

Романенко Валентина Александровна

**Клинические проявления и диагностика туберкулеза у детей и подростков с
онкологическими заболеваниями**

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Васильева Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Лозовская Марина Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой

Плеханова Мария Александровна - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области, заместитель главного врача по научной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» ноября 2026г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.083.01 ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по адресу: 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д.4, корп.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по адресу: 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д.4, корп.2 и на сайте организации: <https://www.nmrc.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Клевно Надежда Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Масштабные усилия, реализуемые в Российской Федерации в рамках стратегии ликвидации туберкулеза, за последнее десятилетие обеспечили устойчивое снижение заболеваемости как взрослого, так и детского населения (Куликова И. Б. с соавт., 2025; Аксенова В. А. с соавт., 2024). Важной проблемой глобального и отечественного здравоохранения является коморбидность туберкулеза у детей, в том числе сочетанного с онкологическими заболеваниями (Borregón M. et al., 2024; Tadmori I. et al., 2022).

По мнению ряда авторов (Ming H. et al., 2026; Федоренко А. А. с соавт., 2025; Guilcher G.M.T. et al., 2021), развитие злокачественного новообразования (ЗНО) и проведение противоопухолевой терапии сопровождаются выраженной иммуносупрессией; в условиях иммунодефицита возрастает вероятность реактивации латентной туберкулезной инфекции (Taħa R. et al., 2022; Reynolds G. et al., 2021). Риск развития туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями возрастает в 16,8 раза (Dobler C.C. et al., 2017).

Туберкулез и ЗНО имеют схожие клинико-рентгенологические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику и может приводить к несвоевременному выявлению туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями и развитию осложнений (Юсубова А.Н. и соавт., 2024; Sun W. et al., 2022).

До настоящего времени вопросы коморбидности туберкулеза и онкологических заболеваний у детей и подростков остаются малоизученными. Исследования, посвященные разработке комплексного подхода к своевременному выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, в отечественной и зарубежной практике практически отсутствуют. В связи с вышеизложенным, актуальной задачей является разработка алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями на основе комплексного подхода, что позволит снизить риск развития осложнений и прогрессирования туберкулезного процесса у данного контингента пациентов.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время изучены проблемы коморбидности туберкулеза и онкологических заболеваний у взрослых. Комиссаровой О.Г. и соавт. (2019) описаны особенности течения туберкулеза (ТБ) легких у пациентов старше 18 лет. По данным авторов, прогрессирующий туберкулез, сочетанный с онкологическими заболеваниями, чаще наблюдается у мужчин в возрасте старше 50 лет. Рак легких нередко развивается в зонах фиброза у пациентов с цирротическим и фиброзно-кавернозным ТБ.

Аль-Ради Л.С. и соавт. (2014) приводят данные анализа 4422 пациентов старше 18 лет с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), у 85 (2%) из них был выявлен ТБ. При лимфоме Ходжкина в 43% случаев туберкулез был выявлен в фазе ремиссии, при других гемобластозах развитие ТБ отмечено только в активной фазе ЛПЗ. ТБ легких был диагностирован в 73% случаев, внелегочный и генерализованный ТБ – в 14% и 12% соответственно. Авторы отмечают, что клинические проявления ТБ и ЛПЗ характеризуются значительным симптоматическим сходством, что затрудняет своевременное выявление ТБ у пациентов с ЛПЗ, длительное проведение дифференциальной диагностики между развитием ТБ, прогрессированием и рецидивом ЛПЗ у данного контингента больных.

Особенности течения, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями представлены преимущественно описанием отдельных клинических наблюдений и требуют дальнейшего изучения.

Ограниченное число исследований, посвященных анализу клинико-рентгенологических и лабораторных характеристик туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, информативности различных методов выявления и диагностики туберкулеза определили цель настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями путем разработки научно обоснованного алгоритма на основе оценки комплекса современных диагностических методов.

Задачи исследования

1. Выявить и оценить клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.
2. Изучить особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.
3. Провести сравнительный анализ и оценить информативность методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.
4. Разработать алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями и оценить его эффективность.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза, сочетанного с онкологическими заболеваниями, у детей и подростков.

Впервые выделена триада наиболее часто встречающихся симптомов туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями (фебрильная лихорадка, кашель, параспецифические реакции). Выявлена высокая частота распространенных процессов с тенденцией к генерализации, преимущественно при гемобластозах, поражением более двух групп внутригрудных лимфоузлов с формированием конгломератов, высокой частотой осложнений.

Впервые проведена оценка информативности кожных и IGRA-тестов при выявлении туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Установлено преимущество молекулярно-генетических методов диагностики в обнаружении возбудителя туберкулеза при верификации диагноза.

Научно обоснован и предложен алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Подтверждена клиническая эффективность разработанного алгоритма обследования при подозрении на туберкулез у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представление об особенностях клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями; доказана сниженная чувствительность иммунодиагностических тестов, склонность к прогрессированию и осложненному течению туберкулезного процесса у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Применение и внедрение в практическое здравоохранение разработанного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями позволяет сократить сроки диагностического этапа и уменьшить частоту прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу повышения эффективности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями путем разработки научно обоснованного алгоритма.

Объект исследования – выявление и диагностика туберкулеза. Предмет исследования – выявление и диагностика туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Единица наблюдения – пациент с туберкулезом и онкологическим заболеванием в возрасте от 6 месяцев до 17 лет.

Научная гипотеза: применение алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, разработанного на основе комплекса диагностических методов, способствует сокращению сроков диагностики и частоты осложнений туберкулеза.

Дизайн исследования: нерандомизированное комбинированное (ретроспективно-проспективное) сравнительное исследование.

В исследовании использовали общие методы эмпирического исследования, специальные (клинические, лабораторные, иммунодиагностические, бактериологические, молекулярно-генетические, лучевые, морфологические), статистические. Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием программ IBM SPSS (версия 31.0.2.0), STATISTICA (версия 14.3), Jamovi (версия 2.7.17) и табличного процессора Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., США). Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2), корреляционный (в том числе – тетрафорическая корреляция (коэффициент ϕ), коэффициент Спирмена), регрессионный, кластерный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Туберкулез у детей и подростков с онкологическими заболеваниями характеризуется острым/подострым началом, выраженными клиническими проявлениями, распространенностью процесса с поражением более двух групп внутригрудных лимфатических узлов и формированием конгломератов, высокой частотой осложнений.

2. Туберкулез у детей и подростков с онкологическими заболеваниями выявляют преимущественно при обращении; снижение информативности иммунодиагностических тестов определяет необходимость использования для установления диагноза туберкулеза комплекса лучевых, микробиологических, молекулярно-генетических, морфологических методов обследования.

3. Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, разработанный на основе применения комплекса диагностических методов, способствует сокращению сроков диагностики и снижению частоты прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, корректным дизайном исследования и применением современных статистических методов, соответствующих цели и задачам работы.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены в докладах на XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Нижний Новгород, 2023); XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2023); XIII Всероссийском педиатрическом пульмонологическом конгрессе (к 100-летию со дня рождения проф. С.Ю. Каганова) (Москва, 2023); XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Новая Купавна, 2024); XII Ежегодной научно-практической конференции московских фтизиатров с международным участием «Различные подходы к профилактике туберкулеза»; Международном форуме по борьбе с туберкулезом «Китай-Россия» (КНР, Урумчи, 2024), Школе: «Инфекционные осложнения в детской онкологии, гематологии и иммунологии. Проблемы диагностики и лечения» (Москва, 2024); XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» памяти проф. В.А. Аксеновой (Москва, 2025).

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол № 14 от 13.10.2022г.). Апробация диссертационной работы проведена на заседании Апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол № 1 от 29.06.2026 г.).

Внедрение результатов исследования

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность детского туберкулезного и амбулаторно-консультативного отделений ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Материалы диссертационного исследования включены в программы ординатуры и дополнительного профессионального образования врачей по специальности «Фтизиатрия» Центра образования ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует требованиям паспорта научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно п. 1. Общие вопросы фтизиатрии; п. 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; п. 14. Лучевая диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза и сочетанных с ним заболеваний.

Публикации

Основные положения диссертации изложены в 4 статьях, опубликованных в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук (Перечень ВАК), в том числе в научных изданиях, индексируемых международной базой данных Scopus. Получен патент на промышленный образец «Схема лечения детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» № RU 134471, 13.12.2022.

Объём и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 196 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, три главы результатов собственного исследования, заключение с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и список иллюстративного материала.

Диссертация содержит 34 таблицы и 18 рисунков. Список литературы включает 215 источников: 84 отечественных и 131 зарубежных.

Личный вклад автора

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн, выполнен набор материала, создана база данных, проведена статистическая обработка полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в отборе пациентов, назначении методов обследования и ведении пациентов на этапе выявления и диагностики туберкулеза, оценке эффективности алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Автором лично сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Диссертация, автореферат и статьи по теме исследования написаны автором лично.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Проведено нерандомизированное комбинированное (ретроспективно-проспективное) сравнительное исследование с включением 105 случаев туберкулеза у детей и подростков, разделенных на две группы: основная группа - 52 пациента с туберкулезом и онкологическими заболеваниями, контрольная группа – 53 пациента с туберкулезом без онкологических заболеваний.

Исследование состояло из 4 этапов, соответственно поставленным задачам:

На *первом этапе*, для решения *1-й задачи* изучены клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

На *втором этапе*, для решения *2-й задачи* выделены особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

На *третьем этапе*, для решения *3-й задачи* проведен анализ информативности различных методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

На *четвертом этапе*, для решения *4-й задачи* разработан и внедрен в практику алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, проведена оценка эффективности его внедрения.

Критериями включения в исследование были:

- Возраст пациента от 6 месяцев до 17 лет;
- Установленный / верифицированный диагноз туберкулеза;
- Верифицированный диагноз онкологического заболевания (для пациентов основной группы);
- Наличие подписанного информированного согласия самого пациента (в возрасте 15 лет и старше) или законного представителя ребенка (одного из родителей или опекуна).

Критериями невключения являлись:

- Несоответствие возрастным критериям включения;
- Отсутствие подписанного информированного согласия;
- Наличие соматических заболеваний среднетяжелой или тяжелой степени, способных отягощать течение туберкулеза и/или снижать информативность результатов диагностических методов.

Схема дизайна и основные этапы исследования представлены на Рисунке 1.

