

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Романенко Валентина Александровна

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

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Васильева Ирина Анатольевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ И ДИАГНОСТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в мире и Российской Федерации.....	15
1.2. Эпидемиология онкологических заболеваний у детей и подростков в мире и Российской Федерации.....	18
1.3. Эпидемиологические аспекты туберкулеза, сочетанного с онкологическими заболеваниями, у детей и подростков.....	22
1.4. Факторы риска и патогенетические механизмы развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.....	27
1.5. Клинические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в современных условиях.....	39
1.6. Подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Общая характеристика и дизайн исследования.....	58
2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	62
2.2.1. Демографическая характеристика пациентов.....	62
2.2.2. Характеристика туберкулезного процесса у пациентов в основной и контрольной группах.....	63
2.2.3. Характеристика онкологических заболеваний у пациентов основной группы.....	65
2.3. Методы исследования.....	70
2.3.1. Методы клинического обследования.....	70

2.3.2. Лабораторные методы обследования.....	71
2.3.3. Иммунодиагностические методы обследования.....	72
2.3.4. Лучевые методы обследования.....	72
2.3.5. Инструментальные методы обследования.....	73
2.3.6. Морфологические методы обследования.....	74
2.3.7. Методы статистической обработки результатов.....	74
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	77
3.1. Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах.....	77
3.2. Клинические проявления туберкулеза пациентов в исследуемых группах.....	81
3.3. Факторы риска развития туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах.....	85
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	88
4.1. Методы выявления туберкулеза у детей и подростков в основной и контрольной группах.....	88
4.1.1. Иммунодиагностика туберкулеза у пациентов в исследуемых группах: кожные тесты.....	89
4.1.2. Иммунодиагностика туберкулеза у пациентов в исследуемых группах: тесты in vitro (IGRA-тесты).....	98
4.1.3. Сравнительная оценка информативности иммунодиагностических тестов в выявлении и диагностике туберкулеза у пациентов в исследуемых группах.....	100
4.1.4. Клинический скрининг туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.....	103

4.2. Методы диагностики туберкулеза у пациентов в исследуемых группах.....	110
4.2.1. Стандартное лабораторное обследование.....	110
4.2.2. Микробиологическая диагностика туберкулеза.....	111
4.2.3. Лучевая диагностика туберкулеза у детей и подростков в основной и контрольной группах.....	116
4.2.4. Данные эндоскопических и функциональных методов диагностики у пациентов в основной и контрольной группах.....	126
4.2.5. Морфологические методы в диагностике туберкулеза у пациентов в исследуемых группах.....	130
ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	133
5.1. Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.....	133
5.2. Оценка эффективности алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
ВЫВОДЫ.....	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время туберкулез по-прежнему остается одной из наиболее серьезных угроз для общественного здравоохранения [83, 196, 215].

Масштабные усилия, реализуемые в Российской Федерации в рамках стратегии ликвидации туберкулеза [153, 200], за последнее десятилетие обеспечили устойчивое снижение заболеваемости как взрослого, так и детского населения [39, 54, 83]. Вместе с тем на фоне общего снижения бремени туберкулеза в детской популяции отмечается тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом у детей и подростков из групп эпидемиологического, медико-биологического и социального риска [196, 213, 214].

Важной проблемой глобального и отечественного здравоохранения является коморбидность туберкулеза у детей и подростков, в том числе сочетанного с онкологическими заболеваниями [78, 117, 136, 157, 214].

По мнению ряда авторов, развитие злокачественного новообразования (ЗНО) и проведение противоопухолевой терапии сопровождаются выраженной иммуносупрессией [36, 131, 166]. В условиях вторичного иммунодефицита возрастает вероятность реактивации латентной туберкулезной инфекции [90, 189]. По данным Dobler C.C. et al. (2017), риск развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в 16,8 раза превышает популяционный уровень [188].

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и ЗНО с поражением органов средостения имеют схожие клинико-рентгенологические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику и может приводить к несвоевременному выявлению туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями [8, 9, 121].

Несмотря на актуальность данной проблемы для современной фтизиатрии и онкологии, до настоящего времени проблемы коморбидности туберкулеза и

онкологических заболеваний у детей и подростков остаются недостаточно изученными [118, 186]. Исследования, посвященные разработке комплексного подхода к своевременному выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, в отечественной и зарубежной практике отсутствуют [70, 165]. Все вышеперечисленное определяет актуальность и научно-практическую значимость настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы оказания специализированной медицинской помощи больным туберкулезом детям и подросткам активно обсуждаются в работах отечественных и зарубежных авторов [1, 4, 168, 172].

Несмотря на достигнутые успехи в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков, его своевременное выявление и диагностика у пациентов с онкологическими заболеваниями по-прежнему сопряжены со значительными трудностями [96, 107, 109, 153]. В научной литературе достаточно подробно описаны и систематизированы данные о клинико-эпидемиологических особенностях и факторах риска развития туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями старше 18 лет [7, 21, 75, 186].

Комиссаровой О.Г. с соавт. (2019) описаны особенности течения туберкулеза легких у пациентов старше 18 лет с онкологическими заболеваниями. По данным проведенного исследования, развитие прогрессирующего туберкулеза, сочетанного с онкологическим заболеванием, чаще наблюдалось у мужчин в возрасте старше 50 лет. ЗНО в легких чаще развивались в зонах фиброза у пациентов с ранее пролеченным цирротическим и фиброзно-кавернозным туберкулезом. Туберкулезный процесс характеризовался поражением менее двух долей легких, множественными участками деструкции в легких средних размеров (2–4 см), умеренным бактериовыделением с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью МБТ, выраженной интоксикацией и явлениями системного воспалительного ответа [28].

Аль-Ради Л.С. с соавт. (2014) изучены клинические проявления и особенности диагностики туберкулеза у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) старше 18 лет: из 4 422 больных с ЛПЗ у 85 человек (2 %) был выявлен туберкулез. Развитие туберкулеза отмечали у пациентов с лимфомой Ходжкина – в 3 %, при агрессивных лимфомах – в 1,2 %, зрелоклеточных лимфомах и хроническом лимфолейкозе – в 1,4 %, волосатоклеточном лейкозе – в 2,9 % случаев. При лимфоме Ходжкина в 43 % случаев туберкулез был выявлен в фазе ремиссии, при других гемобластозах развитие туберкулезного процесса отмечено только в активной фазе ЛПЗ. Туберкулез легких был диагностирован в 73 % случаев, внелегочный и генерализованный туберкулез – в 14 % и 12 % соответственно. Авторы отмечают, что клинические проявления туберкулеза и ЛПЗ характеризуются неспецифичностью и значительным симптоматическим сходством, что затрудняет своевременное выявление туберкулезного процесса у пациентов с ЛПЗ и проведение дифференциальной диагностики между туберкулезом, прогрессированием и рецидивом ЛПЗ [78].

Особенности течения, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями представлены преимущественно описанием отдельных клинических наблюдений [70, 118] и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, ограниченное число исследований, посвященных анализу клинико-рентгенологических характеристик туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, отсутствие данных об информативности иммунодиагностических тестов, лучевых, бактериологических, молекулярно-генетических и морфологических методов обследования, применяемых для выявления и диагностики туберкулеза в данной группе риска, а также - алгоритмов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, определило 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 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).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 29.06.2026 года).

Соответствие диссертации 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.

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.

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.

Объем и структура диссертации

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.

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ И ДИАГНОСТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в мире и Российской Федерации

Заболеваемость туберкулезом у детей и подростков является важным прогностическим критерием, отражающим общую эпидемическую ситуацию в регионе, и составляет в разных странах от 3 до 25 % от общего количества заболевших туберкулезом [4, 23, 213, 215]. По данным ВОЗ, на детей в возрасте 0–14 лет приходится 11–12 % случаев (1,1–1,25 млн) от общего количества заболевших туберкулезом, из которых 47 % – дети в возрасте до 5 лет [4, 23, 196].

По данным Liang Y. et al. (2025), исследование глобального бремени туберкулеза у детей и подростков с 1990 по 2021 гг. с прогнозом до 2040 г. [140] отражает устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом: с 1990 по 2021 г. в детской популяции стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости (Age-Standardized Incidence Rate – ASIR) ежегодно снижался на 2,4 %, стандартизированный по возрасту показатель смертности (Age-Standardized Mortality Rate – ASMR) – на 4,19 %. Прогнозы на период до 2040 года указывают на дальнейшее снижение показателей ASIR и ASMR для всех форм туберкулеза, включая лекарственно-устойчивый и ВИЧ-ассоциированный туберкулез [140, 141].

В Российской Федерации (РФ) многолетняя работа фтизиатрической службы привела к значительному улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков [54, 55]. В динамике заболеваемости туберкулезом у детей 0–14 лет за последние 35 лет в РФ можно выделить 4 периода: 1992–2001 гг. – рост заболеваемости в период ухудшения эпидемической ситуации; 2002–2012 гг. – период стабилизации эпидемической ситуации на высоком уровне; 2013–2020 гг. – снижение заболеваемости детей в период улучшения эпидемической ситуации;

2020–2022 гг. – период стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу у детей на низком уровне [54, 55, 83, 84].

У детей и подростков в РФ с 2019 по 2024 г. отмечено снижение заболеваемости туберкулезом во всех возрастных группах; в возрастной подгруппе 0–14 лет – с 7,7 на 100 тыс. в 2019 г. до 6,1 на 100 тыс. в 2024 г.; 15–17 лет – с 16,5 на 100 тыс. в 2019 г. до 12,7 на 100 тыс. в 2024 г.; 0–17 лет – с 9,0 на 100 тыс. в 2019 г. до 7,2 на 100 тыс. в 2024 г. [39, 54, 55, 83, 84].

По сравнению со среднемноголетними показателями заболеваемости за 2012–2019 гг., 2022 г., 2023 г., в 2024 г. впервые выявленные активные формы туберкулеза у детей регистрировали в 1,9 раза реже, в том числе туберкулез органов дыхания – в 1,8 раза [39, 54, 55, 83, 84].

По данным ВОЗ, на детей в возрасте 0–14 лет приходится 15 % (166–210 тыс.) от общего расчетного числа умерших от туберкулеза [196].

В Российской Федерации смертность от туберкулеза у детей 0–14 лет за последние 10 лет составляла 0,09 на 100 тыс. детского населения. По данным за 10-летний период, 1/3 умерших детей 0–14 лет (33,0 %) были в возрасте до 1 года [54, 55, 83, 84].

Смертность от туберкулеза детей 15–17 лет с 2013 г. носит характер единичных случаев. Средняя величина показателя смертности от туберкулеза детей 15–17 лет за 10 лет составила 0,1 на 100 тыс. детей указанного возраста [8, 54, 55, 83, 84].

Успех проводимых комплексных мероприятий по борьбе с туберкулезом у детей и подростков во многом обусловлен внедрением массовой иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) и эффективной системой профилактических осмотров [8, 16, 20, 30, 61].

В работе Аксеновой В.А. с соавторами (2022) было продемонстрировано, что у детей школьного возраста (7–15 лет) активное выявление туберкулеза приводит к девятикратному снижению числа диссеминированных и генерализованных форм по сравнению с выявлением при обращении за медицинской помощью. Также отмечено уменьшение частоты бактериовыделения в 4,5 раза ($OR = 0,18$; $aOR =$

0,20; $p < 0,001$) и деструктивного туберкулеза легких в 6 раз ($OR = 0,08$; $aOR = 0,12$; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведения активного скрининга в данной возрастной группе, организация которого способствует ограничению распространения туберкулезной инфекции в детских коллективах и обеспечивает излечение пациентов при минимальных посттуберкулезных изменениях [8, 16, 20, 61].

