты и для установления инфицирования МБТ.

6. С 2002 года зарегистрировано повышение показателя частоты поствакцинальных БЦЖ-осложнений (с 28,7 до 58,6 на 100 тыс. вакцинированных). Одна из причин – врожденная вторичная иммунная недостаточность, индуцированная внутриутробными инфекциями. Активная иммунизация детей из групп риска по осложнениям предпочтительна препаратом БЦЖ-М.

7. Регионарная модифицированная лимфотропная терапия изониазидом в сравнении с внутримышечным введением позволяет уже к концу 4-го месяца в 2 раза чаще закрыть полости деструкции (62,5% против 26,1%) ($p = 0,05$) и прекратить бактериовыделение у 86,7% против 45,0% ($p = 0,03$).

8. Включение в комплексную терапию инфилтративного туберкулеза у детей старшего возраста и подростков иммуномодулятора ронколейкина уже к концу 4-го месяца способствует более частому прекращению бактериовыделения (88,2% против 45,0% – в ГС), в том числе с ЛУ МБТ ($p < 0,05$), и уменьшению количества пациентов со средней и тяжелой степенью иммунной недостаточности (до 23,3% и 59,5% в ГС), а также развитию незначительных остаточных туберкулезных изменений (48,2% и 24,3% в ГС). При лимфотропном введении не отмечается побочных реакций, сокращается время проведения манипуляции, что положительно сказывается на отношении подростков к лечению.

9. Ультрафиолетовое облучение аутокрови больных туберкулезом оказывает позитивное влияние на фагоцитарное звено, что выражается в 2 раза более частом прекращении бактериовыделения, способствует дезинтоксикационному эффекту, лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов и положительной рентгенологической динамике.

10. Туберкулинотерапия методом электрофореза в комплексном лечении в условиях санатория у детей и подростков позволяет достоверно снизить специфическую гиперергию, усилить клеточный иммунный ответ и значительно улучшить состояние здоровья. Методика отличается хорошей переносимостью.

11. Предложенный комплекс иммунореабилитационных мероприятий у дошкольников, инфицированных МБТ, с применением виферона, адаптогена, поливитаминов, в комплексе с санацией хронических очагов инфекции и медико-педагогическими методиками для нормализации нервно-психического статуса способствует снижению туберкулиновой чувствительности и исключению их из группы риска по развитию заболевания туберкулезом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

1. Для оптимизации диагностики вторичной иммунной недостаточности (ВИН) у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей и подростков необходимо выявление клинических проявлений синдрома нарушения противоинфекционной

защиты: хронической патологии ЛОР-органов, рецидивирующих инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей; хронического лимфаденита; рецидивирующей инфекции, вызванной вирусом простого герпеса; повторных пневмоний. Особенно важен опрос родителей и детей в отношении инфекции простого герпеса, имеющей отчетливые клинические проявления.

2. С целью диагностики характера иммунных расстройств у инфицированных МБТ и больных туберкулезом детей и подростков в протокол обследования необходимо включать иммунологическое исследование с определением концентрации цитокинов (ИНФ- γ и ИЛ-4), позволяющее уточнить функциональные особенности клеточного иммунитета.

3. Для оптимизации дифференциальной диагностики инфицирования МБТ комплекс лабораторных методов целесообразно дополнить определением ИЛ-1 β , показатель концентрации которого 1158,3 пг/мл и более является диагностическим.

4. Для повышения иммунной защиты дошкольников, инфицированных МБТ, и профилактики туберкулеза необходимо проводить иммунореабилитационные мероприятия, направленные на купирование инфекционного синдрома: 10-дневный курс виферона по 150 тыс. ЕД (1 свеча) 2 раза в день, в сочетании с всесезонным иммуномодулятором-адаптогеном – экстрактом элеутерококка по 1 капле на год жизни 1 раз в день утром в течение 1 месяца и дуовитом по 1 драже 1 раз в день после еды в течение одного месяца; лицевой точечный массаж, санацию хронических очагов инфекции, с применением медико-педагогических методик: гибкий режим дня с учетом особенностей биоритма, методы правильной организации сна (своевременное проветривание спального помещения, использование фоновой музыки, проведение «просыпательной» гимнастики), рационального питания, а также индивидуального адекватного двигательного режима, физического воспитания и закаливания.

