

ШЕПЕЛЕВА ЮЛИЯ АРКАДЬЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
НАРУШЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ
У ПОДРОСТКОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

14.01.08 – педиатрия

14.01.16 -фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Львова Ирина Иосифовна

доктор медицинских наук, доцент

Шурыгин Александр Анатольевич

Официальные оппоненты:

профессор кафедры адаптивной и лечебной физической культуры

ФГБОУ ВПО ПГГПУ (г. Пермь),

доктор медицинских наук

Акатова Алевтина Анатольевна

профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург),

главный научный сотрудник ФГБУ «УНИИФ»,

доктор медицинских наук

Чугаев Юрий Петрович

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02, созданного на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России по адресу (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах: www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук,

профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время, по данным Научного центра здоровья детей РАМН, не более 15% детского населения можно признать здоровыми, во всех возрастных группах отмечается рост хронической патологии (Онищенко Г.Г., 2009; Баранов А.А, Кучма В.Р.; Намазова-Баранова Л.С., 2011, 2014). 53% от общего числа всей популяции в Российской Федерации составляют подростки. Это пятый «критический» период развития иммунобиологической реактивности детей (Минаева Н.В. 2014). По рекомендациям ВОЗ, подростковый возраст определяется как период завершения полового развития, связанный с гормональной перестройкой и нервно-психическим дисбалансом, которые создают условия для формирования иммунопатологических синдромов: в 80-90% случаев - нарушения противоинфекционной защиты (или инфекционного), а также аллергического, аутоиммунного, пролиферативного (Тузанкина И.А., 2000, 2010).

Актуальность исследования, направленного на совершенствование диагностики и терапии нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, базируется на трех основных проблемах: во-первых, при ухудшении противоинфекционной защиты заболеваемость подростков туберкулезом за период с 2002 по 2013гг. не уменьшилась (32,3 на 100 тыс. подросткового населения) и ее показатель - в 2 раза выше, чем у детей (Аксенова В.А. с соавт. 2014). Ежегодно в России инфицируются МБТ 280-290 тыс. детей и подростков (Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Севостьянова Т.А., 2011).

Во-вторых, по определению Е.А Кузнецова, 2008, туберкулез у подростков относится к мультифакторным заболеваниям, что определяет особенности его течения и более тяжелые первичные и вторичные формы, чем у детей: диссеминированная, осложненный ТВГЛУ и преобладание распространенной инфильтративной формы туберкулеза над очаговой. Кроме того, увеличивается резервуар лекарственно устойчивой туберкулезной инфекции и регистрируется значительное учащение случаев заболевания подростков из контакта с лекарственно устойчивым туберкулезом (Гурьева О.И. с соавт. 2013; Шилова М.В., 2013). Это приводит к толерантности терапии и смерти подростков от лекарственно-резистентного туберкулеза.

К коморбидности при синдроме нарушения противоинфекционной защиты приводит и широкое распространение активации оппортунистических инфекций, особенно, герпесвирусной группы. Установлено, что они увеличивают риск инфицирования МБТ (М.В. Галилей с соавт. 2011). Самой клинически очерченной является рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (Алимбарова

Л.М. с соавт. 2010; Каражас Н.В. с соавт. 2012). Показатель серопозитивности подростков к ВПГ составил в Пермском крае 80,6% при распространенности рецидивирующих форм в 46,5% случаев, что рассматривается как региональный маркер распространенности нарушения противоинфекционной защиты и экологического неблагополучия (И.И. Львова, И.П. Корюкина с соавт. 2009). А.В. Дерюшевой, 2008, установлено, что подростков с рецидивирующей ВПГИ в 2 раза больше, чем младших школьников.

В-третьих, доказано, что у большинства подростков туберкулез протекает на фоне вторичной иммунной недостаточности (Фирсова В.А., 2011; Тюлькова Т.Е., 2011), в т.ч., связанной с дисфункцией интерферогенеза (В.И. Литвинов, 2011), которая в начале заболевания является одним из триггеров его развития, а затем следствием болезни. Кроме того, сама комплексная химиотерапия туберкулеза, убивающая или подавляющая функциональную активность возбудителя, оказывает выраженное дополнительное иммуносупрессивное действие с неизбежным побочным действием химиопрепаратов.

Таким образом, на фоне относительной стабилизации ситуации по туберкулезу среди взрослого населения России для подростков характерны негативные клинико-эпидемиологические особенности, связанные с возрастными особенностями и недостаточной результативностью противотуберкулезных мероприятий. Увеличивающийся резервуар туберкулезной инфекции в подростковой среде и тенденция к росту нарушения противоинфекционной защиты повышают риск инфицирования микобактериями туберкулеза и развития тяжелых форм заболевания.

Основным направлением профилактических мероприятий должна быть своевременная диагностика инфицирования и болезни с помощью комплекса современных методов, а также раннее выявление нарушения противоинфекционной защиты в целях предотвращения туберкулеза, формирования тяжелых форм, толерантных к лечению, а также восстановления и сохранения здоровья подростка в целом.

Следовательно, совершенствование диагностики нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом, является актуальным, а внедрение во фтизиатрическую практику иммунотерапии, проводимой одновременно с этиотропной химиотерапией, необходимым.

Цель работы - улучшить диагностику и терапию нарушения противоинфекционной защиты у подростков, инфицированных и больных туберкулезом.

Задачи исследования

1. Изучить состояние противоинфекционной защиты у подростков с низким, с высоким риском реализации заболевания туберкулезом и при заболевании туберкулезом.
2. Изучить современные клинико-лабораторные особенности туберкулеза легких у

подростков и их психосоциальный портрет.

3. Оценить эффективность и безопасность применения препарата интерферон альфа-2b для лечения нарушения противoinфекционной защиты в комплексной стандартной химиотерапии туберкулеза у подростков.

Научная новизна и теоретическая значимость

Получены новые данные о характере, маркерах и показателях нарушения противoinфекционной защиты у подростков из групп риска заболевания туберкулезом и при туберкулезе легких.

Впервые установлено совпадение наиболее частого возраста первичного инфицирования МБТ детей и подростков, с периодом стабильно высокого уровня нарушения противoinфекционной защиты и увеличения числа хронических заболеваний, как доказательство риска туберкулезной инфекции при нарушении противoinфекционной защиты.