Несмотря на устойчивую позитивную динамику эпидемиологической ситуации по туберкулезу в детской популяции за последние 20 лет, следует отметить, что на фоне общего снижения заболеваемости туберкулезом в детской популяции сохраняется высокая доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и посттуберкулезными изменениями [3, 31, 32, 83]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире более 7,6 миллиона детей в возрасте до 15 лет инфицируются *M. tuberculosis*; другой проблемой является сохранение резервуара туберкулезной инфекции среди взрослого населения [31, 32, 83, 196, 215].

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, как в Российской Федерации, так и в мире в настоящее время на фоне снижения показателей заболеваемости туберкулезом в общей популяции отмечается тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом у детей и подростков из групп эпидемиологического, социального и медицинского риска [32, 83, 213]. В сводном руководстве ВОЗ по туберкулезу у детей и подростков 2022 г. закреплены глобальные цели устойчивого развития, среди которых выделены снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза; комплексное оказание медицинской помощи; улучшение выявления и диагностики туберкулеза; поддержка реализации мероприятий по профилактике туберкулеза среди детей и подростков, в том числе из групп риска [153, 200, 213].

Коморбидность туберкулеза и онкологических заболеваний у детей и подростков в настоящее время остается недостаточно изученной, что обуславливает научно-практическую значимость исследований, направленных на выявление особенностей клинико-рентгенологических характеристик

туберкулезного процесса и совершенствование подходов к его выявлению и диагностике у пациентов данной группы риска.

1.2. Эпидемиология онкологических заболеваний у детей и подростков в мире и Российской Федерации

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируют около 400 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у детей и подростков в возрасте 0–19 лет [99, 124, 138, 139, 145].

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в 2022 г. стандартизованный показатель заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет злокачественными новообразованиями составил 10,3 на 100 тыс. населения, при этом у мальчиков он был выше (11,4 на 100 тыс. населения), чем у девочек (9,2 на 100 тыс. населения) [2, 99, 139].

По данным глобальной системы мониторинга Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), отражающей эпидемическую ситуацию по онкологическим заболеваниям, структура заболеваемости ЗНО у детей и подростков характеризуется строгой иерархией; при этом для некоторых видов злокачественных опухолей характерны значимые гендерные различия эпидемиологических показателей [99, 101, 139, 144].

По оценкам GLOBOCAN за 2024 г., анализ структуры заболеваемости онкологическими заболеваниями у детей и подростков в возрасте 0–19 лет демонстрирует, что абсолютным лидером являются ЗНО кроветворной ткани: общее количество новых случаев лейкозов (ранг 1), зарегистрированных в мире у детей в 2024 г., составило 76 874 случая при стандартизованном показателе (age-standardized rate – ASR) заболеваемости 3,0 на 100 тыс.; гендерная структура отражает преобладание ASR заболеваемости у мальчиков над девочками – 3,3 на 100 тыс. против 2,6 на 100 тыс. [106, 139]. На 2-м ранговом месте находятся ЗНО центральной нервной системы (ЦНС) – 30 864 впервые выявленных случая за 2024 г. при ASR 1,2 на 100 тыс.; также регистрируется более высокий ASR

заболеваемости у мальчиков по сравнению с девочками – 1,3 на 100 тыс. против 1,1 на 100 тыс. [106, 139]. Третье и четвертое ранговые места занимают ЗНО лимфоидной ткани: неходжкинская лимфома (НХЛ) – 22 693 случая при ASR 0,84 на 100 тыс.; ASR заболеваемости у мальчиков (1,1 на 100 тыс.) почти в 2 раза превосходит заболеваемость девочек (0,61 на 100 тыс.) [146]. Лимфому Ходжкина (ЛХ) регистрируют несколько реже – 15 083 случая при ASR 0,53 на 100 тыс.; ASR заболеваемости мальчиков (0,65 на 100 тыс.) также выше, чем у девочек (0,4 на 100 тыс.) [106, 139].

Анализ показателей смертности позволяет оценить истинное эпидемиологическое бремя онкологических заболеваний в детской популяции и является базовым инструментом для стратификации клинической тяжести и прогноза различных нозологических форм ЗНО [14, 138, 140, 145].

Несмотря на существенные успехи в терапии ЗНО кроветворной ткани, 1-е ранговое место по числу летальных исходов у детей и подростков в 2024 г. удерживают лейкозы – 34 617 случаев при ASR смертности 1,3. Гендерные различия сохраняют выраженность: ASR смертности среди мальчиков превышает таковой у девочек – 1,5 против 1,2 [106, 139]. Вторую ранговую позицию занимают ЗНО ЦНС – 17 644 случая при ASR смертности 0,67; при этом ASR смертности также выше у мальчиков, чем у девочек – 0,74 против 0,6 [106, 139]. Третье ранговое место принадлежит НХЛ – 6 993 случая в год при ASR смертности 0,26; ASR смертности среди мальчиков более чем в два раза превосходит показатель у девочек – 0,35 против 0,17 [106, 139].

По данным глобальных канцер-регистров, с 2000 по 2021 гг. у детей отмечалось снижение стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости (ASIR) и смертности (ASMR) от ЗНО: среднегодовое снижение составило -0,88 % и -2,13 %, соответственно. В указанный период бремя онкологических заболеваний среди детского населения распределялось неравномерно: наибольшая его доля приходилась на страны и территории с низким социально-демографическим индексом [101, 139, 142, 143, 144].

Заболеваемость онкологическими заболеваниями у детей и подростков в Российской Федерации за последние 10–15 лет остается на стабильном уровне, сопоставимым с Европейским регионом (до 4500 детей в год, или 12–17 человек на 100 тыс. населения) [2, 101]. Согласно глобальным данным, по заболеваемости ЗНО у детей в возрастной группе 0–14 лет РФ находится на 42-й позиции по стандартизованному показателю (14,9 на 100 тыс.) и на 39-й позиции по грубому показателю (14,6 на 100 тыс.), что отражает средний уровень заболеваемости в мировой популяции [2, 101, 124, 138].

За 2013–2023 гг. численность детского населения России в возрасте 0–17 лет увеличилась на 9,4 % – с 27 374,4 тыс. до 29 959,0 тыс. человек, достигнув максимального значения в 2020 г. (30 383,3 тыс. человек) [2, 69]. Динамика заболеваемости ЗНО у детей в этот период имела волнообразный характер: максимальный показатель (132,3 на 1 млн детского населения) был зафиксирован в 2016–2017 гг., минимальный (120,7 на 1 млн) – в 2021 г. У мальчиков показатели заболеваемости ЗНО на протяжении данного периода были выше, чем у девочек; разница между ними изменялась в диапазоне от 4,4 % (2015 г.) до 17,8 % (2018 г.) [2, 69]. При этом грубые показатели заболеваемости имели тенденцию к снижению: среднегодовой темп убыли составил 0,53 % в общей популяции, 0,68 % среди мальчиков и 0,38 % среди девочек [2, 69].

У детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет в РФ (2023 г.) в структуре первичной заболеваемости ЗНО преобладали гемобластозы (46,6 %), из которых ЗНО кроветворной ткани составляют 31,4 %, ЗНО лимфоидной ткани – 15,2 %. ЗНО ЦНС занимают вторую ранговую позицию (13,8 %). Реже регистрировали ЗНО щитовидной железы (5,3 %), костей и суставных хрящей (5,1 %) и ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (4,8 %) [2, 24, 69].

Анализ структуры впервые выявленных онкологических заболеваний у детей и подростков (0–17 лет) за 2013–2023 гг. показал устойчивость ранговых позиций основных нозологических форм ЗНО на протяжении всего десятилетия [2].

Гемобластозы и опухоли ЦНС имеют больший удельный вес у мальчиков; ЗНО периферических нервов и мягких тканей вносят более существенный вклад в структуру заболеваемости девочек; ЗНО щитовидной железы входят в лидирующие позиции у девочек (4-е место), тогда как у мальчиков они регистрируются значительно реже и относятся к категории «прочих» [2, 24, 79].

Структура онкологических заболеваний у детей и подростков также имеет различия среди возрастных подгрупп [2, 24, 79]. В возрастной группе 0–4 года преобладают ЗНО кроветворной ткани – 36,4 %; высокий удельный вес имеют солидные ЗНО: ЗНО ЦНС (12,5 %), почки (10,0 %), периферических нервов и мягких тканей (6,5 %), глаза и его придаточного аппарата (5,4 %); ЗНО лимфоидной ткани составляют лишь 5,8 % [2, 24, 79]. У детей 5–9 лет более половины случаев приходится на ЗНО кроветворной ткани (38,4 %) и ЗНО ЦНС (22,2 %); удельный вес ЗНО лимфоидной ткани составляет 13,6 % (3-е место); доля ЗНО почки снижается вдвое по сравнению с возрастной группой 0–4 года (до 5 %), а на 5-ю и 6-ю позицию выходят ЗНО костей и суставных хрящей (4,3 %) и ЗНО периферических нервов и мягких тканей (4,1 %) [2, 24, 79]. В возрастной группе 10–14 лет 1-е и 2-е место занимают гемобластозы (ЗНО кроветворной ткани – 26,3 %, лимфоидной – 21%); 18 % приходится на ЗНО ЦНС; в данной возрастной группе увеличивается удельный вес ЗНО костей и суставных хрящей (9,8 %); ЗНО щитовидной железы занимают 5-ю ранговую позицию (5,5 %); на долю ЗНО периферических нервов и мягких тканей приходится 4,6 % [2, 24, 79]. В возрастной группе 15–17 лет отмечается существенное изменение структуры заболеваемости ЗНО: на 1-е ранговое место выходят ЗНО лимфоидной ткани (26 %), доля ЗНО кроветворной ткани снижается до 16,3 %, ЗНО щитовидной железы занимают 3-е место с удельным весом 11,8 %; удельный вес ЗНО ЦНС составляет 10,3 %, ЗНО костей и суставных хрящей – 9,3 %, ЗНО периферических нервов и мягких тканей – 4,3 % [2, 24, 79].

По оценкам ВОЗ, выживаемость детей и подростков с онкологическими заболеваниями варьирует в широких пределах: в развитых странах 5-летняя общая выживаемость достигает 80–85 %, тогда как в развивающихся странах находится

на уровне 15–45 %; в отдельных регионах до 80 % детей погибают от ЗНО [124]. Следует отметить, что на долю развивающихся стран приходится до 70 % от общего числа новых случаев ЗНО у детей и подростков [124, 140].

Стратегической целью глобальной инициативы ВОЗ CureAll является достижение к 2030 г. 60 % общей выживаемости детей и подростков с онкологическими заболеваниями во всех странах мира [10, 124, 179, 203]. Достижение данной задачи требует не только внедрения современных протоколов лечения ЗНО, но и организации профилактики, выявления и лечения инфекционных осложнений, индуцированных онкологическим процессом и противоопухолевой терапией [10, 124, 179, 194, 203].

Российская Федерация является одной из 20 стран-лидеров с наиболее высоким показателем общей 5-летней выживаемости детей и подростков с онкологическими заболеваниями, достигающим 75 % и выше [22, 62, 124].