5. У детей с гиперергической реакцией на туберкулин и наличием факторов высокой степени риска по заболеванию туберкулезом для иммунореабилитации в условиях специализированного санатория и снижения высокой чувствительности к туберкулину необходимо применять электрофорез туберкулина.

6. Показаниями для лимфотропного введения изониазида является деструкция легочной ткани, бактериовыделение с лекарственной устойчивостью МБТ.

7. Показаниями для лимфотропного введения иммуномодулятора ронколейкин в комплексную терапию туберкулеза детей и подростков в условиях специализированного стационара являются: наличие деструкции и бактериовыделения, в том числе с лекарственной устойчивостью МБТ; снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов в периферической крови, дисбаланс нейтрофильно-макрофагального звена иммунитета.

8. Включение в комплексную терапию туберкулеза детей и подростков ультрафиолетового облучения аутокрови в условиях специализированного стационара показано при бактериовыделении, интоксикации и плохой переносимости противотуберкулезных препаратов.

9. Для выявления факторов риска осложнений вакцинации БЦЖ у новорожденных с нарушением противоинфекционной защиты необходимо обращать внимание на следующие моменты: рождение от матерей с выраженным инфекционным анамнезом (предшествующие выкидыши, хронические урогенитальные инфекции, ОРИ и рецидивы ВПГИ во время беременности, маркеры TORCH-комплекса); с угрозой прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточностью, длительным безводным периодом, зелеными околоплодными водами, патологией плаценты; аномалией массы при рождении, TORCH-синдром. Детям с СНПЗ следует применять индивидуальные схемы вакцинации, предпочтительно БЦЖ-М.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Степанов С.А., **Шурыгин А.А.** Состояние и перспективы развития фтизиопульмонологии на современном этапе // Науч.-практ. конф. молодых ученых ПГМА. – Пермь, 1996. – С. 2.

2. Степанов С.А., **Шурыгин А.А.** Пеленева И.М., Барламов О.П. Определение изониазида в конденсате выдыхаемого воздуха у больных туберкулезом легких // Науч.-практ. конф. молодых ученых ПГМА. – Пермь, 1996. – С. 23.

3. Светлаков Б.И., **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Леухина Н.Я. Оптимизация специфической профилактики туберкулеза у детей в

Пермской области // Материалы науч.-практ. конф. Западно-Уральского региона. – Пермь, 2000. – С. 78–79.

4. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Светлаков Б.И., Леухина Н.Я., Степанов С.А. Частота и характер осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ // Материалы науч.-практ. конф. Западно-Уральского региона. – Пермь, 2000. – С. 79–81.

5. **Шурыгин А.А.**, Степанов С.А., Бурухина Л.В., Вайс А.М. Особенности клинической картины поствакцинальных туберкулезных лимфаденитов // Материалы науч.-практ. конф. Западно-Уральского региона. – Пермь, 2000. – С. 81–82.

6. **Шурыгин А.А.** Хачапуридзе Д.Р., Быкова А.А. Состояние уровня иммунной защиты при первичном туберкулезе у детей // International journal of immunorehabilitation. – 2001. – Vol. 3. – №3. – P. 3.

7. Хачапуридзе Д.Р., **Шурыгин А.А.** Состояние иммунной защиты у инфицированных и больных туберкулезом детей // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2001. – №9. – С. 10–14.

8. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Перминова И.В., Ждакаев М.С., Пеленева И.М. Определение МДА в крови и лаважной жидкости больных туберкулезом легких // Теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии инфекционных болезней: материалы межрегиональной конф., посвященной 60-летию кафедры эпидемиологии ПГМА. – Пермь, 2001. – С. 87.

9. Бурухина Л.В., Пеленева И.М., Перминова И.В., Ждакаев М.С., **Шурыгин А.А.** Оценка информативности определения малонового диальдегида в крови и бронхоальвеолярной жидкости в диагностике активности процесса у больных туберкулезом легких // Теоретические и прикладные проблемы эпидемиологии инфекционных и паразитарных болезней: материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры эпидемиологии ПГМА. – Пермь, 2001. – С. 113–117.