Впервые дана характеристика смешанной герпесвирусной инфекции при туберкулезе легких у подростков, а именно: частота встречаемости и клинико-лабораторные проявления на фоне синдрома нарушения противoinфекционной защиты.

Научно доказана обоснованность, эффективность и безопасность применения интерферона альфа-2bv комплексной химиотерапии туберкулеза легких у подростков при сочетании с герпесвирусными инфекциями.

Теоретическая значимость исследования заключается в установленной характеристике нарушения противoinфекционной защиты у подростков из групп риска и при туберкулезе легких, а именно: значительная частота сочетанных клинических маркеров определяет высокий уровень СНПЗ, при котором рецидивирующая ВПГИ, и ее серологическая активация происходят одновременно с ЦМВИ, на фоне лимфоцитопении и дисфункции интерфероногенеза. При этом вероятность положительной динамики, рецидивирующей ВПГИ увеличивается в 7,5 раз на фоне иммунотерапии, нормализующей интерфероногенез и количество лимфоцитов периферической крови.

Практическая значимость

Внедрение в педиатрическую практику и в работу фтизиопульмонологического стационара анкетирования и серологического обследования на герпесвирусные инфекции (ВПГИ и ЦМВИ) подростков из групп риска и с туберкулезом легких будет способствовать повышению качества диагностики нарушения иммунной защиты и оптимизации комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Проведение педиатром аналитической комплексной оценки здоровья ребенка в динамике будет способствовать своевременной диагностике и лечению инфекционных

болезней, формирующих высокий показатель СНПЗ в подростковом возрасте и увеличивающих риск инфицирования МБТ.

Внедрение эффективной и безопасной иммунотерапии интерфероном альфа-2b в комплексное лечение больных туберкулезом легких позволит профилактировать рецидивирование герпесвирусных инфекций и улучшить результаты специфической комплексной химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. У подростков из групп низкого, высокого риска и при туберкулезе легких имеет место высокая частота и сочетаемость маркеров синдрома нарушения противoinфекционной защиты с наиболее негативными показателями при туберкулезной инфекции. Наибольшая частота первичного инфицирования МБТ детей и подростков совпадает с периодом стабильно высокого уровня нарушения противoinфекционной защиты. Анкетирование подростков и анализ здоровья в динамике – методы совершенствования диагностики нарушения противoinфекционной защиты.
2. Современные особенности туберкулеза легких у подростков -преимущественно инфильтративный характер поражения с односторонней локализацией и коморбидность: полиорганные соматические заболевания, хроническая рецидивирующая ВПГИ, серологическая активация ВПГИ и ЦМВИ.
3. Включение препарата интерферон альфа-2b для лечения нарушения противoinфекционной защиты в комплексную химиотерапию туберкулеза легких у подростков является научно обоснованным, эффективным, безопасным и удобным для применения.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на VII, VIII, IX конгрессах детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 2008, 2009, 2010); 82-й итоговой студенческой научной конференции (Пермь, 2009); X, XI международных конгрессах «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине» (Москва, 2009, 2010); II международной молодежной ассамблее молодых ученых (Чебоксары, 2011). Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ФДПО, госпитальной педиатрии, детских болезней лечебного факультета, детских инфекционных болезней и фтизиопульмонологии (протокол № 18 от 02.06.2015).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в работу терапевтических отделений ГБУЗ ПК «ПКД Фтизиопульмонология» г. Перми, а также в учебный процесс кафедр фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена на 156 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, состоящего из 179 источников литературы, в том числе отечественных и 50 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 29 таблицами и 3 клиническими примерами.

Связь работы с научными программами

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, номер государственной регистрации – 01200709668 на кафедрах фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А.Вагнера Министерства здравоохранения России.

Личный вклад автора

При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составила 80%. Клиническое обследование подростков в динамике; анализ параклинических результатов обследования; проведение анкетирования; беседы с подростками и их родителями; разработка схемы иммунотерапии; назначение иммунотерапии и контроль за фактическим выполнением; оценка эффективности иммунотерапии в комплексном стационарном лечении; анализ фактического материала; данных официальной статистики по ПК и РФ, и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

Материалы и методы исследования

Исследование, выполнено в 2010-2013 гг. на базе кафедр фтизиопульмонологии и детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ. В работе использованы клинический, лабораторный, социологический и статистический методы исследования. Дизайн исследования представлен на рис.1.



Рис.1. Дизайн исследования.

В целях решения первой задачи исследования проведено наблюдательное описательно-аналитическое ретроспективное сравнительное исследование на 3 группах, сопоставимых по возрасту и полу. 134 старшим школьникам (объект 1, сплошной отбор) проведено анонимное анкетирование по специально разработанному вопроснику в отношении характера и частоты клинических маркеров нарушения противоинфекционной защиты. У 25 школьников (объект 2, сплошной отбор), вакцинированных БЦЖ в роддоме, с VI группой диспансерного учета фтизиатра, проведен ретроспективный углубленный анализ первичной медицинской документации с комплексной оценкой здоровья с рождения до 13 лет. 62 подросткам при госпитализации в ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» в 2011, 2012 гг. по поводу впервые выявленного туберкулеза легких проведен опрос-анкетирование (рис.1).

Решение второй задачи исследования проведено с помощью анализа первичной медицинской документации, клинико-лабораторного обследования 62 подростков, госпитализированных в ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» (объект 3) (рис.1). Психосоциальный портрет больного подростка составлен на основании дополнительного анкетирования по опроснику CES-D и анкете для определения социального статуса. Критерии включения: возраст 14-17 лет; верифицированный туберкулез легких; отсутствие в течение последних 3 месяцев терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b или индукторами эндогенных интерферонов; информированное согласие родителей пациента или пациента на участие в исследовании; отсутствие ВИЧ-инфекции.

Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию в соответствии с существующими стандартами (приказ № 109) с последующей коррекцией, в зависимости от результатов определения лекарственной чувствительности МБТ. Туберкулинодиагностика - внутрикожная проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с препаратом «Диаскинтест» проводились в соответствии с приказом № 109 от 21.03.2003г. (Приложение к приказу Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855).