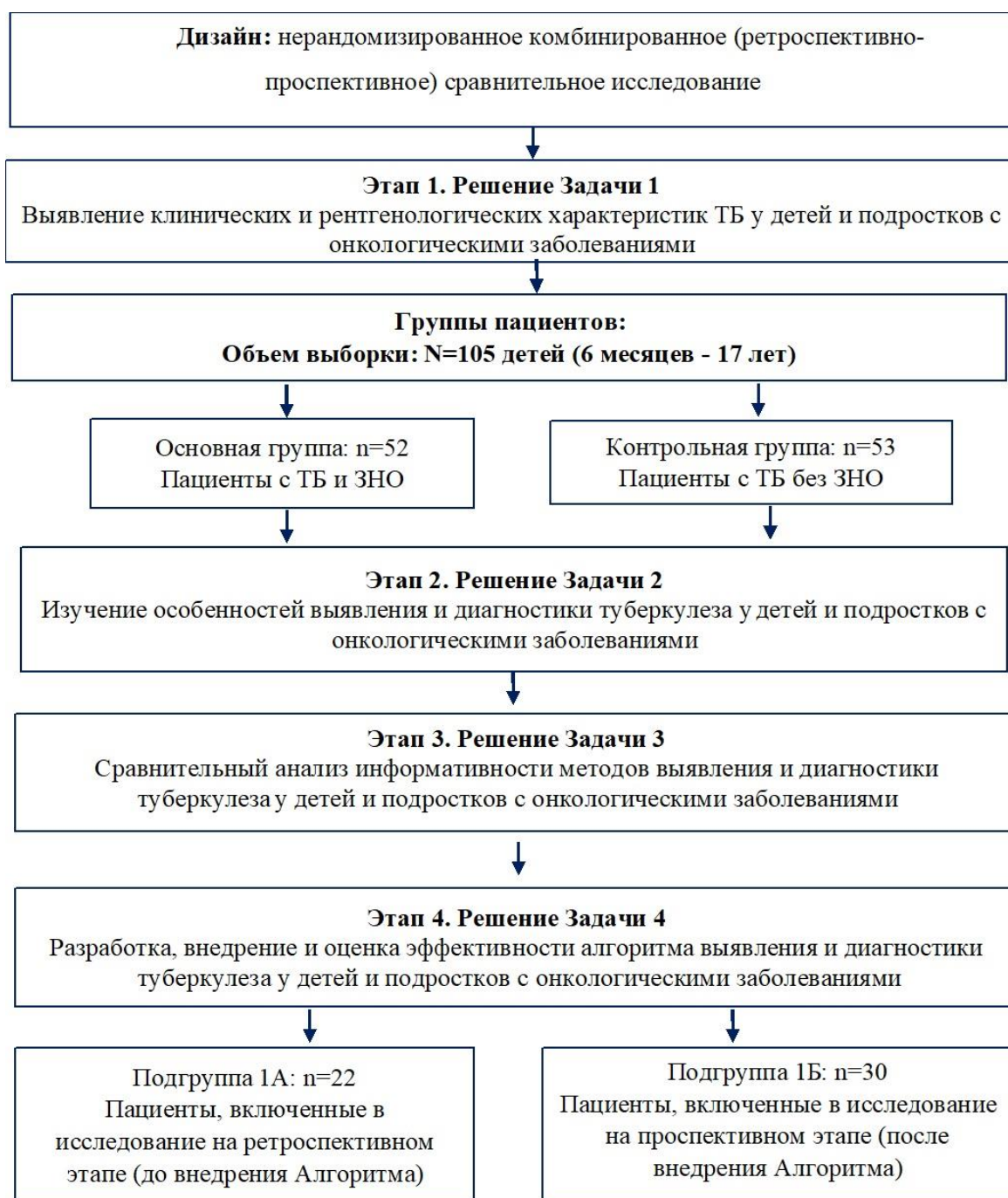


Рисунок 1 - Дизайн и основные этапы исследования

Исследование проведено на базе детского туберкулезного отделения ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России за период с 2018 по 2021 гг. (ретроспективный этап) и с 2022 по 2025 гг. (проспективный этап). План диссертационного исследования рассмотрен и одобрен Комитетом по Этике Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии (УНИИФ) – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол № 22 от 19.10.2022 г.).

Для решения поставленных задач изучены: данные историй болезни стационарного больного (форма № 003); выписки из медицинских карт амбулаторного или стационарного больного (форма № 027/у); протоколы телемедицинских консультаций (протоколов

консультаций с применением телемедицинских технологий); медицинская документация пациентов из цифровых систем «ЕМИАС», «1С»; данные лучевых методов обследования пациентов из цифровой системы «Комета PACS».

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту. В основную группу включены 28/52 (53,8 %) пациентов мужского пола и 24/52 (46,2 %) – женского, в контрольную – 23/53 (43,4 %) пациентов мужского пола и 30/53 (56,6 %) – женского (критерий χ^2 , $p=0,285$). В основной группе средний возраст пациентов составил $9,1 \pm 0,76$ лет, в контрольной группе – $9,9 \pm 0,74$ лет ($p > 0,05$).

По структуре клинических форм туберкулеза пациенты в исследуемых группах были также сопоставимы (Таблица 1). В основной и контрольной группах преобладали пациенты с туберкулезом ВГЛУ (38,5 % и 41,5 %, соответственно). Из вторичных форм туберкулеза в основной группе несколько чаще диагностировали инфильтративный туберкулез (11,5% против 9,4%), в контрольной группе – очаговый туберкулез (13,5% против 9,6%). Для детей и подростков с онкологическими заболеваниями была характерна тенденция к увеличению частоты развития диссеминированных процессов.

Характеристика нозологических форм онкологических заболеваний у пациентов основной группы представлена на основании клинической классификации ЗНО у детей, принятой в онкологической практике. Были выделены две подгруппы ЗНО:

1) Онкогематологические заболевания ($n=31$): ЗНО кроветворной ткани: острый лимфобластный лейкоз – 11/31 (35,5%), острый миелобластный лейкоз – 6/31 (19,4%); ЗНО лимфоидной ткани: лимфогранулематоз / лимфома Ходжкина – 9/31 (29%), неходжкинские лимфомы – 5/31 (16,1%);

2) Солидные ЗНО ($n = 21$): ЗНО ЦНС – 4/21 (19%); ЗНО костей – 9/21 (42,9%); ЗНО мягких тканей – 4/21 (19%); рак яичника, тимомы, рак щитовидной железы, карциноид легкого – по одному случаю.

Всем пациентам выполнено клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анализ анамнестических данных и физикальное обследование всех органов и систем. Лабораторный этап обследования включал общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и коагулограмму. Всем пациентам проводили комплексное микробиологическое исследование всех доступных видов диагностического материала на МБТ с использованием микроскопического, молекулярно-генетического и культурального методов. Для выявления и диагностики туберкулеза применяли иммунодиагностические методы: кожные пробы (пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробу с АТФ) и IGRA-тесты *in vitro* (T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB Gold). Всем пациентам, проводили спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной полости (ОГП) и УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства. С

диагностической целью пациентам в основной и контрольной группах проводили трахеобронхоскопию. Морфологическую верификацию диагноза с использованием инвазивных методов диагностики проводили по решению врачебной комиссии или консилиума с обязательным участием профильных специалистов. Операционный и биопсийный материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследование.

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения 1-й задачи изучены клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Структура клинических форм туберкулеза у пациентов в группах представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинические формы туберкулеза, фаза, распространенность процесса у детей в основной и контрольной группах

Клиническая форма ТБ	Основная группа n=52, абс. (%)	Контрольная группа n=53, абс. (%)	χ^2	p
ПТК	5 (9,6)	7 (13,2)	-	0,76 ²
ТВГЛУ	20 (38,5)	22 (41,5)	0,102	0,75 ¹
ОТЛ	5 (9,6)	7 (13,2)	-	0,76 ²
Туберкулема	2 (3,8)	3 (5,7)	-	1,0 ²
ИТЛ	6 (11,5)	5 (9,4)	-	0,76 ²
ТБ плеврит	2 (3,8)	4 (7,5)	-	0,68 ²
ДТЛ (включая генерализованный ТБ)	12 (23,1)	5 (9,4)	-	0,07 ²
Фаза ТБ (на момент выявления)				
Инфильтрации	29 (55,8)	14 (26,4)	9,353	0,003 ¹
Распада	6 (11,5)	5 (9,4)	-	0,76 ²
Уплотнения	13 (25)	26 (49,1)	6,506	0,011 ¹
Кальцинации	4 (7,7)	8 (15,1)	-	0,359 ²
Распространенность процесса				
Распространенные	41 (78,8)	18 (34)	21,48 < 0,001 ¹	
Ограниченные	11 (21,2)	35 (66)		

Примечание: ТБ – туберкулез; ПТК – первичный туберкулезный комплекс; ТВГЛУ – ТБ внутригрудных лимфатических узлов; ОТЛ – очаговый ТБ легких; ИТЛ – инфильтративный ТБ легких; ТБ плеврит – туберкулезный плеврит; ДТЛ – диссеминированный ТБ легких; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).

Начало заболевания туберкулезом у детей и подростков с онкологическими заболеваниями было преимущественно острым и подострым (в 78,8 % случаев). У детей в основной группе по сравнению с контрольной в 2,3 раза чаще наблюдали распространенные процессы - в 78,8 % против 33,9 % случаев (p<0,001), двустороннее поражение ВГЛУ с наличием

конгломератов (туморозная форма) - в 18/20 (90%) случаев против 9/22 (40,9%) ($p=0,001$). «Малые» формы ТВГЛУ диагностированы в 2/20 (10%) и в 13/22 (59,1%) случаях соответственно ($p=0,001$). В контрольной группе по сравнению с основной туберкулезный процесс в фазе уплотнения и кальцинации (склонность к самоизлечению) выявляли в 2 раза чаще (64,2% и 32,7% соответственно; $p=0,002$). Диссеминированные формы туберкулеза (включая генерализованный туберкулез с развитием менингита/менингоэнцефалита) диагностировали чаще у пациентов в основной группе - 12/52 (23,1%) против 5/53 (9,4%) случаев в контрольной группе ($p=0,07$).