10. Бурухина Л.В., Светлаков Б.И., **Шурыгин А.А.**, Сократова Н.В., Быкова А.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Пермском регионе // Теоретические и прикладные проблемы эпидемиологии инфекционных и паразитарных болезней: материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвященной 60-летию кафедры эпидемиологии ПГМА. – Пермь, 2001. – С. 92–96.

11. Хачапуридзе Д.Р., Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Антонушкина Л.А., Быкова А.А. Диагностическая значимость интерлейкина 1-β в определении активности туберкулеза у детей // Материалы научной сессии ПГМА. – Пермь, 2002. – С. 70–71.

12. Бурухина Л.В., Светлаков Б.И., Сократова Н.В., **Шурыгин А.А.**, Быкова А.А., Ершова О.П. Анализ заболеваемости и болезненности при туберкулезе в Пермской области // Материалы научной сессии ПГМА. – Пермь, 2002. – С. 66–67.

13. Бурухина Л.В., Корюкина И.П., Хачапуридзе Д.Р., **Шурыгин А.А.**, Рейхардт В.В., Сократова Н.В., Ершова О.П., Быкова А.А., Бронников В.И. Динамика основных эпидемиологических характеристик туберкулеза в Пермской области // Здоровье и образование ребенка: материалы 1-й Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. – Ч. I. – С. 52–55.

14. Пеленева И.М., Гаряева Н.А., Бурухина Л.В., Завгородний И.Г., **Шурыгин А.А.**, Горовиц Г.А., Мирошникова И.П., Барламов О.П. Оптимизация непрямого эндолимфатического введения изониазида при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №11. – С. 24–26.

15. **Шурыгин А.А.**, Токаева Т.Э., Архипова Т.А., Груздева О.Г. Проблема разработки физиолого-гигиенических условий к технологиям образования и воспитания тубинфицированных детей // Материалы VII Съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 174.

16. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Антонушкина Л.А., Леукина Н.Я. Структура и причины поствакцинальных осложнений БЦЖ // Материалы VII Съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 174.

17. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А., Черных Е.Е. Характер клинико-рентгенологических симптомов при туберкулезе у подростков Пермского региона // Актуальные вопросы мониторинга эпидситуации и деятельности противотуберкулезной службы: материалы науч.-практ. конф. Уральского НИИ Фтизиопульмонологии. – Екатеринбург, 2004. – С. 102–103.

18. Архипова Т.А., Груздева О.Г., Токаева Т.Э., **Шурыгин А.А.** Условия профилактики утомляемости тубинфицированных детей в дошкольном учреждении // Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы: материалы международной науч.-практ. конф. – Пермь, 2004. – С. 6–8.

19. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А., Антонушкина Л.А. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у детей // Здоровье и образование ребенка: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2004. – С. 23–26.

20. **Шурыгин А.А.**, Чистых Ю.А., Бурухина Л.В., Евдокимова И.А., Антонушкина Л.А. Роль санаторного лечения в реабилитации больных и инфицированных туберкулезом детей и подростков // Современные проблемы борьбы с туберкулезом: материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2004. – С. 210–215.

21. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Перова Л.Г., Горовиц Г.А., Бармина Н.А. Современные тенденции заболеваемости и инфицированности туберкулезом детей и подростков в Пермском регионе // Современные проблемы борьбы с туберкулезом: материалы межрегио-

нальной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2004. – С. 215–222.

22. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Бармина Н.А. Ронколейкин и его применение во фтизиатрии // Современные проблемы борьбы с туберкулезом: Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2004. – С. 223–238.

23. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Бармина Н.А., Антонушкина Л.А. Применение ронколейкина в комплексной терапии туберкулеза у детей и подростков // Актуальные проблемы охраны материнства и детства: сб. материалов международной Российско-Американской научно-практической конференции. – Тула, 2004. – С. 217–218.

24. Архипова Т.А., Груздева О.Г., Токаева Т.Э., **Шурыгин А.А.** Проблема развития тубинфицированного ребенка как субъекта физкультурно-оздоровительной деятельности // Здоровье и образование. Здоровьесберегающие технологии в медицине, образовании, бизнесе: материалы международной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2004. – С. 27–29.