Рентгено-томографическое обследование органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях проводилось каждые два месяца стационарного лечения; исследование функции внешнего дыхания (пневмотахография) на аппарате «Flowscreen» (ErichJaeger); электрокардиография. В качестве дополнительных методов исследования применялись: фибробронхоскопия с оценкой состояния трахеобронхиального дерева по общепринятой методике и, по показаниям, бронхо-альвеолярной жидкости. УЗИ плевральной полости проводилось при наличии гидроторакса, а также УЗИ паренхиматозных органов.

Комплексное лабораторное обследование заключалось в проведении анализов в соответствии с МЭС по туберкулезу: ОАК, общий анализ мочи, биохимический анализ

крови (протеинограмма, мочевины, тимоловая проба, билирубин, АлАТ, АсАТ, уровень фибриногена, холестерина, сиаловых кислот, СРП, глюкозы, серомукоида) один раз в месяц; исследование мокроты трехкратно при поступлении, затем один раз в месяц, методами бактериоскопии при окраске мазка по Цилю-Нильсену, люминесцентной бактериоскопии и бактериологическим - посев материала на питательные среды с последующим определением чувствительности к различным антибактериальным препаратам. Абсолютные и относительные показатели лейкограммы сравнивались с «Основными показателями иммунограммы детей и взрослых Пермской области» под ред. Б. А. Бахметьева, С. В. Шершова, Н.Н. Кеворкова, г. Пермь, 2002, для выявления лиц со снижением абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов. В соответствии с показателями ОАК определялся лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

С целью определения состояния гуморального иммунитета к оппортунистическим герпесвирусным инфекциям было проведено 2 скрининговых серологических обследования (до лечения и через 1,5 месяца терапии) методом ИФА, по традиционной методике, с помощью тест систем Вектор-Бест (г. Новосибирск): IgG и ИА% IgG к ВПГ 1,2; IgG и ИА% IgG ЦМВ; IgG к VCA ВЭБ. Определение концентрации интерферонов: - альфа (ИФН- α), - гамма (ИФН- γ) и антител к ИФН- α проводилось в дублирующих пробах на иммуноферментном анализаторе ВП-800. Нормальные значения ИФН- α - 0-5 пг/мл, ИФН- γ - 0-10 пг/мл; антител к ИФН- α - 0-2,1 нг/мл. Все исследования проводились в сертифицированной лаборатории «Медлабэкспресс».

Специфический иммунный ответ на инфицирование ВПГ и ЦМВ оценивался на основании величины титров иммуноглобулинов класса G при приоритетном учете клинико-anamnestических данных. Определяли наличие или отсутствие инфекционного процесса, фазу активности. Титры антител 1:600 и выше расценивали как высокие и считали показателем активации инфекционного процесса и показанием для иммунотерапии (И.И. Львова, И.П. Корюкина, И.В. Фельдблюм, 2004. Способ оценки активности хронической рецидивирующей герпетической инфекции. Патент на изобретение № 2239840).

Обоснованием выбора препарата интерферон альфа-2b служили: универсальная противовирусная активность, включая ВПГИ, ЦМВИ, ОРВИ; доказанное иммуномодулирующее действие (особенно, интерфероно-заместительное и выработка эндогенного интерферона); косвенное антибактериальное и антиоксидантное действие; отсутствие антигенности, гепатотоксичности и других противопоказаний, а также отсутствие необходимости многократного введения; хорошая сочетаемость с

химиотерапевтическими средствами и антибиотиками; удобная форма выпуска в виде высокодозных суппозиториях (1 000 000 МЕ и 3000000МЕ) и экономическая доступность для массового применения препарата отечественного производства.

В целях решения третьей задачи проведено рандомизированное сравнительное исследование полученных результатов у 2 групп подростков из объекта 3. Рандомизация осуществлялась «методом конвертов 1 к 1». 5 человек, отказавшиеся от дополнительного лечения, были взяты в группу сравнения. Таким образом, основная группа (ОГ, 26 человек, объект 3А) получала интерферон альфа-2b одновременно с комплексной стандартной противотуберкулезной химиотерапией, а группа сравнения (ГС, 36 человек, объект 3Б) противотуберкулезную химиотерапию и обследование, аналогичное основной группе (рис.1). Критерий исключения для пациентов ОГ - наличие антител к ИФН-альфа, которые выявлены не были. Группы сопоставимы по клиническим диагнозам, исходным показателям ОАК, уровня IgG к ВПГ, ЦМВ, ВЭБ и интерфероновому статусу, а также по возрасту, полу, характеру и условиям проведения базисной химиотерапии туберкулеза.

Интерферон альфа-2b назначался на 1,5 месяца по убывающей схеме: ректально 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз.

Основным показателем эффективности лечения туберкулеза является достижение клинического излечения, однако совершенно очевидно, что этот показатель не может быть использован для оценки эффективности стационарного этапа. Оценка эффективности стационарного лечения туберкулеза проводилась по клинко-лабораторным и рентгено-томографическим критериям. Характер отдаленных результатов лечения подростков выяснялся через 2 года после окончания основного курса с помощью, разработанной «Анкеты сбора сведений о течении заболевания в отдаленной периоде». Гипотетически не предполагалось значимого влияния интерферонотерапии на течение туберкулеза легких в отношении закрытия полостей, уменьшения времени бактериовыделения, уменьшения времени госпитализации, сроков клинического излечения.

Основанием заключения об эффективности препарата интерферон альфа-2b в комплексной терапии туберкулеза была индивидуальная и обобщенная сравнительная оценка положительной динамики клинко-лабораторных данных.

Критерии безопасности: отсутствие непереносимости и усиления нежелательных эффектов противотуберкулезной химиотерапии.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSS for Windows 13,0 и Биостатистика для Windows. Вывод считался

статистически достоверным при $p \leq 0,05$. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена.

Для оценки меры ассоциации между терапевтическим воздействием на ВПГИ и клиническим течением заболевания (эффект есть/нет), рассчитывалась величина отношения шансов (odds ratio, OR), показывающая, во сколько раз вероятность положительного терапевтического эффекта в основной группе выше, чем в группе сравнения.