Диссеминированный туберкулез легких и генерализованный туберкулез диагностировали преимущественно у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (Рисунок 2): их доля в группе детей с гемобластозами составила 32,3% (10/31), у детей с ЗНО солидных органов – 9,5% (2/21, у пациентов с ЗНО ЦНС).

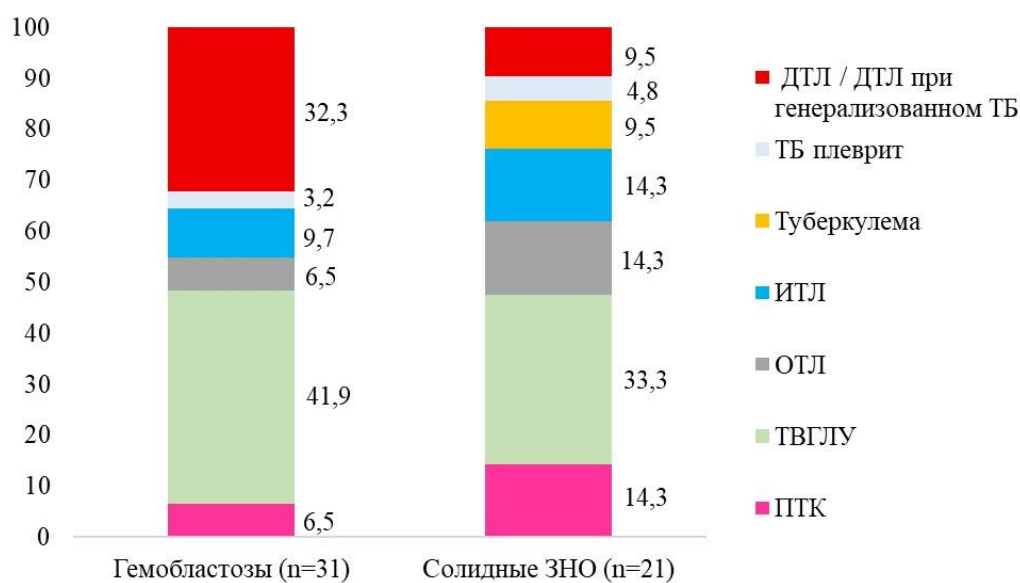


Рисунок 2 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов в основной группе с гемобластозами и солидными ЗНО, %

Осложненное течение туберкулеза в основной группе наблюдали в 29/52 (55,8 %) больных, в контрольной - в 1,8 раза реже: в 16/53 (30,2 %) случаях ($p=0,009$). Наиболее частым осложнением было бронхолегочное поражение, включая ателектаз – в 26,9 % в основной группе и в 11,3 % - в контрольной группе ($p=0,074$).

У детей в основной группе отмечали выраженные проявления интоксикационного и астенического синдромов. Чаще наблюдали фебрильную лихорадку – у 27/52 (51,9 %) детей ($p < 0,001$), повышенное потоотделение – у 50/52 (96,2 %) ($p = 0,015$), астению – у 48/52 (92,3 %) ($p = 0,001$). В контрольной группе чаще выявляли субфебрилитет (в 27/53 (50,9 %) против 21/52 (40,4 %) случая в основной группе) ($p = 0,278$) либо температуру тела в пределах нормы (у 15/53 (28,3 %) против 4/52 (7,7 %) пациентов) ($p < 0,01$). У пациентов в основной группе чаще

регистрировали кашель – у 16/52 (30,8 %) против 6/53 (11,3 %) ($p = 0,028$), одышку – у 12/52 (23,1 %) и 5/53 (9,4 %) детей в контрольной ($p = 0,07$). Выделение мокроты при кашле отмечали у 14/52 (26,9 %) детей в основной группе и 15/53 (28,3 %) - в контрольной группе ($p = 0,875$).

Параспецифические реакции в 2 раза чаще диагностировали у пациентов в основной группе, чем в контрольной: в 44/52 (84,6 %) против 20/53 (37,7 %) случаев ($<0,001$). На одного пациента в основной группе приходилось $0,85 \pm 0,06$, в контрольной - $0,38 \pm 0,03$ параспецифических реакций ($p < 0,001$). Наиболее частым их проявлением была периферическая лимфаденопатия: (34 (65,4 %) и 18 (34 %) ($p = 0,002$).

Таким образом, туберкулез у детей и подростков с онкологическими заболеваниями преимущественно был распространенным и осложненным, с выраженными клиническими проявлениями, со склонностью к генерализации процесса при гемобластозах.

Для решения **2-й задачи** изучены особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

У детей с онкологическими заболеваниями туберкулез выявляли преимущественно при обращении за медицинской помощью - в 78,8% (41/52) случаев, в контрольной группе профилактически - по результатам иммунодиагностики – в 81,1% (43/53) случаев ($p < 0,001$).

У пациентов в основной и контрольной группах проведен сравнительный анализ результатов иммунодиагностических тестов *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР) в динамике: за 1 год до развития туберкулеза (для детей в возрасте 12 месяцев и старше), за 6 месяцев, на момент выявления туберкулезного процесса (Рисунок 3).

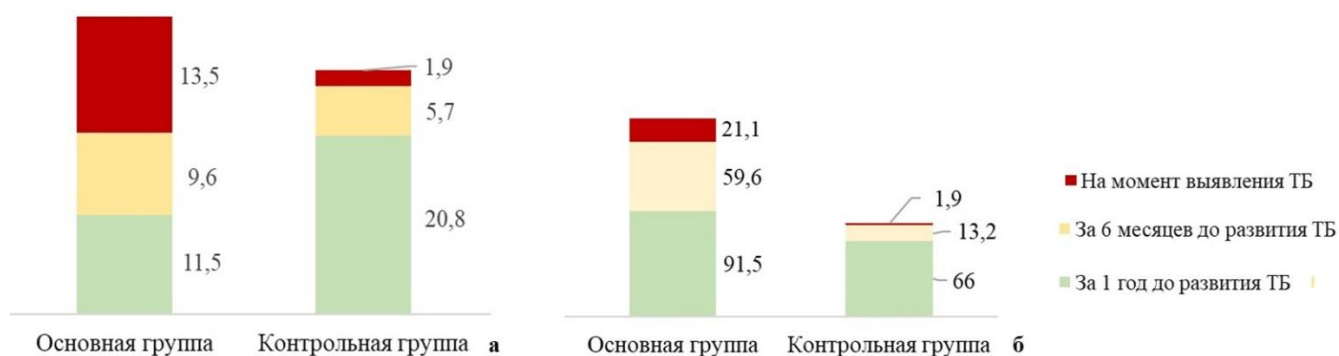


Рисунок 3 – Динамика количества отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (а) и пробу с АТР (б) у пациентов в основной и контрольной группах (%)

За 6 месяцев до развития туберкулеза отмечено появление клинически значимой тенденции к увеличению доли положительных реакций на ПМ с 2 ТЕ в обеих группах: до 69,2% в основной и 71,7% в контрольной группе соответственно. На момент выявления туберкулеза в

основной группе частота отрицательных реакций на ПМ с 2 ТЕ увеличилась до 13,5 % (7/52), сомнительных – увеличилась до 32,7 % (17/52), положительных – уменьшилась до 53,8 % (28/52). В контрольной группе наблюдали обратную тенденцию – увеличение доли положительных реакций за счет уменьшения частоты отрицательных и сомнительных: отрицательные реакции отмечены у 1,9 % (1/53) ($p = 0,031$), сомнительные – у 11,3 % (6/53) ($p = 0,016$), положительные – у 86,8 % (46/53) ($p < 0,001$).