Пациенты с гемобластомами и ЗНО ЦНС (более половины в структуре) подвергаются многофазной полихимиотерапии [33, 53, 82] с включением кортикостероидов, миелосупрессивной и иммуносупрессивной терапии [49, 50, 51, 80, 81], что повышает риск развития инфекционных осложнений, реактивации ЛТИ и туберкулеза у лиц, находящихся между блоками полихимиотерапии вне стационара [96, 102, 149, 173, 198].

С учетом вышеизложенного, для уменьшения бремени туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями необходима разработка научно обоснованных алгоритмов скрининга и диагностики туберкулеза у пациентов данной группы.

1.3. Эпидемиологические аспекты туберкулеза, сочетанного с онкологическими заболеваниями, у детей и подростков

Коморбидность туберкулеза и онкологических заболеваний является общепризнанной клинической проблемой, однако до настоящего времени она остается малоизученной [17, 136, 211, 214].

В настоящее время имеются ограниченные сведения о частоте сочетания туберкулеза и ЗНО у взрослых, детей и подростков как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации, что связано с отсутствием единого регистра пациентов с туберкулезом и онкологическими заболеваниями, а также с трудностями выполнения комплексного анализа эпидемиологических характеристик данной коморбидной патологии, обусловленными различиями в используемых формах статистического наблюдения [24, 55, 92, 207].

Основные представления об эпидемической ситуации по туберкулезу, сочетанному с онкологическими заболеваниями, в настоящее время сформированы благодаря исследованиям, полностью или преимущественно охватывающим взрослую популяцию [154, 191, 205]. Исследования ряда авторов демонстрируют, что частота развития туберкулеза у пациентов с ЗНО может достигать 3–9 % [98, 117, 155, 185].

M. Assefa et al. (2025) в систематическом обзоре и метаанализе, посвященном изучению глобального бремени туберкулеза в популяции пациентов с онкологическими заболеваниями, установили, что из 2 135 402 пациентов со злокачественными новообразованиями, включенных в 13 исследований, туберкулез был диагностирован у 31 073 человек; объединенная оценка распространенности туберкулеза у больных с ЗНО составила 3,69 % (95 % ДИ = [1,79–5,58]) при крайне высокой степени гетерогенности ($I^2 = 99,99$ %). Суммарная распространенность туберкулеза у пациентов с ЗНО в Европейском регионе достигла 7,04 % (95 % ДИ: [1,09–12,99]), в Северной Америке – 8,78 % (95 % ДИ = [8,45–9,1]). Наиболее высокий показатель распространенности туберкулеза был зарегистрирован в подгруппе пациентов с солидными ЗНО – 6,84 % (95 % ДИ: [4,3–9,38]); в подгруппе, включавшей пациентов с гемобластозами и солидными ЗНО, он составил 3,63 % (95 % ДИ: [1,46–5,8]). Туберкулез органов дыхания был диагностирован у 3,05 % пациентов, внелегочных локализаций – в 0,77 % наблюдений. Летальность, непосредственно связанная с развитием туберкулеза у больных с онкологическими заболеваниями, составила 0,04 % [98].

В настоящее время в мировой литературе существуют немногочисленные данные о заболеваемости туберкулезом пациентов с онкологическими заболеваниями, которым была выполнена трансплантация солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток [132, 193]. У реципиентов трансплантата солидных органов при туберкулезе, развившемся в посттрансплантационном периоде, летальность может достигать 20–30 %, причем сопоставимые показатели регистрируются как во взрослой, так и в детской популяции [93, 129]. Еще более высокий уровень летальности отмечается у реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток: при туберкулезе, развившемся после трансплантации, он может достигать 50 %, при этом наиболее неблагоприятные исходы характерны для пациентов, перенесших аллогенную ТГСК [93, 129].

Al-Anazi K.A. et al. (2014) установили, что у лиц, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, туберкулез развивается в 10–40 раз чаще по сравнению с общей популяцией. Частота инфицирования МБТ у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК (алло-ТГСК), составляет от 1 до 16 % и зависит от вида алло-ТГСК и региона проживания. Установлено, что туберкулезный процесс может развиваться в течение 11–337 дней после проведения ТГСК [93, 129].

Данные об эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков с онкологическими заболеваниями на популяционном уровне ограничены, что объясняется отсутствием проспективных многоцентровых исследований, интегрирующих фтизиатрические и онкологические регистры [105, 112].

Имеющиеся публикации, посвященные изучению туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, представлены преимущественно описанием клинических случаев и ретроспективными исследованиями специализированных центров [70, 160, 182, 204, 205].

D.C. Stefan et al. (2008) проанализировали эпидемиологические характеристики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в эндемичном по туберкулезу регионе (Кейптаун): заболеваемость туберкулезом в исследуемой когорте достигла 9 117 на 100 тыс. детского населения

в год, что в 22 раза превышало показатель заболеваемости туберкулезом у детей без онкологических заболеваний. При этом в 47 % случаев туберкулезный процесс был диагностирован в первые 5 месяцев проводимой противоопухолевой химиотерапии, что указывает на реактивацию латентной туберкулезной инфекции. В данной когорте пациентов наиболее частой нозологической формой ЗНО, сочетанной с туберкулезом, был острый лимфобластный лейкоз (22,8 %) [207].

В Российской Федерации изучению вопросов коморбидности туберкулеза и злокачественных новообразований у детей и подростков посвящены единичные работы [70].

Анализ динамики абсолютного числа впервые выявленных случаев туберкулеза и онкологических заболеваний среди детского населения РФ (0–17 лет) за 2013–2025 гг. (Рисунок 1) продемонстрировал устойчивую положительную тенденцию улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков в Российской Федерации за последние 12 лет. Абсолютное количество впервые выявленных случаев туберкулеза в детской популяции достигло исторического минимума – 1984 случая в 2025 г. (против 4 295 случаев в 2014 г.) [40, 83, 84]. Количество детей и подростков с онкологическими заболеваниями сохраняется на стабильном уровне с 3,3–3,9 тыс. новых случаев, выявляемых ежегодно [3].

Отмеченное расхождение тенденций развития эпидемической ситуации по туберкулезу и онкологическим заболеваниям у детей и подростков демонстрирует необходимость совершенствования мероприятий по выявлению и профилактике туберкулеза у пациентов из групп риска (эпидемиологического, медико-биологического и социального) [54, 83, 84] и определяет значимость клинической настороженности и дальнейшего изучения факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями [90, 154].

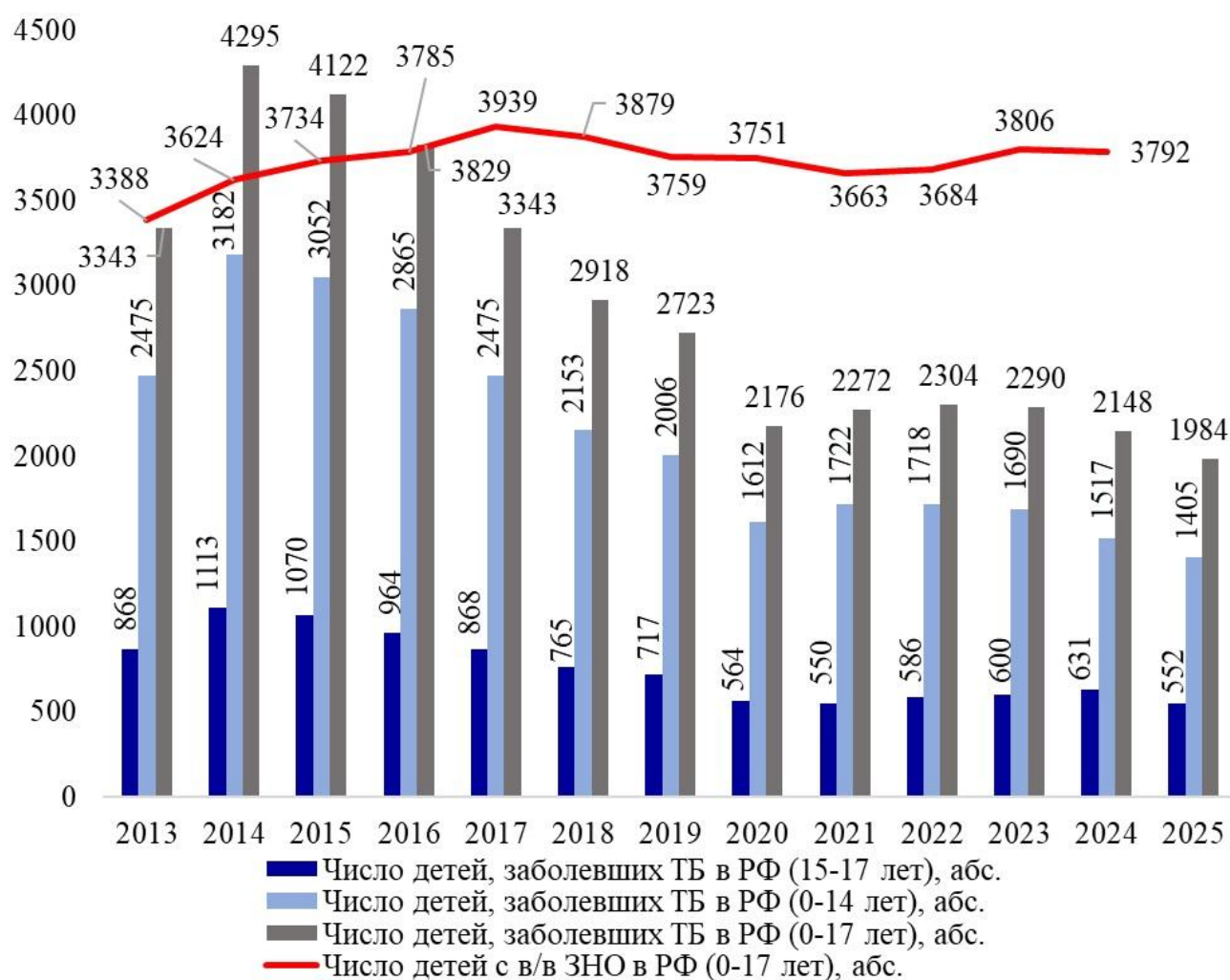


Рисунок 1 — Динамика общего количества впервые выявленных (в/в) случаев туберкулеза и онкологических заболеваний среди детского населения РФ (0–17 лет) за 2013–2025 гг.

Согласно данным когортных ретроспективных исследований, частота развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями может варьировать в широком диапазоне, достигая максимума в эндемичных по туберкулезу регионах. Отсутствие глобальных популяционных регистров и проспективных исследований по оценке эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков, сочетанному с онкологическими заболеваниями, ограничивает понимание истинного бремени сочетанной патологии в педиатрической популяции. Научно-практическая значимость дальнейших исследований данной коморбидной патологии определяется необходимостью

выделения факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, что позволит усовершенствовать подходы к формированию контингентов больных, подлежащих диспансерному наблюдению не только детского онколога, гематолога и педиатра, но и фтизиатра.

1.4. Факторы риска и патогенетические механизмы развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Известно, что наибольший риск развития туберкулеза у детей и подростков формируется при сочетании медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов [31, 32, 55].

Риск развития туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями определяется сочетанным действием трех групп факторов: к первой группе (эпидемиологические факторы риска) относят наличие контакта с больным туберкулезом, проживание в эндемичном по туберкулезу регионе и возраст младше 5 лет или старше 65 лет [55, 136, 196, 204, 213]. Вторая группа факторов связана с характеристиками онкологического процесса и включает нозологическую форму, стадию и гистологический вариант ЗНО, а также нутритивный статус пациентов [92, 149, 161, 186]. Третья группа факторов объединяет ятрогенные причины, сопряженные с развитием нейтропении и лимфопении: назначение противоопухолевой химиотерапии, в том числе ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, лучевой терапии, применение клеточных технологий [102, 155, 166, 187].