Результаты работы и их обсуждение

Результаты обсервационного описательно-аналитического ретроспективного сравнительного исследования здоровья подростков из групп риска и при туберкулезе легких позволили охарактеризовать состояние противоинфекционной защиты как неудовлетворительное с максимально негативными показателями при заболевании туберкулезом. В группах низкого и высокого риска у 88,1% - 88,0% подростков были 6-8 клинических маркеров СНПЗ, при туберкулезе легких - 9 в 100% случаев. Сочетание двух иммунопатологических синдромов (СНПЗ и аллергического) имело место у 41,9% больных туберкулезом против 27,1% в группе низкого риска ($p=0,04$).

Первые ранговые места среди клинических маркеров СНПЗ у подростков из групп риска (табл. 1) и при заболевании туберкулезом (табл. 2) заняли хронические заболевания ЛОР-органов (88,1%-61,3%) и рецидивирующая ВПГИ (67,2%-61,3%).

Таблица 1

Частота клинических маркеров СНПЗ подростков из группы низкого риска заболевания туберкулезом, по данным анкетирования

Клинические маркеры СНПЗ	Показатель (%) n=134	Ранг
Хроническая патология ЛОР-органов	88,1±2,8	1
Рецидивирующая инфекция ВПГ	67,2±4,1	2
С частыми рецидивами	51,5±4,3	
Кариес зубов	55,2±4,3	2
Хроническая патология органов ЖКТ	21,6±3,6	3
Частые повторные ОРВИ	12,7±2,9	4
Повторные пневмонии	12,7±2,9	4
Множественный кариес зубов	10,8±2,7	4

Частота встречаемости клинических маркеров СНПЗ у подростков, больных туберкулезом легких, по данным анкетирования (объект 3)

Клинические маркеры	Показатель (%) n=62	Ранг
Хроническая патология ЛОР-органов	61,3±6,8	1
Рецидивирующая инфекция ВПГ С частыми рецидивами	61,3±6,8 56,4±6,9	1
Частые повторные ОРИ	46,1±4,4	2
Хроническая патология органов ЖКТ	37,1±6,1	3
Повторные пневмонии	25,8±5,4	3
Кариес зубов	50±6,9	4
Множественный кариес	10,8±2,7	

Регистрации (по обращаемости) у подростков, инфицированных МБТ, состоящих на диспансерном учете фтизиатра (из группы высокого риска туберкулеза), в первичной медицинской документации не было, т.к. диагноз ВПГИ в этом возрасте требует прицельного активного выявления для клинической диагностики нарушения противоинфекционной защиты.

Показатель частых ОРВИ у больных туберкулезом легких (46,1%) в 3,6 раза превышал таковой у подростков из группы низкого риска (12,9%) ($p=0,0001$). Показатель регистрации в первичной документации подростков, инфицированных МБТ, составил только 4%. Учитывая известную низкую обращаемость в подростковом возрасте, такой показатель представляется недостоверным.

Частота повторных пневмоний выше при туберкулезе легких (25,8%) и у инфицированных МБТ (20%), против 12,7% у подростков с низким риском заболевания ($p=0,038$). В этих же группах достоверно выше показатели заболеваний органов ЖКТ – 37,1% и 32% против 21,6% ($p=0,035$). Показатели кариеса зубов, выявленные у половины респондентов и не пролеченного (множественного кариеса), не отличаются. В первичных медицинских документах такие данные отсутствуют. Противоположная ситуация складывается при анализе показателя частоты второго наиболее распространенного иммунопатологического синдрома - аллергического, который тщательно регистрируется в историях развития и достигает у подростков, инфицированных МБТ, уровня 64±9,6% против 27,1±3,9% ($p=0,0001$) в группе низкого риска и 41,9±6,1% при туберкулезе легких ($p=0,04$).

Исходя из ретроспективного углубленного анализа историй развития подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом с групповой оценкой здоровья в динамике с рождения можно утверждать: нарушение противoinфекционной защиты имело место с рождения и связано с широкой распространенностью факторов инфекционного риска перинатального периода без должных лечебно-профилактических мероприятий. СНПЗ у 72% детей в 3-7-летнем возрасте и в 88% в 13 лет определяет устойчиво высокий показатель (44%) хронической патологии (Ш ГЗ) в том же возрасте (табл. 3).

Таблица 3

Групповая оценка здоровья подростков из группы высокого риска заболевания туберкулезом в декретированные возрастные периоды

Группа здоровья	Декретированные возрастные периоды				
	При рождении	1 год	3 года	7 лет	13 лет
I	-	14%	12%	4%	-
II	84%	52%	68%	52%	56%
III	16%	34%	20%	44%	44%

Групповая оценка в декретированные возрастные сроки, на основании регистрации в историях развития, позволила доказать, что наибольшая частота инфицирования микобактериями туберкулеза совпадает с периодами ухудшения здоровья на фоне повышения уровня СНПЗ и угасания иммунитета после БЦЖ-вакцинации в возрасте $4,95 \pm 0,36$ лет (80%) и $10,9 \pm 1,03$ лет (20%) (рис. 2).

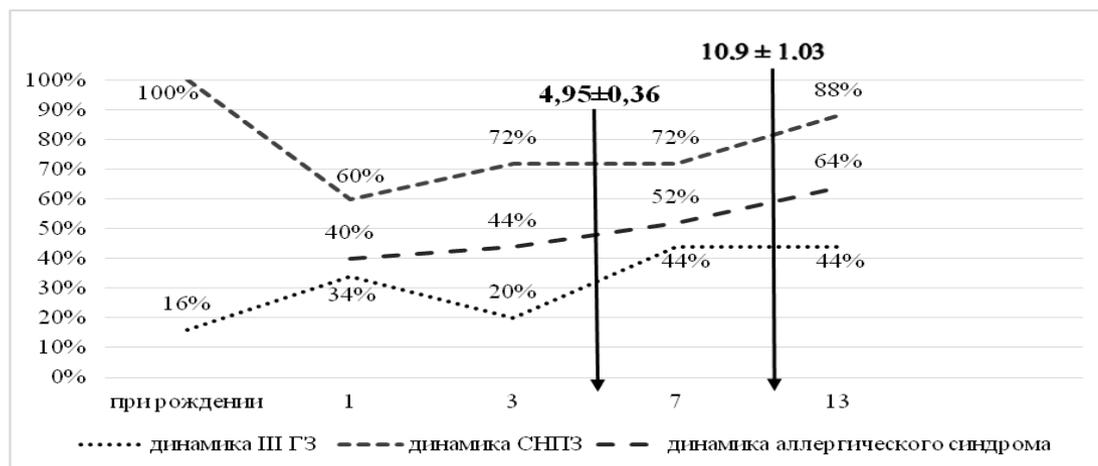


Рис. 2. Возраст риска инфицирования МБТ

Выявленные негативные параметры здоровья у подростков, ИМБТ, установленные на основании углубленного анализа первичной медицинской документации, - широкая распространенность хронической патологии и аллергического синдрома на фоне

нарушении противоинфекционной защиты, в целом, не противоречат данным, полученным социологическим методом анкетирования (рис. 3).