За 1 год до развития туберкулеза отрицательная реакция на пробу с АТР зарегистрирована у 43/47 (91,5 %) пациентов в основной группе и 35/53 (66 %) – в контрольной ($p = 0,003$), сомнительная – у 2/47 (4,3 %) и 5/53 (9,4 %) ($p = 0,442$). Положительные реакции на пробу с АТР в основной группе отмечали в 6,5 раз реже, чем в контрольной - у 2/47 (4,3%) против 13/53 (24,5 %) ($p = 0,005$). За 6 месяцев до развития туберкулеза доля отрицательных результатов на пробу с АТР в основной группе оставалась высокой - 59,6% (31/52), в контрольной группе - уменьшилась до 13,2% (7/53) ($p < 0,001$). На момент выявления туберкулеза в основной группе отрицательную реакцию на пробу с АТР регистрировали у 21,2 % (11/52), в контрольной группе - у 1,9 % (1/53) детей ($p = 0,002$).

Таким образом, у детей и подростков с онкологическими заболеваниями снижается чувствительность кожных иммунодиагностических проб (Рисунок 4), что может приводить к более позднему выявлению туберкулеза. Можно предположить, что туберкулезный процесс у детей с онкологическими заболеваниями развивается более стремительно, в течение 6 и менее месяцев; наличие иммуносупрессии, индуцированной развитием ЗНО и проводимой противоопухолевой терапией, приводит к снижению чувствительности кожных тестов.

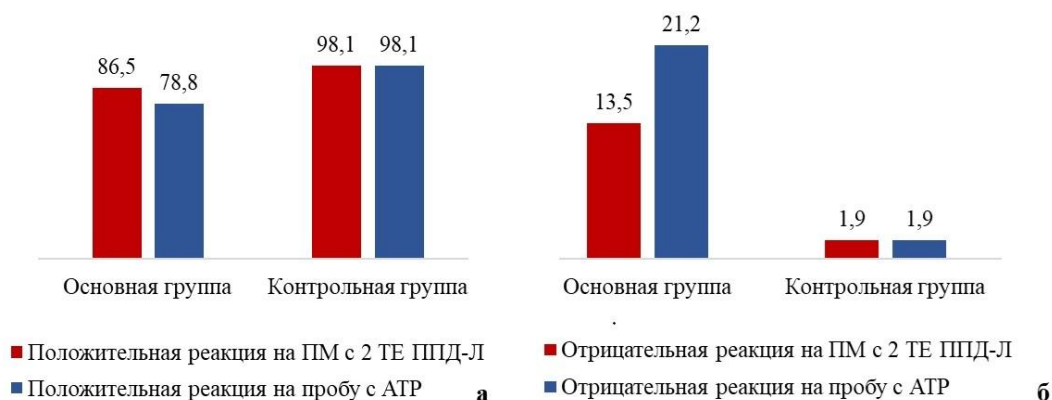


Рисунок 4 - Доля положительных (а) и отрицательных реакций (б) на ПМ с 2 ТЕ и пробу с АТР на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах (%)

Информативность тестов *in vitro* в выявлении туберкулеза была не выше информативности кожных проб, что связано, возможно, с малым количеством исследований. На момент выявления туберкулеза в основной группе отрицательный результат T-SPOT.TB

зафиксирован у 16/52 пациентов (30,8 %) против 2/53 (3,8 %) в контрольной группе ($p < 0,001$). Положительный результат T-SPOT.TB в основной группе был выявлен у 36/52 (69,2 %) пациентов, в контрольной группе – у 51/53 пациентов (96,2 %) ($p < 0,001$). Тест *in vitro* QuantiFERON®-TB Gold был проведен у 2 пациентов в основной группе и у 4 пациентов в контрольной группе: у 1 из 2 пациентов в основной группе результат теста был положительный, в контрольной группе - у 3 из 4 обследованных.

Важное значение в диагностике туберкулеза, особенно при отрицательных и сомнительных результатах иммунодиагностических тестов, имеет выявление и анализ клинических проявлений туберкулезного процесса (клинический скрининг). При клиническом скрининге у детей и подростков с онкологическими заболеваниями выделена триада симптомов, наличие которых статистически значимо увеличивает шансы выявления туберкулеза при наличии сходных проявлений: лихорадка с повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ и более (на 31,1 % чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$); ОШ = 4,124 [95% ДИ 1,748-9,729]), кашель (на 19,5 % чаще ($p = 0,028$); (ОШ = 3,481 [95% ДИ 1,238-9,789]), наличие параспецифических реакций (на 46,9 % чаще ($p < 0,001$); ОШ = 9,075 [95% ДИ 3,599-23,138]).

У детей и подростков с онкологическими заболеваниями статистически значимо чаще увеличивает шансы выявления туберкулеза наличие генерализованной лимфаденопатии (в 2,1 раза, $p < 0,001$) со склонностью к формированию конгломератов лимфатических узлов (в 1,9 раза, $p = 0,008$), увеличением мезентериальных лимфатических узлов (в 5,7 раза, $p < 0,001$) с образованием выпота в брюшной полости (в 5,1 раза, $p = 0,015$), а также наличием синдрома диссеминации в легочной ткани, отмеченного при СКТ ОГП (в 1,8 раза, $p = 0,003$).

Анализ с помощью тетракорической корреляции и расчетом коэффициента ϕ выявил наличие прямой связи средней силы между шансами выявления туберкулеза у пациента с онкологическим заболеванием и переменными «лихорадка с повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ » ($\phi = 0,324$), «генерализованная лимфаденопатия» ($\phi = 0,352$), «наличие параспецифических реакций» ($\phi = 0,48$).