Факторы риска развития туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями старше 18 лет являются предметом многочисленных исследований и охарактеризованы с высокой степенью полноты [21, 75, 92, 162].

В рамках проведенного М.Р. Cheng et al. (2017) систематического обзора и метаанализа, посвященного оценке риска развития туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями, были обобщены результаты 23 исследований; общая численность выборки составила 324 041 пациентов, из них туберкулез был

диагностирован у 593 человек. Риск развития туберкулеза у пациентов с гемобластозами, ЗНО легких, головы и шеи был в 9 раз выше по сравнению с общей популяцией, что, по данным авторов, определяет целесообразность скрининга данного контингента больных на ЛТИ с последующим назначением химиопрофилактики пациентам, инфицированным МБТ [186].

Roy P. et al. (2024) провели ретроспективный анализ риска развития туберкулеза, сочетанного с онкологическими заболеваниями у взрослых пациентов: из 906 больных с ЗНО у 42 человек (4,64 %) был диагностирован туберкулез. Туберкулез наиболее часто выявляли у пациентов с ЗНО легких (28 %), лейкозами (25 %), ЗНО желудочно-кишечного тракта (13 %) и мочеполовой системы (13 %). По мнению авторов, пациентам с данными нозологическими формами ЗНО показано проведение скринингового обследования на туберкулез при постановке диагноза (ЗНО) и далее периодически во время проведения противоопухолевой терапии, в связи с высоким риском развития туберкулеза [92].

Dobler C.C. et al. (2017) проведена оценка риска развития туберкулеза у пациентов всех возрастных групп при онкогематологических заболеваниях и солидных ЗНО. По данным метаанализа 13 исследований с общим объемом выборки 921 464 пациента с онкологическими заболеваниями, IRR заболеваемости туберкулезом среди взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями составил 2,61 (95 % ДИ [2,12–3,22]) при индексе неоднородности (I^2), равном 91 %. У взрослых пациентов при гемобластозах IRR заболеваемости туберкулезом составил 3,53 (95 % ДИ [1,63–7,64]; $I^2 = 96$ %), при солидных ЗНО – 2,25 (95% ДИ [1,96–2,58]; $I^2 = 91$ %). Самый высокий относительный риск развития туберкулеза был выявлен у детей с гемобластозами или солидными ЗНО: IRR = 16,82; 95 % ДИ [8,81–32,12]; $I^2 = 79$ %). По мнению авторов, высокий риск развития туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями определяет необходимость проведения систематического скрининга, направленного на выявление ЛТИ и активного туберкулеза [188].

Aldabbagh M.A. et al. (2022) проведен анализ частоты развития ЛТИ и туберкулеза у пациентов, получающих химиотерапию по поводу ЗНО [212]. Общий

объем выборки составил 203 человека; ЛТИ была выявлена в 8,4 % случаев; туберкулез был диагностирован в 3,9 % [198]. Авторы подчеркивают, что в эндемичных по туберкулезу регионах целесообразно внедрение скрининга на ЛТИ и туберкулез у пациентов с онкологическими заболеваниями до начала противоопухолевой химиотерапии. При принятии решения о кратности проведения скрининга и внепланового обследования на туберкулез и ЛТИ необходимо уточнять актуальные эпидемиологические данные – в первую очередь, информацию о наличии контакта с больным туберкулезом. При некоторых нозологических формах ЗНО пациентам показано проведение курсов противоопухолевой терапии; при этом между блоками противоопухолевой терапии пациенты находятся за пределами стационара со строгим эпидемиологическим контролем. У данного контингента больных на фоне иммуносупрессии, ассоциированной с развитием ЗНО и/или проводимой противоопухолевой терапии, отмечен повышенный риск инфицирования МБТ в межгоспитальный период, что необходимо учитывать при проведении обследования на туберкулез и ЛТИ [92, 198].

В исследовании Карпиной Н.Л. и соавторов (2025), проведенном на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» в период 2018–2025 гг. с включением 61 пациента старше 18 лет с туберкулезом органов дыхания и ЗНО различной локализации, в структуре клинических форм ТОД преобладали инфильтративный и очаговый туберкулез (29,5 % и 24,6 % соответственно), а также туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (13,1%). Установлено статистически значимое увеличение относительного риска (ОР) развития туберкулеза органов дыхания при проведении комбинированной противоопухолевой терапии (сочетание химиотерапии и лучевой терапии) по сравнению с монотерапией (ОР = 2,8), с лучевой терапией (ОР = 2,3), по сравнению с хирургическим лечением (ОР = 2,5). У 60,7 % пациентов туберкулез был диагностирован в периоде ремиссии ЗНО после завершения противоопухолевой терапии. Доля пациентов с рецидивом туберкулеза в данной когорте составила 49,2 %, у некоторых больных давность первичного эпизода превышала 10 лет. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что у

пациентов с онкологическими заболеваниями даже на этапе ремиссии ЗНО сохраняется высокий риск развития туберкулезного процесса [21].

У детей и подростков, в отличие от взрослых, в структуре нозологических форм ЗНО преобладают гемобластозы и некоторые солидные ЗНО (ЗНО ЦНС, костей и суставных хрящей), что определяет специфику факторов риска развития туберкулеза [149, 173].

В детской онкологической практике в зависимости от нозологической формы ЗНО и ожидаемой продолжительности и глубины миелосупрессии выделяют две категории риска развития бактериальных инфекций – высокую и стандартную. К группе высокого риска относят пациентов с острым миелобластным лейкозом на протяжении всего периода химиотерапии (ХТ); пациентов с острым лимфобластным лейкозом и лимфомами в периоде индукции ремиссии либо при терапии рецидива; пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также пациентов с числом гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и длительностью нейтропении более 7 дней. К категории стандартного риска относятся пациенты с солидными ЗНО и острыми лейкозами, находящиеся на поддерживающих режимах ХТ, при условии ожидаемой продолжительности нейтропении менее 7 дней [45, 68, 131, 149, 212].

Повышенный риск развития туберкулеза у детей и подростков с ЗНО ассоциирован с выраженными нарушениями пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т-лимфоцитов, обусловленными как самим онкологическим процессом, так и проводимой противоопухолевой терапией [45, 97, 102, 181].

Длительная иммуносупрессивная терапия, являющаяся неотъемлемым компонентом большинства современных протоколов лечения гемобластозов и солидных опухолей, препятствует полноценному восстановлению клеточного звена иммунитета [45, 131, 151, 198]. Указанные изменения существенно повышают вероятность реактивации ЛТИ и снижают резистентность к экзогенному инфицированию МБТ [45, 90, 189].

У пациентов с онкологическими заболеваниями, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или солидных органов, описан ряд дополнительных факторов риска развития туберкулеза: по данным Al-Anazi K.A. et al. (2014) и Dubois M. et al. (2021), заболеваемость туберкулезом у взрослых реципиентов трансплантата солидных органов в 20–74 раза превышает популяционный уровень [93, 129]. Среди реципиентов ТГСК заболеваемость туберкулезом в 10–40 раз выше, чем в общей популяции [93, 129]. Более высокий риск развития туберкулеза у реципиентов трансплантата солидных органов по сравнению с реципиентами ТГСК объясняется тем, что пациентам с ТГСК, в отличие от реципиентов трансплантата солидных органов, не проводится пожизненная иммуносупрессивная терапия, в связи с чем в посттрансплантационном периоде у реципиентов ТГСК происходит восстановление функции Т-лимфоцитов [93].

По данным ряда исследований, к факторам риска развития туберкулеза в посттрансплантационном периоде относятся: отягощенный социальный и эпидемиологический анамнез, инфицирование МБТ, тяжесть клинического состояния пациента (включая белково-энергетическую недостаточность), назначение иммуносупрессивной терапии, особенно лекарственных препаратов, нарушающих функцию Т-лимфоцитов, а также наличие посттрансплантационных осложнений [93, 129, 132].

У реципиентов ТГСК дополнительными факторами риска являются: вид ТГСК (алло-ТГСК); нозологическая форма ЗНО и связанные с ней показания к проведению ТГСК; режим предтрансплантационного кондиционирования (в частности, применение миелоаблативных режимов кондиционирования), тотальное облучение тела, назначение бусульфана, кортикостероидов, а также развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» [93, 129, 193].

Для реципиентов трансплантата солидных органов дополнительное значение имеет вид трансплантации органа, назначение такролимуса, микофенолата мофетила, циклоспорина, использование иммунобиологических лекарственных препаратов – моноклональных антител [93, 129].

В настоящее время описаны 3 механизма развития туберкулеза в посттрансплантационном периоде: эндогенная реактивация МБТ; развитие туберкулеза, ассоциированного с передачей МБТ от донора; туберкулез, обусловленный инфицированием МБТ после трансплантации (развившийся *de novo*) [93, 129]. Увеличение количества международных поездок и интенсивности миграции, наблюдаемых в настоящее время в мире, не только способствует расширению пула доноров, но и повышает вероятность развития туберкулеза у реципиентов ТГСК и трансплантата солидных органов [93, 129, 193].

Дети, перенесшие трансплантацию солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток, подвергаются высокому риску заболеваемости и смертности от туберкулеза в посттрансплантационный период [93, 129, 193]. Имеются ограниченные данные, посвященные оценке риска развития туберкулеза у детей, перенесших ТГСК и трансплантацию солидных органов [93, 129, 193]. Принимая во внимание различную структуру нозологических форм ЗНО у взрослых пациентов и детей, использование разных протоколов лечения, результаты исследований, полученные при изучении когорты взрослых пациентов, не могут быть полностью экстраполированы на педиатрическую популяцию [132, 193].

У детей – реципиентов трансплантата солидных органов сохраняется необходимость постоянного приема иммуносупрессивной терапии, что ограничивает восстановление функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета и снижает устойчивость к инфекционным заболеваниям, в том числе к туберкулезу [10, 45, 93, 129]. Согласно данным ряда исследователей, показатель летальности, обусловленной развитием туберкулеза у детей и подростков в посттрансплантационном периоде, может достигать 50 % [93, 129].

Патогенез туберкулеза, сочетанного с онкологическими заболеваниями, имеет многофакторный характер и основан на сопряженном влиянии персистенции МБТ, ятрогенной иммуносупрессии и иммунопатологических состояний, обусловленных развитием ЗНО [21, 75, 211]. До настоящего времени особенности патогенеза туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями остаются малоизученными [91, 129, 137, 204].

Ряд авторов указывают на двунаправленный характер патогенетической взаимосвязи, при котором, с одной стороны, туберкулезный процесс может индуцировать развитие злокачественного новообразования, а с другой стороны, онкологическое заболевание и проводимая противоопухолевая терапия, в свою очередь, способствуют реактивации ЛТИ и развитию туберкулеза [37, 154, 211].