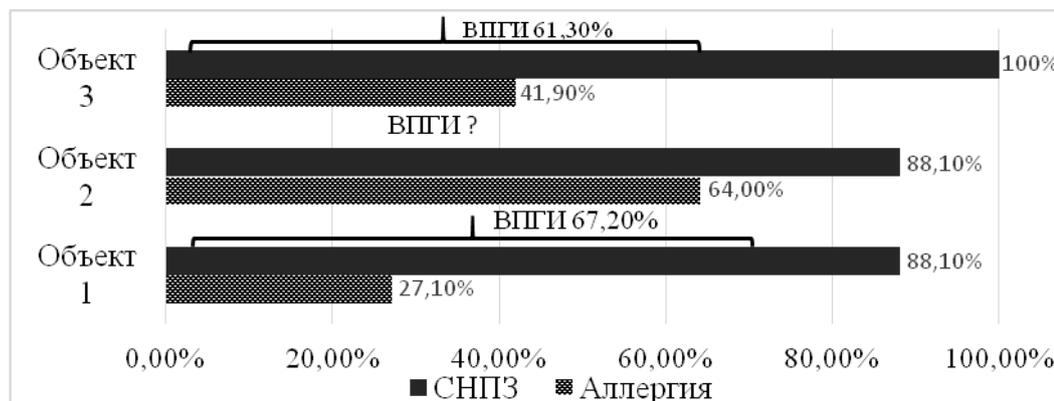


Рис.3. Показатели СНПЗ, включая ВПГИ, в сочетании с аллергическим синдромом у подростков из групп риска заболевания туберкулезом и больных туберкулезом легких

Следует обратить внимание на полное совпадение показателя СНПЗ у подростков (88,1% и 88%) в двух группах (низкого и высокого риска) при использовании разных методов исследования, несмотря на известные неточности каждого из них. Однако, есть преимущества и при анкетировании, например, если показатель регистрации аллергических болезней в первичной медицинской документации значительно превышает данные анкетирования, то результаты анкетирования в отношении ВПГИ и состояния зубов у подростков до сих пор остаются почти единственным источником информации. Показатель регистрации в историях развития ведущего клинического маркера СНПЗ хронической патологии ЛОР-органов - 44% в 14 лет совпал с аналогичными данными популяционных исследований в ПК- 59,5±2,3(%) (И.И. Львова, И.П. Корюкина с соавт. 2009).

Анализ первичной медицинской документации и клинико-лабораторного обследования 62 госпитализированных подростков с впервые установленным туберкулезом легких показал, что самая распространенная форма - инфильтративный туберкулез легких (85,5%) с односторонней локализацией с вовлечением в патологический процесс двух сегментов верхней доли (51,6%).

Единичные полости распада регистрируются в трети случаев, преимущественно, малых размеров при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у 83,3% больных. Наличие деструкции легочной ткани выявлено у 30,6% подростков.

Основным методом выявления, по-прежнему, являются профилактические осмотры (69,4%) с флюорографией (62,9%), туберкулинодиагностика составила только 6,5%(4/62) ($p < 0,05$).

Среди подростков, больных туберкулезом, легких чаще регистрируется нормергическая реакция на туберкулин (проба Манту) – 67,7% и одинаково часто гиперергическая реакция на пробу с препаратом «Диаскинтест» - 51,6%.

При обследовании по контакту с больным туберкулезом, чаще семейному, выявлено 19,4% подростков. Учитывая постепенное (56,5%) и бессимптомное (37,1%) начало туберкулезного процесса у подавляющего большинства подростков с отсутствием жалоб у трети пациентов, а у остальных с жалобами, имитирующими респираторную инфекцию (35,5%), первичная педиатрическая диагностика затруднительна (11,3%) и требует оценки всех факторов риска, особенно маркеров СНПЗ. Обращает на себя внимание отсутствие профилактического лечения по поводу контакта у половины пациентов.

Полученный с помощью социологических методов психосоциальный портрет подростка, больного туберкулезом легких, представляет следующее: психическая нестабильность и развитие депрессии при госпитализации - более трети случаев; у каждого второго - никотиновая зависимость; почти у половины пациентов фтизиатрического стационара - негативный социальный фон.

Установленные лабораторные особенности при туберкулезе легких у подростков: лимфоцитопения - 54,8% (при хронической патологии ЛОР-органов и ВПГИ - в 89,5% случаев); серологическая активация ВПГИ и ЦМВИ – 95,2% и 90,3%, соответственно; гипофункция интерферогенеза вплоть до отсутствия выработки: ИНФ-альфа (71% и 29%, соответственно), ИНФ-гамма (48,4% и 51,6%, соответственно), можно рассматривать как маркеры ВИН в составе СНПЗ. Признаки воспаления подтвердились диспротеинемией за счет увеличения глобулинов (83,9%), повышением С-реактивного протеина (30,6%), фибриногена(29,3%), ЛИИ и увеличением СОЭ в каждом четвертом случае.