При множественном регрессионном анализе установлено, что статистически значимыми предикторами выявления туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями являются переменные «распространенный процесс» ($p = 0,001$), «лихорадка с повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ » ($p = 0,031$), «генерализованная лимфаденопатия» ($p = 0,034$), «формирование конгломератов лимфатических узлов» ($p = 0,012$), «увеличение мезентериальных лимфоузлов» ($p = 0,004$). Наибольший вес имеют параметры «лихорадка с повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$ » (1,327), «генерализованная лимфаденопатия» (0,534), «конгломераты лимфатических узлов» (0,759) и «параспецифические реакции» (0,507).

Для решения **3-й задачи** проведен сравнительный анализ информативности методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. В рамках настоящего исследования применена методика расчета чувствительности иммунодиагностических тестов, при которой сомнительные результаты учитывали совместно с положительными.

В основной группе наблюдали снижение чувствительности всех применяемых иммунодиагностических тестов по сравнению с контрольной. Чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов основной и контрольной группы составила 86,5 % и 98,1 %, пробы с АТР 78,9% и 98,1%, T-SPOT.TB – 69,2 % и 96,2 % соответственно. Чувствительность QuantiFERON®-TB Gold не оценивали из-за малого количества проведенных исследований (у 2 и 4 пациентов).

Поскольку технология, лежащая в основе T-SPOT.TB (ELISPOT), основана на прямом подсчете отдельных лимфоцитов, секретирующих IFN- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10, данный метод может быть предпочтительным при отрицательной пробе с АТР (в нашем исследовании у 3 пациентов с отрицательной реакцией на пробу с АТР был выявлен положительный результат T-SPOT.TB).

Наличие МБТ и/или ДНК МБТ (любым методом) обнаруживали в 34,6% (18/52) случаев в основной группе и в 28,3% (15/53) в контрольной группе ($p = 0,486$). Основным методом обнаружения МБТ у пациентов был молекулярно-генетический (ПЦР): у 18/18 (100 %) пациентов в основной группе, и у 10/15 (66,7 %) – в контрольной ($p = 0,013$). При люминесцентной микроскопии в основной и контрольной группах МБТ выявляли одинаково редко – в 3/18 (16,7 %) и 4/15 (26,7 %) случаях соответственно ($p = 0,674$). Культуральным методом МБТ обнаруживали чаще, чем при люминесцентной микроскопии – у 5/18 детей (27,8 %) основной группы и у 8/15 (53,3 %) – контрольной группы ($p = 0,169$).

Признаки увеличения ВГЛУ при проведении СКТ ОГП в основной группе выявили у 38/52 (73,1 %) пациентов против 34/53 (64,2 %) в контрольной ($p = 0,325$). КТ-признаки уплотнения (начинающейся кальцинации) ВГЛУ на момент выявления туберкулеза в основной группе регистрировали статистически значимо реже, чем в контрольной – у 17/38 (44,7 %) пациентов с патологическими изменениями ВГЛУ против 28/34 (82,4 %) ($p = 0,003$). Склонность к прогрессированию туберкулезного процесса у детей с ЗНО подтверждается и более частым формированием конгломератов ВГЛУ, которые в основной группе диагностировали в 2,7 раза чаще, чем в контрольной группе – в 19/38 случаев (50 %) против 7/34 (20,6 %) соответственно ($p = 0,019$). У пациентов в основной группе поражение более двух групп ВГЛУ отмечено у 25/38 (65,8%) у пациентов основной группы и у 13/34 (38,2%) контрольной группы ($p = 0,02$). При проведении СКТ ОГП у пациентов в основной группе в 1,8 раза чаще выявляли синдром

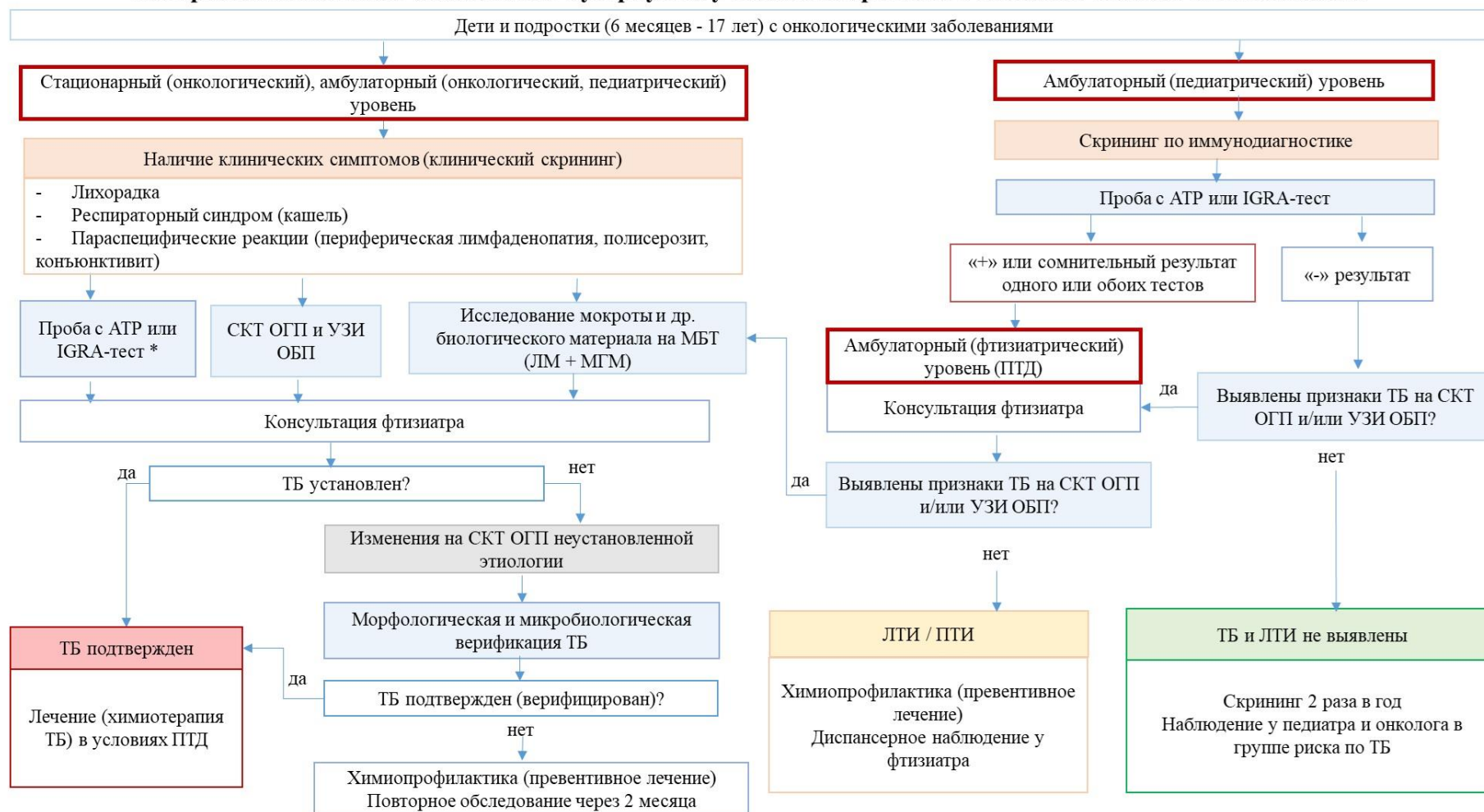
диссеминации, чем в контрольной группе – 32/52 (67,3 %) и 20/53 (37,7 %) соответственно ($p = 0,003$). Деструкцию легочной ткани наблюдали у 9/52 (17,3 %) и 5/53 (9,4 %) в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,265$).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и почек в основной группе чаще выявляли увеличение печени – у 15/52 (28,8 %) пациентов против 8/53 (15,1%) в контрольной группе ($p = 0,143$); спленомегалию – у 12/52 (23,1 %) против 2/53 (3,8 %) соответственно ($p = 0,004$); кальцинаты в печени описаны в 4/52 (7,7 %) случаях в основной и в 2/53 (3,8 %) в контрольной группах; кальцинаты в селезенке и почках описаны в единичных случаях. Признаки увеличения мезентериальных лимфатических узлов выявляли статистически значимо чаще выявляли у детей и подростков в основной группе – в 34/52 (65,4 %) против 6/53 (11,3 %) случаев ($p < 0,001$), как и признаки наличия жидкости в брюшной полости - у 10/52 (19,2 %) пациентов против 2/53 (3,8 %) в контрольной группе ($p = 0,015$).