25. Архипова Т.А., Груздева О.Г., Токаева Т.Э., **Шурыгин А.А.** Проблема психолого-педагогического изучения и коррекции поведения инфицированных микобактериями туберкулеза детей с признаками синдрома дефицита внимания и гиперреактивностью // Здоровье и образование. Проблемы сохранения здоровья в образовательном процессе: материалы международной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2005. – С. 8–18.

26. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А. Состояние иммунной защиты при современном туберкулезе легких у детей и подростков // Иммунология вчера, сегодня, завтра: материалы науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2005. – С. 105–111.

27. **Шурыгин А.А.** Характер осложнений вакцинации БЦЖ у детей и подростков в Пермской области // Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы: материалы международной науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2005. – С. 213–220.

28. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Мохнаткина М.В., Горовиц Г.А., Бармина Н.А., Антонушкина Л.А., Вяткина Ю.В. Посвакцинальные осложнения при иммунизации детей БЦЖ-вакциной // Современная вакцинопрофилактика: проблемы и перспективы развития: материалы республиканской науч.-практ. конф. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА Росздрава, 2005. – С. 153–158.

29. Троцюк О.Г., Архипова Т.А., Груздева О.Г., **Шурыгин А.А.** Успешная адаптация инфицированных микобактериями туберкулеза детей младшего дошкольного возраста как одно из условий профилактики туберкулеза // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики,

клиники и лечения туберкулеза в приволжском федеральном округе: сб. науч. трудов / под общ. ред. П.В. Глыбочко, Т.И. Морозовой. – Саратов, 2005. – С. 35–38.

30. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей и подростков // Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза в приволжском федеральном округе: сб. научных трудов. – Саратов, 2005. – С. 51–54.

31. Пеленева И.М., Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Степанов С.А. Эффективность лимфотропной химиотерапии при лекарственной устойчивости МБТ // Здоровье и образование в XXI веке: сб. материалов 6-й междунар. науч.-практ. конф. – М.: Изд. РУДН, 2005. – С. 375.

32. Бурухина Л.В., Пеленева И.М., **Шурыгин А.А.**, Ширинкина А.Е., Ждакаев М.С., Чеклецова Л.И. Научное обоснование и разработка методов оптимизации диагностики и лечения туберкулеза у детей, подростков и взрослых // Сборник отчетов по региональным грантам РГНФ. Аннотационные отчеты за 2005 г. Грант - 04-06-82613а/У. – Пермь, 2006. – С. 103–110.

33. **Шурыгин А.А.**, Смирнова Н.Н., Дьяконова М.В. Психосоматическое состояние пациентов, находящихся на лечении в противотуберкулёзных учреждениях // Материалы Юбилейной Межрегиональной науч. студенческой конф., посвященной 75-летию Пермской государственной мед. Академии и 90-летию высшего медицинского образования на Западном Урале. – Пермь; Ижевск, 2006. – С. 39–41.

34. Пеленева И.М., Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Сократова Н.В., Новикова Е.Г., Чайковская Н.П., Санзяпова Г.М. Особенности туберкулеза периферических лимфатических узлов в Пермском крае в 2002-2005 годах // Актуальные вопросы выявления диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2006. – С. 114–116.

35. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Горовиц Г.А., Антонюшкина Л.А., Новикова Е.Г., Пеленева И.М. Особенности течения костных туберкулезных поражений у детей и подростков по материалам областного клинического диспансера «Фтизиопульмонология» // Актуальные вопросы выявления диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. – СПб, 2006. – С. 124–126.

36. **Шурыгин А.А.**, Щербакова Л.И., Скорюпина М.А., Кочурова Н.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей в детском дошкольном учреждении для инфицированных микобактериями туберкулеза // Здоровье ребенка, здоровье нации: сб. научных работ научно-практической конференции. – Киров, 2006. – С. 229–230.

37. **Шурыгин А.А.**, Рейхардт В.В., Новикова Е.Г., Мохнаткина М.В., Горовиц Г.А. Сравнительный анализ осложнений после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: V Конгресс детских инфекционистов России. – М, 2006. – С. 199.

38. **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А. Оптимизация комплексной терапии туберкулеза легких у детей и подростков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – №3. – 1(14). – С. 294–296.

39. **Шурыгин А.А.** Эффективность непрямого лимфотропного введения ронколейкина в комплексной терапии больных туберкулезом детей и подростков // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – №8. – С. 248–250.