Полученные данные ИФА в отношении герпесвирусных инфекций расширили представления о состоянии этих оппортунистических патогенов при туберкулезе легких и характере нарушения противoinфекционной защиты подростков: серопозитивность IgG к ВПГ - 91,9±3,7%, к ЦМВ 95,2±2,7%, к ВЭБ - 100%; высокие титры IgG (более 1:600) к ВПГ - 90,3±4,1%, к ЦМВ - 93,5±3,1% с высокими значениями ИА (более 60%) - свидетельство серологической активации при отсутствии в момент обследования клинических проявлений. IgG ВЭБ были низкими в 100% исследований - свидетельство анамнестического иммунитета. Доля высоких титров IgG анти-ВПГ и анти-ЦМВ у больных туберкулезом оказалась достоверно выше, чем у здоровых подростков того же возраста ($p < 0,05$), по результатам многоцентрового популяционного исследования в ПК: при серопозитивности к ВПГ 80,7% - с высокими титрами 34,3%; при серопозитивности к

ЦМВ 58,1% - с высокими титрами 6,5% (И.И. Львова, И.П. Корюкина с соавт. 2009). Было установлено, что у 38 подростков с клиническими проявлениями хронической ВПГИ (61,3%), из которых у 32 (51,6%) рецидивы были более 3 раз в год, IgG были в титрах более 1:1600. Это подтверждает данные А.В. Дерюшевой, 2008, о прямой сильной корреляционной связи ($r=0,93$, $p=0,05$) между высотой титров антител и частотой рецидивов: высокий уровень специфических антител против ВПГ в 2,7 раза чаще встречается в подростковом возрасте ($p=0,02$) и в 4,6 раза чаще у больных ($p=0,001$). Несмотря на установленное А.А. Шурыгиным, 2011, отсутствие достоверной зависимости уровня антителогенеза против ВПГ от формы и распространенности туберкулезного процесса, у большинства подростков с деструкцией легочной ткани (10/16) титры IgG к ВПГ были более 1:12800. Серонегативными к ВПГ (не инфицированными или не иммунокомпетентными) оставались только 8,1% (5/62) обследованных без клинических проявлений ВПГИ. Такой же низкой оказалась доля больных подростками, не инфицированных ЦМВ, - 4,8%, что значительно меньше показателя, полученного при проведении популяционных исследований в ПК - 41,9% ($p<0,05$) (рис.). Учитывая невозможность клинической диагностики ЦМВИ, протекающей под различными «масками», распространенность клинического рецидивирования требует дальнейшего специального исследования. Типичных проявлений ВЭБ-инфекции не наблюдалось.

Рандомизированное сравнительное исследование результатов лечения 2 групп госпитализированных подростков (26 человек, получавших интерферон альфа-2b одновременно с комплексной стандартной противотуберкулезной химиотерапией, и 36 человек из группы сравнения) показало: если через 1,5 месяца терапии лейкоцитоз нейтрального характера и абсолютный моноцитоз снизились в обеих группах одинаково в два раза вследствие адекватной противотуберкулезной химиотерапии, то доля больных с абсолютной лимфоцитопенией в ОГ уменьшилась с 57,7% до 23,1% (на 34,6%, $p=0,024$) против с 52,8% до 41,7% (на 11,2%, $p=0,474$) в ГС, что является показателем коррекции ВИН. К концу стационарного этапа терапии (через 6 месяцев) у пациентов основной группы оказалось относительного и среднего абсолютного числа лимфоцитов при достижении нормативного уровня всех индивидуальных абсолютных показателей, в то время как в группе сравнения лимфоцитопения сохранилась у 22,2% человек.

Полученная иммунокоррекция может быть объяснена стимулирующим влиянием интерферона альфа-2b на увеличение интерферона гамма, способствующего усилению роста и дифференцировки лимфоцитов и их субпопуляций. И действительно, в ОГ пациентов, через 1,5 месяца иммунотерапии произошло достоверное увеличение показателя ИФН- γ в 61,5% случаев (16/26) против 30,5% (11/36) в ГС ($p=0,031$).

Одновременно у тех же 61,5% лиц ОГ увеличилось количество ИНФ- α против 22,2% в ГС ($p=0,004$). При этом в ОГ снижение ИНФ- α носило единичный характер (15,4%), а в ГС на фоне противотуберкулезной химиотерапии - массовый: у 21 пациента из 36 (58,3%) ($p=0,002$) (рис. 5).

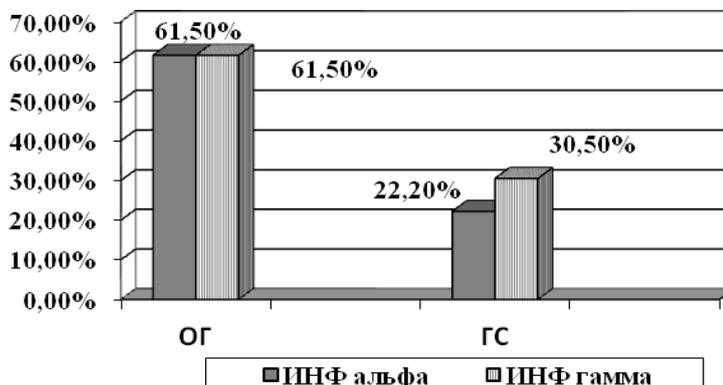


Рис. 5. Показатели увеличения уровня интерферонов после иммунотерапии

Анализ результатов II серологического скрининга через 1,5 месяца после комплексной терапии показал, что 4-х кратное снижение IgG к ВПГ произошло в 30,8% случаев (8/26) в ОГ, включая лиц с клиническими проявлениями рецидивов до лечения, против 8,3% в ГС (3/36) ($p=0,05$). Высокие показатели IgG в динамике без иммунотерапии в ГС подтверждают хронический характер инфекционного процесса.

Снижение высоких титров IgG к ЦМВ в 4 раза произошло у 61,5% пациентов ОГ против 30,6% ГС ($p=0,031$) также при высоких значениях ИА%. Достоверного снижения изначально низких значений IgG к VCA ВЭБ не получено, что можно объяснить анамнестическим иммунитетом в отличие от серологической активации ВПГИ и ЦМВИ, особенно с учетом рецидивов ВПГИ в недавнем анамнезе более, чем у половины подростков (56,5%).