Морфологическая верификация туберкулеза (при гистологическом исследовании операционного материала) у пациентов в основной группе проведена в 11/52 (21,2 %) случаях, в контрольной – в 2/53 (3,8 %) ($p = 0,008$). У 4 прооперированных пациентов в дальнейшем при исследовании ликвора и плеврального экссудата на МБТ молекулярно-генетическим методом (ПЦР-РВ) была обнаружена ДНК МБТ.

Для решения **4-й задачи** разработан и внедрен в практику алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями (Рисунок 5), оценена эффективность его внедрения. Методологической основой построения данного алгоритма является поэтапный анализ информативности клинико-anamnestических, лабораторных, иммунодиагностических, лучевых, микробиологических, молекулярно-генетических, эндоскопических, функциональных и морфологических диагностических методов. Внедрение данного алгоритма у пациентов в основной группе осуществляли на проспективном этапе настоящего исследования (подгруппа 1Б, $n = 30$) в сравнении с ретроспективным (подгруппа 1А, $n = 22$). Оценка эффективности применения алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями включала сравнение сроков установления диагноза «туберкулез» в подгруппах 1А и 1Б, определение кумулятивного риска (шансы установления диагноза «туберкулез» к определенному периоду времени), анализ частоты прогрессирования и развития осложнений туберкулеза. Оценка сроков установления диагноза «туберкулез» у пациентов в подгруппах 1А и 1Б проведена с использованием метода Каплана-Мейера (Рисунок 6 а, б). При применении разработанного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в подгруппе 1Б установлено сокращение длительности диагностического этапа на 62,2 % (23 дня; $p < 0,05$) – с 37,0 [34,0; 41,0] дней в подгруппе 1А до 14,0 [11,0; 18,0] дней в подгруппе 1Б.

Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями



Примечание. ТБ – туберкулез; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный, ИГРА - Interferon-Gamma Release Assay; СКТ ОГП - спиральная компьютерная томография органов грудной полости, УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости; ЛМ – люминесцентная микроскопия; МГМ – молекулярно-генетические методы; ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция; ПТИ – посттуберкулезные изменения; ХП – химиопрофилактика, ХТ – химиотерапия; ППД – противотуберкулезный диспансер; * - при отрицательной реакции на пробу с АТР

Рисунок 5 – Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

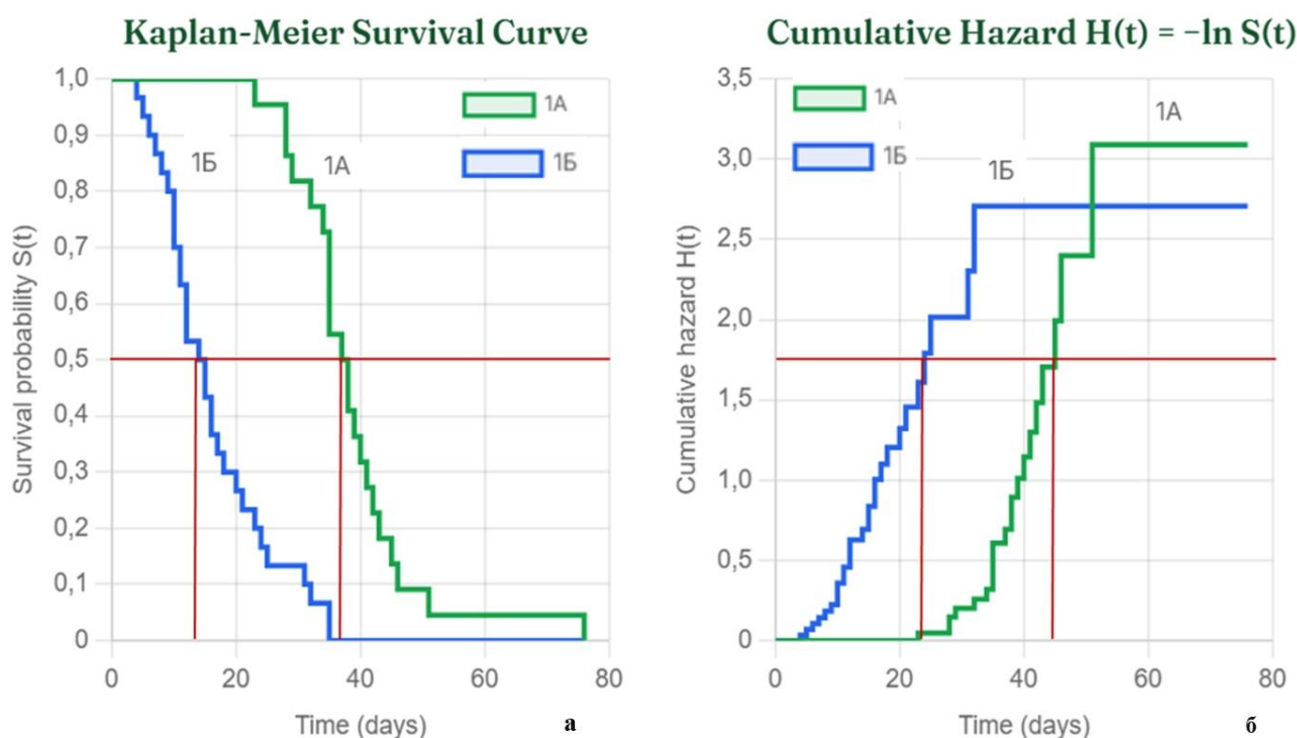


Рисунок 6 - Кривые Каплана-Мейера: а) вероятность (ось абсцисс, probability) установления диагноза «туберкулез» в определенный промежуток времени (ось ординат, time – дни); б) кумулятивный риск (шансы установления диагноза «туберкулез» в определенный период времени); красные сплошные линии – медианы продолжительности диагностического этапа