Wang C. et al. (2024) проанализировали особенности патогенеза туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями, включая механизмы взаимного влияния туберкулезного процесса и ЗНО, а также роль противоопухолевой терапии в реактивации ЛТИ и развитии туберкулеза. При изучении влияния МБТ на канцерогенез у пациентов с коморбидной патологией авторы выделяют ведущую патогенетическую роль дисбаланса Т-клеточных субпопуляций: активный туберкулезный процесс сопровождается угнетением Th1-опосредованного иммунного ответа и усилением Th2-поляризации, причем выраженность супрессии Th1-звена прямо коррелирует с тяжестью туберкулезного процесса. Th1-клетки реализуют противоопухолевый эффект посредством повышения активности NAD-зависимого фермента SIRT1, тогда как Th2-клетки способны индуцировать сигнальную трансдукцию, ассоциированную с канцерогенезом, через секрецию цитокинов IL-4 и IL-5 [211].

В экспериментальных моделях показано, что МБТ могут угнетать Th1-иммунный ответ через сигнальный путь PD-1/PD-L1, усугубляя тем самым дисбаланс Th1/Th2 и способствуя метастазированию ЗНО [211].

При рассмотрении механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного надзора у пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями, особого внимания заслуживает количественная и качественная характеристика популяции регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs). По данным Wang C. et al. (2024), относительное содержание Tregs в периферической крови при активном туберкулезе статистически значимо выше ($11,44 \pm 2,69$ %), чем при ЛТИ ($7,54 \pm 1,56$ %) и у здоровых лиц ($4,10 \pm 0,99$ %, $p < 0,05$). Повышение Tregs обусловлено индукцией МБТ экспрессии BTLA на дендритных клетках, что усиливает поляризацию Tregs, которые, в свою очередь, блокируют апоптоз,

опосредуемый цитотоксическими Т-лимфоцитами, способствуя ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора. Кроме того, ингибирующая активность Tregs модулируется через экспрессию PD-1, что создает предпосылки для применения таргетной иммунотерапии у пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями [211].

Важным звеном в канцерогенезе, индуцированном МБТ, является активация миелоидных супрессорных клеток (MDSC) и макрофагальная поляризация. Продуцируя избыточное количество активных форм кислорода, данные клетки индуцируют оксидативный стресс, сопровождающийся повреждением ДНК, белков и липидов, а также активацией протоонкогенов Jun и Fos, что приводит к опухолевой трансформации. Помимо прямого генотоксического действия, MDSC имеют иммуносупрессивное действие, секретируя хемокины для рекрутирования Tregs и ингибируя противоопухолевый ответ макрофагов. У пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями, ассоциированные с опухолью макрофаги (TAMs) демонстрируют пластичность фенотипов: интерлейкин-37 индуцирует поляризацию в сторону иммуносупрессивного фенотипа M2, а белок ESAT-6 способен вызывать переход от провоспалительного фенотипа M1 к фенотипу M2, что патогенетически способствует прогрессированию ЗНО [211].

Wang C. et al. (2024) проанализирована ведущая роль рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в механизмах, связывающих развитие туберкулеза с активацией клеточных сигнальных путей, ассоциированных с канцерогенезом. МБТ, стимулируя продукцию эпирегулина (EREG), активируют сигнальный путь EGFR через Toll-подобные рецепторы 2 типа (TLR-2), что ведет к активации сигнальной трансдукции и индукции мутаций гена KRAS. Результаты исследования демонстрируют, что частота мутаций EGFR у пациентов с ЗНО, сочетанным с туберкулезом, достигает 56 % против 34 % в группе пациентов с ЗНО без туберкулеза ($p = 0,038$). По мнению авторов, полученные результаты определяют необходимость учета фтизиатрического анамнеза при назначении таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ, поскольку МБТ могут

модифицировать не только мутационный статус, но и ответ на проводимую терапию [211].

По данным Wang C. et al. (2024), онкологический процесс создает условия для реактивации ЛТИ и развития туберкулеза. Высокий уровень АТФ и активация эктофермента CD73 приводят к образованию аденозина, который не только подавляет противоопухолевый иммунитет, но и оказывает защитное действие на внеклеточные патогены, включая МБТ, опосредуя иммунные эффекты 3-го типа. Развитие ЗНО сопровождается нарушением микробного разнообразия, снижением бактериальной массы и дисбалансом микробиоты, что ведет к снижению стабильности иммунного гомеостаза и повышению восприимчивости к инфекциям, включая туберкулез [211].

Наиболее значимым ятрогенным фактором, способствующим развитию туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями, является противоопухолевая терапия [131, 155, 211, 187]. По данным Wang C. et al. (2024), проводимая пациентам с ЗНО полихимиотерапия оказывает выраженное иммуносупрессивное действие, индуцируя развитие нейтропении и лейкопении, тяжелого вторичного иммунодефицита и инфекционных осложнений [211].

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ЗНО сопряжено с дополнительным риском развития туберкулеза: блокирование PD-1/PD-L1, призванное усилить противоопухолевый ответ, создает предпосылки для реактивации ЛТИ и развития активного туберкулеза; частота развития туберкулеза у пациентов с ЗНО на фоне терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 в 35 раз превышает популяционные показатели, достигая 2000 случаев на 100 тыс. населения. По мнению авторов, полученные результаты являются основанием для проведения обязательного скрининга на ЛТИ у пациентов с ЗНО, а также интегральной оценки соотношения риска и пользы перед инициацией иммунотерапии у пациентов с ЗНО, инфицированных МБТ [155, 166, 211, 187].

Ashenafi S. и Brighenti S. (2022) изучили особенности формирования туберкулезной гранулемы у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также описали механизмы реактивации туберкулезной инфекции у пациентов с ЗНО на

фоне иммунотерапии. Авторы подчеркивают, что туберкулезная гранулема характеризуется выраженным remodelированием тканей, наличием зон гипоксии и некроза, обширным фиброзом и формированием локальной иммуносупрессии, что создает условия для персистенции микобактерий туберкулеза (МБТ) [98].

Авторами описан механизм поляризации макрофагов у пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями: известно, что провоспалительные макрофаги M1, секретирующие IL-1 β , IL-6, TNF- α и обладающие цитотоксической и антимикробной активностью, играют протективную роль, тогда как макрофаги M2, экспрессирующие аргиназу-1 и подавляющие иммунный ответ Th1-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) способствуют росту МБТ и прогрессированию ЗНО. Основными эффекторными клетками в защите от внутриклеточных патогенов и опухолевых клеток признаются CD4+Th1, продуцирующие IFN- γ и TNF- α , а также цитотоксические CD8+Т-лимфоциты, реализующие контакт-зависимое уничтожение инфицированных клеток за счет экзоцитоза перфорины, гранзимов и гранулизина. Нарушение поляризации в сторону M2-фенотипа рассматривается авторами как один из главных механизмов иммунной эвазии, используемых вирулентными штаммами МБТ для длительной персистенции [95].

Авторами детально рассматривается роль клеточного иммунитета в локальном микроокружении гранулемы (granuloma microenvironment, GME) и микроокружении опухоли (tumor microenvironment, TME); описана роль регуляторных Т-клеток (Treg) и миелоидных супрессорных клеток (MDSC) в механизме развития локальной иммуносупрессии в GME. По данным авторов, в хронических туберкулезных гранулемах наблюдается экспансия CD4+FoxP3+Treg-клеток, секретирующих IL-10 и TGF- β , а также MDSC, которые подавляют пролиферацию эффекторных Т-клеток и выработку ими цитокинов через аргиназу-1 и индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO). В гранулематозной ткани установлена высокая экспрессия ингибирующих молекул иммунных контрольных точек, таких как PD-1, CTLA-4, LAG-3 и TIM-3. Авторы отмечают, что блокада PD-1 у приматов, инфицированных МБТ, сопровождалась повышением бактериальной

нагрузки, усилением продукции провоспалительных цитокинов и дисфункцией Т-клеток, что свидетельствует о фундаментальной роли PD-1-сигналинга в ограничении избыточного иммунопатологического воспаления и поддержании тканевого гомеостаза [95].

Ashenafi S. и Brighenti S. (2022) у пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями, выделяют два иммунофенотипа туберкулезных гранул: гранулемы с инфильтрацией Т-лимфоцитами среднего уровня (immune-inflamed, hot TB granuloma) и туберкулезные гранулемы, в которых Т-лимфоциты локализуются в фиброзной капсуле, не проникая к очагу инфицированных макрофагов (immune-excluded or cold TB granuloma) [95]. При иммуногистохимическом окрашивании CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в GME гранулем прослеживается градиент пространственного распределения Т-клеток в указанных иммунофенотипах: фенотип immune-inflamed (hot TB granuloma) характеризуется Т-клеточной инфильтрацией среднего уровня, при этом клеточный состав может включать как эффекторные Т-лимфоциты, так и регуляторные Т-клетки (Treg) в различных количественных соотношениях. Данный фенотип туберкулезных гранул авторы описывают у пациентов с ЗНО на фоне иммунного гранулематозного воспаления [95]. Фенотип immune-excluded (cold TB granuloma) отличается низкой степенью Т-клеточной инфильтрации, причем Т-лимфоциты преимущественно скапливаются вокруг фиброзной капсулы очага поражения; данный фенотип туберкулезных гранул авторы описывают у пациентов с ЗНО на фоне иммуносупрессии [95].

Подобно опухолевому микроокружению, ограничение миграции эффекторных Т-клеток в GME связывается авторами с плотностью коллагенового внеклеточного матрикса, активностью фибробластов и продукцией хемокинов (в частности, CXCL12 и IL-8). В контексте тканевого ремоделирования обсуждается роль ангиогенеза: повышенная продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в гранулемах коррелирует с размером очагов, гипоксией и некрозом. Экспериментальное подавление сигнального пути VEGF способствовало

нормализации сосудистого русла, снижению гипоксии и уменьшению бактериальной нагрузки [95].

Наиболее клинически значимая часть исследования Ashenafi S. и Brighenti S. (2022) посвящена анализу риска реактивации туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек. Авторы приводят данные ретроспективного анализа, согласно которым среди 73 886 зарегистрированных нежелательных явлений на фоне терапии пятью ингибиторами PD-1/PD-L1, одобренными FDA, было выявлено 72 случая активного туберкулеза. Из 72 случаев туберкулеза 63 были связаны с реактивацией ЛТИ на фоне терапии блокаторами PD-1 (наибольшее число реактиваций приходилось на ниволумаб), тогда как на блокаторы PD-L1 приходилось лишь 9 случаев, причем авелумаб не ассоциировался ни с одним случаем туберкулеза. Авторы объясняют этот феномен не только иммуносупрессией, обусловленной самим онкологическим процессом, но и сложным балансом между эффекторными PD-1+CD8⁺ Т-клетками и PD-1⁺ Treg-клетками в локальном микроокружении GME, где преобладание последних может приводить к снижению противомикробного иммунитета и прогрессированию туберкулеза. Высокая экспрессия PD-L1 и IDO в GME, в свою очередь, создает благоприятную среду для реактивации МБТ при подавлении данного сигнального пути [95].

Ashenafi S. и Brighenti S. (2022) подчеркивают клиническую значимость гетерогенности иммунофенотипов туберкулезных гранул у пациентов с онкологическими заболеваниями и предлагают концепцию эндотипов туберкулеза, основанную на молекулярных профилях (транскриптомных, эпигенетических и метаболических), аналогичную подходам персонализированной онкологии. По мнению авторов, полученные данные подчеркивают необходимость детального изучения фенотипической и функциональной гетерогенности клеточных субпопуляций в GME, ремоделирования внеклеточного матрикса и роли контрольных точек для разработки дифференцированных стратегий таргетной иммунотерапии у пациентов с коморбидной патологией (tuberculosis comorbid with

tumor – TCWT) и адъювантных методов лечения, направленных на повышение эффективности эрадикации персистирующих форм МБТ у пациентов с онкологическими заболеваниями [95].