Во время лечения в течение 1,5 месяцев в обеих группах рецидивов ВПГИ не наблюдалось. Через 1,5 месяца в ОГ у 1 из 15 и в ГС у 3 из 20 с хроническим рецидивирующим процессом, а затем в ГС у 4 подростков в течение дальнейших 5 месяцев наблюдения имели место рецидивы ВПГИ в кожной форме (на губах). После иммунотерапии в ОГ в течение 5 месяцев рецидивы отсутствовали. Таким образом, показатель рецидивирования: в ОГ составил 1/15 ($6,7\pm 6,7\%$) против в ГС - 7/20 ($35,0\pm 10,9\%$), ($p=0,021$). Коэффициент «терапевтической пользы» ($0,93-0,65$) для основной группы составил 0,28, а вероятность положительной динамики заболевания на фоне терапевтического воздействия, оказалась в 7,5 раз выше в основной группе ($p=0,021$). Величина отношения шансов ($OR=(14/1)/(13/7)$), показала, что вероятность

положительной динамики заболевания на фоне терапевтического воздействия в 7,5 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий в показателях эффективности стационарного лечения туберкулеза в сравниваемых группах, как и предполагалось, не получено. После 1,5 месяцев комплексного лечения пациентов обеих групп жалобы интоксикационного характера (общая слабость, субфебрилитет, повышенная потливость и др.) исчезли. В ГС сохранялся единичный случай одышки, обусловленной сопутствующей бронхиальной астмой. Вместе с тем, в группе с иммунотерапией было зарегистрировано достоверное уменьшение частоты аритмии и увеличение массы тела подростков, что является несомненным свидетельством улучшения состояния здоровья пациентов за счет уменьшения интоксикации. Это можно расценить как патогенетический неспецифический положительный эффект препарата интерферон альфа-2b. При этом частота незначительных остаточных посттуберкулезных изменений (ОТИ) в ОГ регистрировалась достоверно чаще и составила 13 (50,0%) против ГС – 8 (22,2%) ($p = 0,044$), а частота умеренно выраженных и выраженных ОТИ не отличалась от получавших иммунотерапию: 23% против 36,1% ($p = 0,414$). Таким образом, интерферон альфа-2b в комплексной химиотерапии больных туберкулезом легких, оказывая косвенное патогенетическое воздействие, способствовал излечению с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями, что позволяет добиться снижения риска рецидива.

За период первых 1,5 месяцев стационарного лечения у пациентов ОГ было зарегистрировано в «Информационных листах» 7 побочных эффектов (26,9%, 7/26), а в ГС – 29 из 36 (80,6%) ($p = 0,0001$). Все ПД были связаны с противотуберкулезными химиопрепаратами. В ОГ даже у подростков с кожной формой аллергии обострений не наблюдалось, а в ГС у четырех пациентов на фоне приема пиразинамида отмечалось появление незначительно выраженной аллергической сыпи с умеренным зудом. Иммунотерапия продолжалась все время лечения. Таким образом, была доказана безопасность интерферонотерапии на фоне базисной химиотерапии туберкулеза легких у подростков и достоверное влияние на уменьшение побочных эффектов традиционно назначаемых препаратов.

ВЫВОДЫ.

1. Нарушение противoinфекционной защиты у подростков из групп риска и при заболевании туберкулезом характеризуется значительной частотой и сочетаемостью клинических маркеров с наиболее негативными показателями при развитии туберкулеза. В группе низкого и высокого риска показатель нарушения противoinфекционной защиты – 88,1% и 88,0% в виде 6 и 8 клинических маркеров; при туберкулезе легких – в виде 9 в

100% случаев. Первое ранговое место занимают хроническая патология ЛОР - органов и рецидивирующая ВПГИ. Сочетание двух иммунопатологических синдромов (СНПЗ и аллергического) имеет место у 41,9% заболевших против 27,1% в группе низкого риска ($p=0,04$).

2. Нарушение противoinфекционной защиты формируется с рождения из-за широкой распространенности факторов инфекционного риска перинатального периода, в 72% случаях в 3-7-летнем возрасте и в 88% - в 13 лет определяет устойчиво высокий показатель хронической патологии (Ш ГЗ - 44%). Наибольшая частота инфицирования МБТ совпадает с периодами ухудшения здоровья, повышения уровня СНПЗ и угасания иммунитета после БЦЖ-вакцинации в возрасте $4,95\pm 0,36$ (лет) (80%) и $10,9\pm 1,03$ (лет) (20%). В 56% случаев реализация туберкулеза связана с наличием контакта.

3. Особенностью туберкулеза легких у подростков, развивающегося при абсолютном нарушении противoinфекционной защиты на фоне психической нестабильности, никотиновой зависимости и негативного социального статуса, является преимущественно инфильтративный характер поражения с односторонней локализацией, деструкция легочной ткани - у 30,6% подростков при устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у 83,3% больных и коморбидности: полиорганные соматические заболевания и активация оппортунистических герпесвирусных инфекций ВПГИ и ЦМВИ.

4. Полученные данные о серологической активации ВПГИ у 90,3% и ЦМВИ у 93,5%, пациентов с частотой кожных проявлений простого герпеса у 61,3% (с частыми рецидивами в 51,6% случаев) на фоне дефицита интерферогенеза и абсолютной лимфоцитопении обосновывают необходимость иммунотерапии в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков.