40. **Шурыгин А.А.**, Пеленёва И.М., Бурухина Л.В., Кузнецов П.В., Бармина Н.А., Цгоева Е.А. Эффективность лимфотропного применения ронколейкина при лекарственно устойчивых формах туберкулеза // Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях. – Екатеринбург, 2008. – С. 138–140.

41. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Бармина Н.А. Влияние ронколейкина на функциональную активность нейтрофилов при туберкулезе легких у подростков // Человек и лекарство: XIV Рос. нац. конгр. – М., 2007. – С. 600–601.

42. **Шурыгин А.А.**, Звездин В.Н., Суркова Н.С. Состояние здоровья детей обычного детского дошкольного учреждения // III Пичугинские чтения. Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии: материалы Рос. конф. с международным участием. – Пермь, 2007. – Т. 2. – С. 334–337.

43. **Шурыгин А.А.** Проблема риска развития поствакцинальных осложнений на вакцину БЦЖ у новорожденных // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – №1(17). – С. 509–510.

44. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Чистых Ю.А., Милашина Е.Н., Варанкина А.А. Социальный портрет больного туберкулезом в педиатрии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007. – №1(17). – С. 510.

45. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Ширинкина А.Е., Милашина Е.Н., Ждакаев М.С. Непрямое эндолимфатическое введение изониазида при туберкулезе легких // Туберкулез в России: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 430.

46. **Шурыгин А.А.** Факторы риска развития осложнений после вакцинации БЦЖ у детей // Пермский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 109–115.

47. **Шурыгин А.А.**, Корюкина И.П., Бурухина Л.В., Архипова Т.А., Цап В.Ю., Кочурова Н.В. Профилактика туберкулеза у детей в детских дошкольных учреждениях г. Перми // Здоровье и образование: материалы международной науч.-практ. конф. – Сицилия (Палермо), 2007. – С. 245–252.

48. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Бармина Н.А. Значение определения сывороточного IgE в оценке эффективности лечения инфилтративного туберкулеза легких у детей и подростков // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: VI Конгресс детских инфекционистов России. – М, 2007. – С. 192–193.

49. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Антонушкина Л.А., Милашина Е.Н. Случай врожденного туберкулеза легких. – Саратов, 2007.

50. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Ширинкина А.Е., Горовиц Г.А. Психосоциальный статус больных находяющихся на лечении в противотуберкулезном стационаре // Материалы научной сессии ГОУ ВПО ПГМА им.ак. Е.А.Вагнера Росздрава. – Пермь, 2008. – С. 208–212.

51. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Пеленёва И.М., Чистых Ю.А., Вяткина Ю.В., Антонушкина Л.А., Бармина Н.А. Разработка и внедрение инновационных здоровьесберегающих технологий диагностики и лечения туберкулеза легких у детей и подростков // Сборник отчетов по региональным грантам РГНФ. Результаты научных исследований, полученные за 2007 год. Аннотационные отчеты за 2007г. Грант №07-06-82606 а/У. – Пермь, 2008. – С. 141–146.

52. **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А., Бурухина Л.В. Лимфотропное применение ронколейкина при лекарственно-устойчивом инфилтративном туберкулезе у подростков // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – №3. – С. 50–51.

53. **Шурыгин А.А.**, Корюкина И.П., Бурухина Л.В., Львова И.И. Состояние иммунитета у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты инфицированных микобактериями туберкулеза // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89. – №5. – С. 617–621.

54. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Львова И.И., Черных Е.Е., Шабалина Ю.А. Оппортунистические инфекции при туберкулезе легких у подростков // Детские инфекции. – 2008. – С. 172.

55. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Чистых Ю.А., Серебряков Л.В., Милашина Е.Н. Метод специфической десенсибилизации инфицированных микобактериями туберкулеза детей посредством электрофореза туберкулина // Вестник РУДН. – 2008. – №7. – С. 775–776.

56. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Ширинкина А.Е., Ждакаев М.С. Роль определения коэффициента аденозиндезаминазы в этиологической диагностике плевритов // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2008. – Т. XV. – №4. – С. 60–62.