Пациенты с онкологическими заболеваниями на фоне иммуносупрессии, обусловленной развитием ЗНО и проводимой противоопухолевой терапии, подвержены высокому риску развития туберкулеза; при этом туберкулез у данного контингента больных может развиваться как в результате реактивации ЛТИ, так и на фоне экзогенного инфицирования МБТ. У реципиентов трансплантата солидных органов дополнительно описан искусственный путь передачи МБТ, при котором развитие туберкулезного процесса происходит в результате пересадки зараженных органов донора.

Патогенез туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями представляет собой каскад иммунопатологических механизмов, включающих дисрегуляцию Т-клеточных субпопуляций, поляризацию макрофагов в сторону иммуносупрессивного фенотипа, генотоксическое действие активных форм кислорода, модуляцию сигнальных путей (EGFR), ассоциированных с канцерогенезом, а также влияние противоопухолевой терапии с иммуносупрессивным и цитотоксическим действием.

Патогенетические механизмы и особенности факторов риска развития туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями определяют сложность своевременного выявления туберкулеза у данного контингента больных. В связи с этим первостепенное значение приобретает выделение симптомов, сходных с туберкулезом, для его своевременного выявления у данного контингента больных.

1.5. Клинические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в современных условиях

В настоящее время в мировой и отечественной научной литературе представлен значительный объем публикаций, демонстрирующих отличия

клинических проявлений туберкулеза у иммунокомпрометированных пациентов от таковых в общей популяции [90, 131, 136, 204, 214].

Структура клинических форм и клинические проявления туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями могут различаться в зависимости от нозологической формы и стадии ЗНО, объема проводимой противоопухолевой терапии и выраженности иммуносупрессии, от возраста пациента на момент развития туберкулезного процесса [17, 73].

По данным ряда исследований, у 30-50 % пациентов с онкологическими заболеваниями туберкулез протекает с поражением органов внелегочной локализации и генерализацией туберкулезного процесса [86, 89, 96, 116]. У пациентов с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями, описаны поражение печени [7], селезенки [26], костей [118, 182], менингеальных оболочек [170], кишечника [115], лимфатических узлов [169], органов репродуктивной системы [212]. Особо опасной формой является гематогенный диссеминированный туберкулез с поражением центральной нервной системы, характеризующийся высоким уровнем летальности и жизнеугрожающих осложнений [19, 27, 74, 101].

Ряд авторов подчеркивают схожесть клинических симптомов туберкулеза и онкологических заболеваний (проявлений интоксикационного, астенического, респираторного синдромов, наличие локальных жалоб со стороны пораженных органов и систем), что определяет сложность дифференциальной диагностики между туберкулезным процессом и ЗНО и приводит к несвоевременному выявлению туберкулеза [67, 75, 96].

Sun W. et al. (2022) установлено, что у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ЗНО легких, статистически значимо чаще выявляли кашель и геморрагический выпот в плевральной полости, ночная потливость наблюдалась реже по сравнению с пациентами с туберкулезом без коморбидной патологии. Частота выявления боли в груди, кровохарканья, лихорадки, снижения массы тела, шейной лимфаденопатии статистически значимо не отличалась [121].

Zhang P. et al. (2023) описаны особенности туберкулеза у 5 пациентов 23–63 лет с онкогематологическими заболеваниями, получавших CAR-T-клеточную терапию, в том числе в комбинации с трансплантацией аутологичных стволовых клеток [102]. Во всех случаях отмечено появление фебрильной лихорадки, кашля с мокротой, у 2 из 5 – развитие генерализованного туберкулеза с поражением ЦНС [102].

Дети и подростки с гемобластозами и солидными ЗНО подвержены повышенному риску развития туберкулеза и склонны к развитию генерализации туберкулезного процесса и жизнеугрожающих осложнений [193, 204]. В работах ряда авторов подчеркивается, что у детей и подростков с онкологическими заболеваниями может наблюдаться как манифестное развитие туберкулеза, так и его бессимптомное или малосимптомное начало [192, 195].

Karakas Z. et al. (2003) описаны клинические проявления туберкулеза у детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Из 70 детей, включенных в исследование, у 14 (20%) диагностирован туберкулез органов дыхания; у 4 – до развития ЛХ, у 2 туберкулез и ЛХ были выявлены одновременно, у 7 – во время терапии ЛХ, и у 2 – после завершения лечения ЛХ. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания были представлены кашлем – в 50 %, лихорадкой – в 35,7 %, потерей массы тела – в 7 % и ночной потливостью – в 7 % случаях. Контакт с больным туберкулезом выявлен в 35,7 %. Ни в одном случае туберкулез органов дыхания не был причиной летального исхода. Клиническая манифестация туберкулеза у пациентов с ЛХ характеризовалась неспецифичностью и сходством с симптоматикой лимфопролиферативного заболевания, что подтверждает необходимость активного скрининга на туберкулез детей и подростков с ЛХ на всех этапах лечения [180].

Tadmori I. et al. (2022) представили два клинических наблюдения о случаях развития туберкулеза у детей с онкогематологическими заболеваниями на фоне проводимой химиотерапии. В первом клиническом наблюдении у ребенка 7 лет с лимфомой Ходжкина, поражением шейных и подмышечных лимфатических узлов и наличием лихорадки, ухудшения общего состояния через 6 месяцев от начала

противоопухолевой терапии отмечалось возобновление лихорадки до 38,5°C, появление кашля с гнойной мокротой, потерю массы тела на 3 кг и ухудшение общего состояния. При проведении СКТ ОГП выявлена каверна в нижней доле правого легкого с перифокальной инфильтрацией, очаги обсеменения и «матового стекла» в нижней доле правого легкого, признаки медиастинальной лимфаденопатии. При бактериоскопии мокроты выявлены кислотоустойчивые микобактерии. При проведении иммунодиагностики выявлена положительная реакция на туберкулиновую пробу [91].

Во втором клиническом наблюдении у ребенка 5 лет с острым лимфобластным лейкозом, получающего курс химиотерапии, через 20 месяцев от начала лечения отмечалось появление лихорадки до 38–39 °С, постепенное развитие правосторонней шейной лимфаденопатии с формированием конгломерата лимфатических узлов размером до 6×4 см, в течение 5 недель. При проведении иммунодиагностики выявлена положительная реакция на туберкулиновую пробу. По результатам морфологического исследования операционного материала верифицирован туберкулез периферических лимфатических узлов. Авторы данных клинических наблюдений подчеркивают, что в обоих случаях туберкулезный процесс протекал с типичными, но неспецифическими симптомами (лихорадка, кашель, потеря массы тела, периферическая лимфаденопатия), которые могли маскироваться под проявления гемобластозов или интеркуррентной инфекции [91].

Nanda S. et al. (2026) сообщают о клиническом наблюдении 14-летнего пациента, которому в связи с появлением жалоб на боль в правой половине грудной клетки и поясничной области, потерю массы тела и снижение аппетита, нарастающую слабость, развитием спастического парапареза, анемии II степени было проведено обследование и диагностированы диссеминированный туберкулез легких, осложненный правосторонним плевритом, и туберкулезный спондилит. Ребенок получал курс химиотерапии туберкулеза в комбинации с кортикостероидами. Через 3 месяца от начала лечения появилась лихорадка, одышка, массивный геморрагический плевральный выпот, шейная и паховая

лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, генерализованные отеки, асцит. У пациента было исключено наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза, верифицирован В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ, В-ALL). Авторы подчеркивают необходимость сохранения клинической настороженности в отношении онкогематологических заболеваний у детей и подростков с туберкулезом, особенно при прогрессировании симптомов на фоне рациональной противотуберкулезной химиотерапии с высокой приверженностью пациента лечению [118].

Лозовской М. Э. и соавторами (2021) описан клинический случай развития ОЛЛ у ребенка 6 лет с ТВГЛУ. До развития ОЛЛ у ребенка отмечалось благоприятное течение туберкулезного процесса, несмотря на контакт с больными с МЛУ-ТБ. На 10-м месяце от момента выявления туберкулеза у пациента отмечено появление боли в животе, повышение температуры тела до фебрильных цифр, увеличение размеров печени и селезенки; при проведении СКТ ОГП выявлены множественные участки консолидации в обоих легких, расположенные субплеврально, и двусторонний гидроторакс. У ребенка был верифицирован ОЛЛ; начат курс химиотерапии лейкоза, проведена антибактериальная терапия. Через 1 месяц от начала противоопухолевой терапии у ребенка выявлен инвазивный аспергиллез, проведен курс противогрибковой терапии. У ребенка достигнуто клиническое излечение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и ремиссия острого лимфобластного лейкоза [70].

Dubois M. et al. (2021) показано, что структура клинических форм и клиническая картина туберкулеза, развившегося после трансплантации ГСК и солидных органов, варьибельны и могут отличаться от таковых у иммунокомпетентных пациентов. По данным анализа выборки из 476 реципиентов трансплантата солидных органов в возрасте от 10 месяцев до 71 года, в 51 % случаев был диагностирован туберкулез органов дыхания, 33 % – диссеминированный туберкулез и 16 % – туберкулез внелегочной локализации с поражением желудочно-кишечного тракта, кожи, мышц, костей, суставов, ЦНС, органов мочевыделительной и репродуктивной системы. В выборке 47

реципиентов ТГСК у 80 % пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания, 18 % – туберкулез внелегочной локализации с поражением ЦНС, костей, суставов, мышц, почек и ротовой полости; диссеминированный туберкулез – в 2 % случаев. У реципиентов трансплантата солидных органов и ТГСК туберкулез может манифестировать с появления лихорадки и неспецифических клинических проявлений [129].

У пациентов с онкологическими заболеваниями туберкулез значительно чаще по сравнению с общей популяцией выявляют при развитии жизнеугрожающих осложнений в результате генерализации туберкулезного процесса. Проявления туберкулеза могут маскироваться под симптомы ЗНО, побочные эффекты противоопухолевой терапии и инфекционные осложнения вирусной, бактериальной и грибковой этиологии [146, 147, 160, 178, 197].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет выделить ряд особенностей клинических проявлений туберкулеза детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Наиболее часто встречающиеся симптомы у детей и подростков при коморбидной патологии – лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость, слабость, периферическая и генерализованная лимфаденопатия – в равной степени присущи как онкологическому процессу, так и туберкулезу, что приводит к диагностическим сложностям при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезным процессом и ЗНО. В связи с этим, актуальным является выделение групп клинических симптомов, при появлении которых ребенку с онкологическим процессом показано проведение комплексного обследования для исключения туберкулеза.

Вне зависимости от нозологической формы ЗНО, у детей и подростков более чем в половине случаев описано манифестное развитие туберкулеза с преобладанием симптомов интоксикации и поражением дыхательной системы.

Для детей и подростков с онкологическими заболеваниями (как на фоне развития ЗНО и проводимой противоопухолевой терапии, так и на этапе ремиссии ЗНО) характерен высокий удельный вес туберкулеза внелегочной локализации и генерализованного туберкулеза. Развитие внелегочных форм туберкулеза, в том

числе с поражением ЦНС, сопровождается появлением локальных жалоб со стороны пораженных органов и систем, что необходимо учитывать при динамическом наблюдении данного контингента больных.

На фоне иммуносупрессии, индуцированной как развитием ЗНО, так и проводимой противоопухолевой терапией, может наблюдаться быстрое прогрессирование туберкулезного процесса.