5. Рандомизированное сравнительное исследование эффективности интерферона α -2 β в лечении нарушения противoinфекционной защиты у подростков с туберкулезом легких, позволяет считать применение препарата эффективным и безопасным на основании достоверных клинко-лабораторных критериев: снижения серологической активации ВПГИ (30,8%, $p=0,051$) и ЦМВИ (61,5%, $p=0,031$); повышения вероятности снижения рецидивирования ВПГИ в 7,5 раза ($p<0,05$); повышения абсолютного количества лимфоцитов, интерферона-альфа (61,5%, $p=0,004$) и интерферона-гамма; увеличения массы тела на $3,83\pm 0,65$ кг (84,6%, $p=0,04$) и уменьшения частоты аритмии (44,4%, $p=0,033$); отсутствия непереносимости и уменьшения в 3 раза нежелательных эффектов химиотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях совершенствования диагностики нарушения противоинфекционной защиты у подростков в школьном коллективе для организации здоровьесберегающих мероприятий, в т.ч. профилактики туберкулеза, рекомендуется проведение анонимного анкетирования, позволяющего получить информацию о частоте встречаемости клинических маркеров: хронической патологии ЛОР-органов, рецидивирующей ВПГИ, частых ОРВИ, повторных пневмоний, заболеваний ЖКТ, МПС; множественного кариеса зубов, а также об общем уровне показателя СНПЗ и аллергического синдрома. Также рекомендуется опрос-анкетирование для выявления оппортунистических инфекций, особенно хорошо клинически очерченной ВПГИ, других вирусно-бактериальных заболеваний и иммунопатологических синдромов.
2. Учитывая установленный факт активации при туберкулезе легких оппортунистических инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ, а также снижение показателей интерферона альфа и гамма, рекомендуется при госпитализации подростков проведение скринингового серологического обследования (ИФА).
3. Рекомендуется следующая схема иммунотерапии туберкулеза легких у подростков в условиях стационара и/или санатория в течение 1,5 месяцев: интерферон- α -2 β 3 млн. МЕ (1 суппозиторий) 1 раз в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ (1 суппозиторий) 2 раза в сутки 5 дней, затем 1 млн. МЕ 1 раз в сутки 2 раза в неделю 10 раз.
4. Психическая нестабильность и развитие депрессии при госпитализации, характеризующие более трети подростков (38,3%), больных туберкулезом легких, при никотиновой зависимости у каждого второго на фоне негативного социального фона требуют участия в лечебном процессе клинического психолога для формирования положительной настроенности на лечение и выздоровление при доверительном отношении пациента к врачу и отказу от вредных привычек.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Мониторинг состояния иммунной защиты подростков, как среди здоровых, так и с риском туберкулезной инфекции и СНПЗ является важным направлением профилактики туберкулеза.

Перспективным является научно обоснованная организация комплексной системы слежения за СНПЗ и распространенностью смешанных инфекций при туберкулезе в целях оптимальной профилактики и лечения на популяционном уровне в группе риска, которой являются подростки.

Перечисленные направления дальнейшей разработки темы являются актуальными задачами современной педиатрии и фтизиопульмонологии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Львова И.И. Иммуноterapia в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков / И.И. Львова, А.А. Шурыгин, А.В. Дерюшева, Ю.А. Шепелева // Детские инфекции. - 2014. - Т. 13. - № 1.- С. 44-47.
2. Львова И.И. Маркеры вторичной иммунной недостаточности у подростков [Электронный ресурс]/И.И. Львова, А.А. Шурыгин, Ю.А. Шепелева, Н.А. Бармина // «Здоровье семьи-21 век». – 2012, - №4.- С.1-6.
3. Шепелева. Ю.А. Анализ здоровья подростков Пермского края, инфицированных микобактериями туберкулеза/Ю.А. Шепелева, И.И. Львова, А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. -2012. - №4 – С. 13-18.
4. Шурыгин А.А. Случай летального исхода от генерализованного туберкулеза, ассоциированного герпесвирусной инфекцией, у ребенка 6 месяцев /А.А. Шурыгин, И.И. Львова, В.В. Рейхардт, Ю.А. Шепелева //Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №9. –С. 65-66.
5. Шурыгин А.А. Клинические маркеры вторичной иммунной недостаточности при туберкулезе легких/А.А. Шурыгин, И.И. Львова, Ю.А. Шепелева, А.А. Варанкина // Туберкулез и болезни легких. – 2013. - №6. – С.98-99.

Публикации в других изданиях

1. Шепелева Ю.А. Оппортунистические инфекции герпетической группы при туберкулезе органов дыхания у подростков/Ю.А. Шепелева //Материалы 82-й итоговой студенческой научной конференции. – Пермь, 2009. - С.156-159.
- 2.Шепелева Ю.А. Эффективность иммунореабилитации детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, в дошкольном учреждении/Ю.А. Шепелева, А.А. Шурыгин, И.И. Львова, А.А. Варанкина, Т.А. Архипова//Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». – Москва, 2009. – С. 152.
- 3.Шепелева Ю.А. Туберкулез легких у подростков в современных условиях/ Ю.А. Шепелева, А.А. Шурыгин, И.И. Львова, А.А. Варанкина// Научные труды XI международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» " Инновационные технологии в биологии и медицине". – Москва, 2010. - С.489-492.
4. Шепелева Ю.А. Особенности туберкулеза легких у подростков Пермского края /Ю.А. Шепелева, А.А. Шурыгин // II Международная молодежная интеллектуальная ассамблея. – Чебоксары, 2011. – С.110-111.

5. Шурыгин А.А. Оппортунистические инфекции при туберкулезе легких у подростков /А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, И.И. Львова, Е.Е. Черных, Ю.А. Шепелева//VII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. Материалы конгресса». – Москва, 2008. – С. 172.
6. Шурыгин А.А. Особенности течения современного туберкулеза у подростков /А.А. Шурыгин, И.И. Львова, Е.Г. Новикова, Ю.А. Шепелева, Е.Н. Милашина// Научные труды X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» " Инновационные технологии в биологии и медицине". - Москва, 2009. – С. 274-275.
7. Шурыгин А.А. Оппортунистические герпесвирусные инфекции у больных деструктивным туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями / А.А. Шурыгин, И.И. Львова, О.П. Барламов, А.А. Варанкина, Ю.А. Шепелева / XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2011. - С.292-293.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИН	- вторичная иммунная недостаточность
ВПГ	- вирус простого герпеса
ВПГИ	- ВПГ-инфекция
ВЭБ	- вирус Эбштейна-Барр
ВЭБИ	- ВЭБ-инфекция
ГС	- группа сравнения
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИМБТ	- инфицирование МБТ
ИФН-а	- интерферон-альфа
ИФН-γ	- интерферон гамма
КПКД	- краевой противотуберкулезный клинический диспансер
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
МБТ	- микобактерии туберкулёза
МПС	- мочеполовая система
МЭС	- медико-экономические стандарты
ОАК	- общий анализ крови
ОГ	- основная группа
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОТИ	- остаточные туберкулезные изменения
ПК	- Пермский край
СНПЗ	- синдром нарушения противoinфекционной защиты
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРП	- С-реактивный протеин
ТЕ	- туберкулиновые единицы
ЦМВИ	- цитомегаловирусная инфекция
ИА	- индекс avidности
VCA	- капсидный антиген вируса
ГЗ	- группа здоровья
ИФА	- иммуноферментный анализ
УЗИ	- ультразвуковое исследование