У пациентов в основной группе частота выявления ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом (ПЦР-РВ) из диагностического материала в подгруппе 1А составила 4/22 (18,2 %) и 14/30 (46,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,042$). В подгруппе 1Б у 30/30 (100 %) пациентов диагноз «туберкулез» подтвержден на 35-й день от начала обследования, в подгруппе 1А в те же сроки диагноз подтвержден только у 10/22 (45,5 %) больных ($p < 0,05$). В подгруппе 1А чаще наблюдали распространенные процессы – у 16/22 (72,7 %) против 10/30 (33,3 %) и осложнения туберкулезного процесса – 21/22 (95,5 %) против 12/30 (40 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,00003$). Наиболее жизнеугрожающие осложнения - туберкулезный менингит и менингоэнцефалит – были диагностированы у 4 больных в подгруппе 1А; в подгруппе 1Б случаев развития генерализованного туберкулеза с поражением ЦНС не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. У детей и подростков с онкологическими заболеваниями клиническая картина туберкулеза характеризуется наличием триады симптомов, которые регистрируются статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (у детей и подростков без коморбидной патологии): фебрильная лихорадка (51,9 % против 20,8 %; ОШ = 4,124 [95 % ДИ 1,748–9,729]; p

< 0,001); кашель (30,8 % против 11,3 %; ОШ = 3,481 [95 % ДИ 1,238–9,789]; $p = 0,028$); параспецифические реакции (84,6 % против 37,7 %; ОШ = 9,075 [95 % ДИ 3,599–23,138]; $p < 0,001$).

2. Рентгенологические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями характеризуются распространенностью процесса с тенденцией к генерализации (у 78,8 % против 34 % ($p < 0,001$), поражением более 2 групп ВГЛУ (у 65,8 % против 38,2 % ($p = 0,02$) с формированием конгломератов ВГЛУ (у 50,0 % против 20,6 % ($p = 0,019$), высокой частотой бронхолегочных осложнений (у 55,8 % против 30,2 % ($p = 0,009$) в контрольной группе.

3. У детей и подростков с онкологическими заболеваниями туберкулез чаще выявляют при обращении за медицинской помощью – у 78,8 % против 18,9 % ($p < 0,001$) в контрольной группе.

4. У детей и подростков с онкологическими заболеваниями отмечено снижение информативности иммунологических тестов: отрицательных результатов тестов при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 13,5 % против 1,9 % ($p = 0,031$); при пробе с АТР – 21,2 % против 1,9 % ($p = 0,002$); T-SPOT.TB – 30,8 % против 3,8 % ($p < 0,001$) в контрольной группе.

5. При использовании молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями частота выявления возбудителя туберкулеза в любом диагностическом/биологическом материале была значимо выше по сравнению с контрольной группой (34,6 % и 18,9 % соответственно; $p = 0,109$).

6. Применение разработанного научно обоснованного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями позволяет сократить продолжительность диагностического этапа на 23 дня – от 37,0 [34,0; 41,0] дней в подгруппе 1А до 14,0 [11,0; 18,0] дней в подгруппе 1Б ($p < 0,001$), частоту распространенных, прогрессирующих форм от 72,7 % до 33,3 % ($p = 0,012$), осложнений туберкулеза от 95,5 % до 40 % ($p = 0,00003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям и подросткам с онкологическими заболеваниями до 18-летнего возраста целесообразно проведение плановых профилактических осмотров (скрининга) на туберкулез с периодичностью 2 раза в год (проба с АТР или T-SPOT.TB). Дополнительно при появлении клинико-рентгенологических признаков, сходных с туберкулезом, показано применение комплекса микробиологических, молекулярно-генетических и морфологических методов диагностики.

2. Детям и подросткам с онкологическими заболеваниями перед началом противоопухолевой терапии рекомендуется проведение внепланового скринингового обследования на туберкулез, включающего пробу с АТР или Т-SPOT.TB и СКТ органов грудной полости.

3. Детям и подросткам с онкологическими заболеваниями при наличии положительных или сомнительных результатов иммунодиагностических проб и/или клинко-рентгенологических симптомов, сходных с туберкулезом, рекомендуется обследование по предложенному алгоритму выявления и диагностики туберкулеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, А.В. Казаков, А. Д. Пахлавонова, **В.А. Романенко**, [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 20-27. [WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS, K1]

2. Терапевтический лекарственный мониторинг бедаквилина при лечении детей с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью / В. А. Аксенова, А. В. Казаков, Н. И. Клевно, А.Д. Пахлавонова, **В.А. Романенко**, [и др.] // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского**. – 2024. – Т. 103, № 3. – 133–138. [WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS, K1]

3. Возможности иммунодиагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями / И. А. Васильева, **В. А. Романенко**, Н. И. Клевно, [и др.] // **Медицинский Совет**. – 2026. - № 1. – С. 191-202. [WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS, K1]

4. Особенности выявления и течения туберкулеза у детей и подростков со злокачественными новообразованиями / **В. А. Романенко**, Н. И. Клевно, А. В. Казаков, [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2026. - Т. 104, № 2. – С. 48-56. [WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS, K1]

5. Патент на промышленный образец № RU 134471, Российская Федерация, МПКО 19-07. Схема лечения детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза/ В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, А.В. Казаков, Е.А. Сокольская, А.Д. Пахлавонова, **В.А. Романенко**, Е.Д. Дементьева; Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2022502755, заявл. 30.06.2022; опубл. 13.12.2022, Бюл. №12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТР	–	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАЛ	–	бронхоальвеолярный лаваж
БЦЖ	–	вакцина Кальметта и Герена для противотуберкулезной вакцинации
КУМ	–	кислотоустойчивые микобактерии
МГМ	–	молекулярно-генетические методы
МБТ	–	микобактерии туберкулеза
ПМ с 2 ТЕ	–	проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами
ППД-Л	–	очищенный белковый дериват Линниковой
ПТК	–	первичный туберкулезный комплекс
ПЦР-РВ	–	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
СКТ ОГП	–	спиральная компьютерная томография органов грудной полости
ТВГЛУ	–	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
CFP-10	–	culture filtrate protein (секреторный белок микобактерии туберкулеза)
ESAT-6	–	early secreted antigenic target (секреторный белок микобактерии туберкулеза)
IFN- γ	–	интерферон- γ
IGRA-тесты	–	Interferon Gamma Release Assay (лабораторные тесты, основанные на высвобождении интерферона гамма)