В условиях отсутствия выраженной иммуносупрессии и угнетения Т-клеточного звена иммунитета у детей и подростков с онкологическими заболеваниями возможно бессимптомное или малосимптомное течение туберкулеза, что подчеркивает необходимость проведения активного скрининга для своевременного его выявления.

1.6. Подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Своевременное выявление и диагностика туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями сопряжено с необходимостью преодоления ряда объективных ограничений: сходство клинико-рентгенологических характеристик туберкулезного и онкологического процесса, отсутствие положительной клинико-рентгенологической динамики при проведении антибактериальной терапии широкого спектра действия [5], сложность микробиологической верификации туберкулеза у детей раннего возраста из-за олигобациллярного характера туберкулезного процесса [123, 171, 213].

Беловой О.С., Комаровым И.Г. (2018) проведен анализ современных проблем дифференциальной диагностики туберкулеза и рака легкого у пациентов старше 18 лет. Гипердиагностика инфильтративного туберкулеза легких у пациентов с ЗНО легких составляет от 14 % до 39 %, что приводит к длительному наблюдению данного контингента больных во фтизиатрических учреждениях и несвоевременному назначению противоопухолевой терапии. Авторы утверждают, что, несмотря на высокий уровень развития медицинских технологий в настоящее

время, проблема своевременного проведения дифференциальной диагностики между туберкулезом органов дыхания и раком легких остается актуальной. Клинический прогноз у данного контингента больных зависит от полноты обследования, рационального применения доступных диагностических методов и своевременного направления пациентов в специализированные центры [5, 56, 113, 150, 178].

Van Heerden J.K. et al. (2021) проведен анализ частоты диагностических ошибок, в том числе гипердиагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. Изучены данные медицинской документации 539 пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых в течение 1 месяца после верификации ЗНО был диагностирован туберкулез, а также пациентов, которым на момент верификации ЗНО проводилась противотуберкулезная терапия (ПТТ) по поводу диагностированного туберкулеза органов дыхания или внелегочной локализации. Доля пациентов, у которых на момент верификации ЗНО был диагностирован туберкулез, составила 5 % от объема общей выборки. В данной подгруппе в 81 % случаев был установлен контакт с больным туберкулезом; у 50 % зафиксирован положительный результат туберкулиновой пробы. При проведении лучевого обследования у 59 % пациентов патологические изменения на рентгенограмме ОГП были расценены как проявления туберкулеза, у 41 % - как сходные с туберкулезом. Продолжительность задержки между диагностикой туберкулеза и верификацией ЗНО составила 25 дней. У 38 % пациентов был летальный исход; во всех случаях причиной смерти было развитие ЗНО. В подгруппе детей, у которых был диагностирован туберкулез до развития ЗНО или в течение 1 месяца после верификации ЗНО, смертность составила 60 % [112].

В настоящее время как в РФ, так и в мире для выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков применяются иммунодиагностические тесты [48]. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ с 2 ТЕ) является классическим внутрикожным туберкулиновым тестом, в РФ применяется для массового скрининга у детей в возрасте от 1 года до 7 лет включительно (при отсутствии вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М – с 6 месяцев) [32, 41, 77]. Для проведения пробы

используют туберкулин – очищенный белковый дериват, представляющий собой смесь антигенов *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Тест основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) в ответ на введение туберкулина; формирование инфильтрата (папулы) в месте инъекции свидетельствует о сенсибилизации организма к антигенам микобактерий. Основные ограничения ПМ с 2 ТЕ в выявлении и диагностике туберкулеза обусловлены ее низкой специфичностью: большинство антигенов, входящих в состав туберкулина, присутствуют в вакцинном штамме *M. bovis* BCG и нетуберкулезных микобактериях (НТМБ), что приводит к высокой частоте ложноположительных результатов пробы с аллергеном туберкулезным очищенным у детей, вакцинированных БЦЖ / БЦЖ-М и при инфицировании НТМБ. Существенным ограничением диагностической ценности ПМ с 2 ТЕ является невозможность проведения дифференциальной диагностики между ЛТИ и туберкулезом [33, 48, 78]. Интерпретация ПМ с 2 ТЕ у иммунокомпрометированных пациентов затруднена из-за высокой частоты ложноотрицательных реакций [72, 133].

В 2022 г. ВОЗ одобрила для применения в клинической практике новый класс кожных тестов на основе антигенов МБТ. В данную группу тестов вошли проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Россия), C-TST (Китай) и C-Tb (Индия) [72]. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (проба с АТР, Диаскинтест) разработана в РФ в 2008 г. и применяется при проведении массового скрининга на туберкулез и ЛТИ у детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет. В состав препарата входит гибридный рекомбинантный белок, состоящий из двух специфических для *M. tuberculosis* антигенов – ESAT-6 и CFP-10 [20, 27, 29, 30, 72]. Детям в возрасте до 7 лет с положительной реакцией на ПМ с 2 ТЕ ППД-Л проба с АТР проводится для дифференциальной диагностики между поствакцинальной аллергией и ЛТИ, для выявления туберкулеза [16, 19, 20, 61]. При выявлении положительной реакции на пробу с АТР дети всех возрастных групп направляются на рентгенологическое обследование (СКТ ОГП) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Информативность пробы с АТР хорошо изучена у

детей и подростков с иммуносупрессией, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией и приемом генно-инженерных биологических препаратов, информативность данного иммунодиагностического теста у пациентов с онкологическими заболеваниями малоизучена [6, 23, 27].

Важным этапом в развитии иммунологической диагностики туберкулеза стало включение ВОЗ в консолидированные руководства, в том числе для лиц из групп риска IGRA-тестов [128]. Принцип действия IGRA-тестов основан на выявлении интерферона- γ (IFN- γ), выделяемого сенсibilизированными Т-лимфоцитами *in vitro* [128].

Т-SPOT.TB основан на определении количества Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10 [128]. В РФ Т-SPOT.TB применяется с 2012 г. [32, 77]. QuantiFERON-TB Gold основан на измерении концентрации IFN- γ , высвобождаемого Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими антигенами МБТ [128, 174, 175]. В РФ QuantiFERON-TB Gold применяется с 2010 г. [32, 77].

Диагностическая ценность IGRA-тестов у иммунокомпетентных лиц хорошо изучена в общей популяции. Для выявления туберкулеза IGRA-тесты имеют сопоставимую или даже более высокую чувствительность по сравнению с ПМ, но более высокую специфичность [128]. У иммунокомпрометированных пациентов при нарушении функционального состояния иммунной системы, особенно Т-клеточного звена иммунитета, чувствительность и специфичность IGRA-тестов может снижаться [174, 175, 176, 183]. В соответствии с руководствами некоторых стран по иммунодиагностике туберкулеза, IGRA-тесты могут заменять TST при выявлении туберкулеза у отдельных контингентов больных, например, у пациентов, которым планируется назначение ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [119, 128].

У детей младше 5 лет может отмечаться снижение диагностической ценности IGRA-тестов в выявлении туберкулеза [128, 158]. Чувствительность IGRA-тестов в возрастной группе 2–4 года составила 58,7 %, у детей младше 2 лет – 51,9 % [128]. Ряд авторов отмечают, что у детей в возрасте до 2 лет с диагностированным

туберкулезом частота сомнительных и неопределенных результатов IGRA-тестов может достигать 40 % [128, 210].

По данным Meier N.R. et al. (2019) общая частота неопределенных результатов IGRA-тестов составила 4% от общего объема выборки, включающей 107 418 участников. При сравнении информативности QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB не выявлено статистически значимых различий в частоте неопределенных результатов (0,05 и 0,03 соответственно). При сравнительном анализе информативности IGRA-тестов в подгруппе пациентов с иммуносупрессией при T-SPOT.TB зафиксировано статистически значимое снижение частоты неопределенных результатов по сравнению с QuantiFERON-TB, что подтвердило преимущество T-SPOT.TB [184].

Stefan D.C. et al. (2010) показано, что у детей с онкологическими заболеваниями до назначения противоопухолевой терапии как иммунодиагностические тесты *in vivo*, так и *in vitro* характеризуются сниженной чувствительностью по сравнению с общей популяцией, а также высокой частотой расхождения положительных, отрицательных, сомнительных и неопределенных результатов, в связи с чем ни один из иммунодиагностических тестов не может быть использован изолированно для выявления или исключения ЛТИ и туберкулеза [159].

Batista M.V. et al. (2025) оценили информативность IGRA-тестов (T-SPOT.TB и QuantiFERON-TB, QFT-TB) в выявлении и диагностике ЛТИ и туберкулеза у пациентов с онкологическими заболеваниями в выборке 1 299 больных. У 4 % была диагностирована ЛТИ, у 1 % – туберкулез. При T-SPOT.TB статистически значимо чаще, чем при QFT-TB, выявляли положительный результат – в 89 % против 65 %. Частота неопределенных результатов при применении QFT-TB была выше, чем при T-SPOT.TB – 35 % против 10 %. По данным многофакторного анализа у пациентов с онкологическими заболеваниями выявлены независимые предикторы получения невалидных результатов T-SPOT.TB: прием алемтузумаба, снижение уровня гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов или сывороточного альбумина. Независимыми предикторами неопределенных результатов QFT-TB были:

женский пол, предшествующий прием системных кортикостероидов, снижение уровня гемоглобина, сывороточного альбумина или повышение абсолютного количества нейтрофилов. Авторами доказано, что при выявлении туберкулеза и скрининге на ЛТИ T-SPOT.TB более информативен, чем QFT-TB [201].

Fritschi N.A. et al. (2022) показано, что у детей и подростков может отмечаться бессимптомное течение туберкулеза в 31 % случаев. У детей с субклиническим течением туберкулеза частота подтверждения диагноза культуральным или молекулярно-генетическим методом составляет 34,9 % против 63,8 % у пациентов с манифестным течением туберкулеза, что определяет высокую значимость иммунологических и рентгенологических методов обследования при выявлении и диагностике туберкулеза [192].

Сложности при заборе биологического материала у детей, особенно раннего возраста, обуславливают более низкую частоту верификации туберкулеза культуральным методом по сравнению со взрослыми – 51,7 % против 61,2 % (данные UKHSA, 2024) [209]. Поскольку дети раннего возраста не способны откашливать мокроту, получение образцов для микробиологического исследования нередко требует применения инвазивных методов диагностики [209].

По мнению ряда авторов, новейшие методы молекулярной экспресс-диагностики могут использоваться при проведении скрининга на туберкулез в группах высокого риска [161, 190, 172].

Church E.C. et al. (2024) оценили чувствительность и специфичность исследования мазков из ротовой полости молекулярно-генетическими методами (МГМ) при выявлении туберкулеза органов дыхания у взрослых и детей. Объем выборки составил 3 083 человека; чувствительность МГМ варьировала от 36 % до 91 % взрослых и от 5 % до 42 % у детей. Специфичность исследуемого диагностического метода во всех возрастных группах варьировала от 66 % до 100 %, в большинстве исследований сообщалось о специфичности более 90 % [171].