57. **Шурыгин А.А.**, Л.В. Бурухина, Н.А. Бармина Иммунокоррекция ронколейкином нарушений клеточного звена иммунной защиты при инфильтративном туберкулезе у детей и подростков // Здоровье и образование в XXI веке: 9-й Международный конгр. – М., 2008. – С. 440.

58. **Шурыгин А.А.** Генерализованная БЦЖ-инфекция на фоне вторичной иммунной недостаточности // Вестник РУДН. – 2008. – №7. – С. 503–507.

59. **Шурыгин А.А.** Влияние электрофореза туберкулина на специфическую гиперчувствительность у детей старшего возраста, инфицированных микобактериями туберкулеза // Пермский медицинский журнал. – 2009. – №5 (25). – С. 36–41.

60. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Корюкина И.П., Ширинкина А.Е., Бармина Н.А., Хусейн А.Р., Порядина Т.А. Случай внелегочного полиорганного туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №3. – С. 61–63.

61. **Шурыгин А.А.**, Моисеева О.В. Значимость концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови в определении инфицирования микобактериями туберкулеза // Пермский медицинский журнал. – 2009. – №1(26). – С. 58–63.

62. **Шурыгин А.А.**, Куклина О.А., Матасова Е.В., Кутявина И.А., Лыткина К.Ю., Шабалина Ю.А. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей дошкольного возраста // Здоровье финно-угорской молодежи. Роль семьи в формировании здоровья. – Ижевск: ГОУ ВПО ИГМА, 2009. – С. 143–144.

63. Бармина Н. А., Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Арчакова Л.И. Роль ронколейкина в повышении эффективности комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких у подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №5. – С. 27–31.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Черкасов В.А., **Шурыгин А.А.**, Степанов С.А. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких. Патент на изобретение №2143223 по заявке №98110983 поступившей 08.06.98. зарегистрировано 27.12.99. г. Москва.

2. Бурухина Л.В., Корюкина И.П., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А., Рейхардт В.В. Способ коррекции иммунной недостаточности у больных туберкулезом легких. Патент на изобретение №2254872 по заявке №2004102542 поступившей 28.01.04. зарегистрировано в Госуд. реестре изобр. РФ 27.06.05. г. Москва.

3. Бурухина Л.В., Перминова И.В., Ждакаев М.С., **Шурыгин А.А.** Способ прогнозирования течения туберкулеза легких. Патент

на изобретение №2319961 приоритетная справка 11.10.06 вход 039273
рег. №2006136046/15.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ

1. Бурухина Л.В., **Шурыгин А.А.**, Бармина Н.А. Способ коррекции иммунной недостаточности у больных туберкулезом легких детей и подростков. Зарегистрирован ФГУП «ВНИЦ» 12 февраля 2004г. №73200400042.

2. **Шурыгин А.А.**, Бурухина Л.В., Бармина Н.А. Способ оптимизации консервативной иммунокорректирующей терапии с применением ронколейкина и ультрафиолетового облучения аутокрови при туберкулезе у детей и подростков. Зарегистрирован ФГУП «ВНИЦ» 20 ноября 2007г. №73200700095.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИН	- вторичная иммунная недостаточность
ВПГ	- вирус простого герпеса
ДОУ	- детское образовательное учреждение, детское дошкольное учреждение
ДУ	- диспансерный учет
ИМБТ	- инфицирование МБТ
ИЛ	- интерлейкин
ИФН-γ	- интерферон-гамма
КПКД	- краевой противотуберкулезный клинический диспансер
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛУ	- лекарственная устойчивость
МБТ	- микобактерии туберкулёза
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
Н	- изониазид
НМБТ	- неинфицированный МБТ
НСТ	- нитросиний тетразолий
ПКДКБ	- Пермская краевая детская клиническая больница
РОК	- розеткообразующие клетки
СНПЗ	- синдром нарушения противоинфекционной защиты
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
гИЛ-2	- рекомбинантный интерлейкин-2
УФОАК	- ультрафиолетовое облучение аутокрови
ЦМВИ	- цитомегаловирусная инфекция
ЭФТ	- электрофорез туберкулина

**Шурыгин
Александр Анатольевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

14.00.26 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 9.06.2009
Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 2,93
Тираж 100 экз. Заказ № .

Отпечатано