Tomaz A.P. et al. (2021) оценили информативность МГМ (Xpert® MTB/RIF, Xpert) в диагностике туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций у иммунокомпрометированных и иммунокомпетентных пациентов. Исследованы

924 образца у 743 пациентов; информативность Xpert оценивали относительно культурального метода и составного эталонного стандарта как золотого стандарта. В 29,5 % случаев был диагностирован туберкулез, в 21,1 % – подозрение на туберкулез, в 49,3 % – отсутствие данных за туберкулез. Чувствительность Xpert и АFB-микроскопии, рассчитанная по отношению к культуральному методу, составила 96 % и 62 %. Чувствительность Xpert, АFB-микроскопии и культурального метода 40,7 %, 20 % и 25 % соответственно. Суммарные показатели чувствительности и специфичности Xpert составили 96 % и 94 % соответственно. Чувствительность Xpert для легочных и внелегочных образцов диагностического материала составила 44,6 % и 29,3 %. При применении Xpert ДНК МБТ обнаружена в 60,9 % случаев с диагностированным туберкулезом и отрицательными результатами посева на питательные среды и у 75,4 % пациентов с диагностированным туберкулезом и отрицательными результатами АFB-микроскопии [202]. Принимая во внимание сложности микробиологической верификации туберкулеза у детей (олигобациллярный характер, частое проглатывание мокроты), на комплексное микробиологическое исследование при подозрении на туберкулез должен быть направлен любой доступный биологический материал [63, 105, 213].

Методы визуализации органов грудной полости (ОГП) у детей и подростков являются одной из основных групп диагностических исследований, применяемых в клинической практике фтизиатров, онкологов и онкогематологов [65, 110, 111].

Vasiliu A. et al. (2021) провели анализ информативности клинического и рентгенологического скрининга у детей в возрасте до 14 лет включительно из контакта с больным туберкулезом. Степень согласованности между результатами клинического и рентгенологического скрининга у пациентов данной когорты демонстрирует выраженную гетерогенность: величина коэффициента РАВАК (Prevalence-Adjusted Bias-Adjusted Kappa) варьировала от 0,09 до 0,97 у детей в возрасте до 5 лет и от 0,22 до 0,98 в возрастной группе от 5 до 14 лет. Доля детей, у которых отсутствовали клинические симптомы, сходные с туберкулезом, и при этом не были выявлены патологические изменения на рентгенограмме органов

грудной полости, в младшей возрастной группе составила 98,7 %, в возрасте 5–14 лет – 98,1 %. Доля детей, у которых выявлен туберкулез по результатам рентгенологического скрининга при отсутствии клинических проявлений, не превышает 1,3–1,9 %, что подтверждает эффективность клинического скрининга туберкулеза у данного контингента больных [195].

В настоящее время спиральная компьютерная томография органов грудной полости (СКТ ОГП) считается золотым стандартом инструментальной визуализации туберкулеза органов дыхания у детей и подростков и характеризуется более высокой диагностической эффективностью, чувствительностью и специфичностью в выявлении и диагностике туберкулезного процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах по сравнению с рентгенографией ОГП, применяется для динамического мониторинга и оценки эффективности противотуберкулезной терапии [110, 111].

Медиастинальная лимфаденопатия является одним из наиболее частых патологических изменений, визуализируемых на рентгенограмме и СКТ ОГП в практике педиатра, фтизиатра и детского онколога [5, 103, 104, 147, 167]. Юсубовой А.Н. с соавт. (2024) выделены четыре основные группы заболеваний у детей и подростков, для которых характерно развитие лимфаденопатии средостения: воспалительные заболевания неспецифической природы; системные заболевания, протекающие с поражением внутригрудного лимфатического аппарата (ЗНО лимфоидной ткани, саркоидоз); анатомо-физиологические особенности и аномалии органов грудной клетки, имитирующие увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ); дизонтогенетические образования средостения. Авторы подчеркивают, что при проведении дифференциальной диагностики медиастинальной лимфаденопатии у детей и подростков необходим комплексный подход, включающий анализ данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного обследования, данных иммунодиагностики и СКТ ОГП, при необходимости проведение морфологической верификации диагноза [9].

По данным Nel M. et al. (2022), у детей и подростков с милиарным туберкулезом, визуализируемым на СКТ ОГП, в 25–40 % случаев отмечается

отсутствие патологических изменений на рентгенограмме ОГП [111]. Признаки диссеминации при милиарном туберкулезе у детей и подростков на СКТ ОГП могут визуализироваться на 10–14 дней раньше, чем на обзорной рентгенограмме легких [111, 148]. СКТ ОГП превосходит рентгенографию легких в выявлении участков консолидации и полостей деструкции в легочной паренхиме, особенно при размерах патологических изменений до 1 см [100, 111, 148], обладает высокой информативностью при дифференциальной диагностике между туберкулезом органов дыхания и поражением легочной паренхимы, ассоциированным с онкологическими заболеваниями [70, 122, 147]. Четырехмерная компьютерная томография (4D-КТ) в настоящее время используется у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания при наличии стенозов трахеобронхиального дерева и трахеобронхомалии; характеризуется высокой анатомической детализацией и применяется преимущественно в специализированных центрах при лечении и динамическом наблюдении пациентов с протяженными посттуберкулезными рубцовыми стенозами главных и долевых бронхов [111].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ), является высокоинформативным методом метаболической визуализации и применяется для стадирования, рестадирования, оценки ответа на терапию и планирования терапии у детей и подростков с онкологическими заболеваниями [14, 33, 43, 44, 58]. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ характеризуется высокой чувствительностью при выявлении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, но низкой специфичностью при наличии солитарных узелковых образований в легких [71]. Применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ не позволяет провести дифференциальную диагностику между туберкулезом органов дыхания и злокачественными новообразованиями с поражением легочной паренхимы и лимфатических узлов средостения, ограничено высокой стоимостью и ограниченной доступностью [71, 111].

По данным Nel M. et al. (2022), у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания магнитно-резонансная томография (МРТ) сопоставима по информативности с компьютерной томографией при выявлении патологических

изменений во внутригрудных лимфатических узлах диаметром более 3-х мм, обладает более низкой чувствительностью и специфичностью в визуализации узелковых изменений в легких, изменений в легочной паренхиме по типу «матового стекла» и «мозаичной перфузии» [111]. Goddu Govindappa S.K. et al. (2023) подчеркивают, что при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезным менингитом и паранеопластическим лимбическим энцефалитом, ассоциированным с развитием лимфомы Ходжкина (синдром Офелии), МРТ головного мозга с контрастированием, оценкой диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и FLAIR-изображений (Fluid Attenuated Inversion Recovery) имеет более высокую информативность по сравнению с компьютерной томографией и должна быть проведена у данного контингента больных при появлении первых неспецифических симптомов поражения ЦНС, даже при отсутствии лихорадки, очаговой и менингеальной симптоматики [170].

В клинической практике ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из наиболее доступных методов визуализации при наличии патологических изменений в лимфатических узлах, плевральной полости, мягких тканях, органах брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, не сопряженным с воздействием ионизирующего излучения [67, 103]. Данный метод характеризуется низкой диагностической эффективностью при дифференциальной диагностике, применяется в сочетании с другими методами [103, 167].

Фибробронхоскопия (ФБС) является высокоинформативным методом выявления патологических изменений трахеобронхиального дерева, проводится при необходимости взятия бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) из нижних отделов дыхательных путей и проведения чрезбронхиальной биопсии медиастинальных лимфатических узлов, применяется при лечении осложненных форм туберкулеза органов дыхания [161].

Новицкой Т.А. и соавторами (2021) проведен анализ морфологических характеристик туберкулеза и рака легкого у взрослых. Изучены результаты морфологического исследования операционного материала 51 пациента. Туберкулез подтвержден у 45 % пациентов с аденокарциномой и 43 % с

плоскоклеточным раком; реже встречались нейроэндокринные опухоли и рак сложного строения (8 % и 4 %). У 33 % больных выявлены признаки активного туберкулезного процесса; в стенках каверн обнаружена картина специфического гранулематозного воспаления с эпителиоидно-клеточными гранулемами, казеозным некрозом и гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса. У пациентов с посттуберкулезными изменениями (67 %) в ткани легкого выявляли пневмосклероз и плевропневмофиброз различной степени выраженности, вплоть до цирротических изменений с включением кальцинатов. У 10 % больных обнаружена аденокарцинома, растущая субплеврально вокруг рубцов с участками антракоза, в которых выявляли фокусы гиперплазии, дисплазии и рака *in situ* («рак в рубце»). Центральный рак диагностирован в 37 % случаев, чаще сочетался с фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом, а также с посттуберкулезными изменениями с преобладанием фиброза в корне легкого и прикорневых зонах. Периферический рак легкого верифицирован в 63 % случаев и чаще был диагностирован у больных с инфильтративным туберкулезом и туберкулемой. В ряде случаев были выявлены некротические изменения в фокусах разрастания опухолевых клеток, при этом зоны некроза ЗНО перемежались с активными туберкулезными изменениями и кровоизлияниями [37].

При некоторых нозологических формах онкологических заболеваний может наблюдаться развитие гранулематозного воспаления, его гистопатологические признаки в ряде случаев напоминают морфологическую картину туберкулезного процесса, что создает дополнительные трудности при дифференциальной диагностике между туберкулезным процессом и злокачественным новообразованием [104], в связи с чем рекомендуется проведение комплексного морфологического исследования диагностического материала с применением гистобактериоскопии, молекулярно-генетических методов и иммуногистохимического исследования [18, 116, 146].

Лабораторные изменения, характерные для системного воспалительного ответа (анемия, гипоальбуминемия, увеличение СОЭ, повышение С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина), не являются специфическими и могут

наблюдаться как при туберкулезе, так и при онкологических заболеваниях [108, 164, 199].

При развитии туберкулеза как у взрослых, так и у детей может отмечаться повышение уровня некоторых онкомаркеров (CA-125, CYFRA 21-1, NSE) в крови и других видах диагностического материала, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики [135, 143, 197].

В настоящее время в мировой практике для выявления туберкулеза применяются системы искусственного интеллекта, а также программы компьютерной поддержки диагностики (Computer-Aided Diagnosis, CAD). В марте 2020 г. ВОЗ одобрила использование CAD-программ для проведения скрининга на туберкулез и организации маршрутизации лиц из групп риска старше 15 лет в регионах с низким уровнем доступности медицинской помощи. При оценке эффективности внедренных CAD-программ отмечено снижение их чувствительности в выявлении туберкулеза у больных старше 60 лет, а также у лиц с перенесенным туберкулезом в анамнезе и наличием посттуберкулезных изменений на рентгенограмме органов грудной полости. Данные об эффективности CAD-программ в выявлении туберкулеза у детей и подростков, в том числе при наличии коморбидной патологии, отсутствуют [3, 111, 177].

По данным United Kingdom Health Security Agency (UKHSA), при диагностике туберкулеза у детей и подростков в Англии медиана времени от первого обращения в медицинскую организацию до начала противотуберкулезной терапии в 2024 г. составила 19 дней. Медиана длительности диагностического этапа туберкулеза всех локализаций в общей педиатрической популяции составляет 45 дней. В 59,5 % случаев лечение было начато в первые 2 месяца от появления симптомов, в 23 % – через 2–4 месяца, в 17,5 % – более 4 месяцев. Медиана задержки назначения противотуберкулезной терапии у детей и подростков с диагностированным туберкулезом в 2024 г. составила 46 дней [209].

Njue N.K. et al. (2025) проанализировали данные медицинской документации 123 детей и подростков с диагностированным туберкулезом (Кения). Медиана времени от первого посещения медицинской организации до начала

противотуберкулезной терапии составила 30 дней. Медиана времени от появления у пациентов симптомов, сходных с туберкулезом, до первого посещения медицинской организации составила 35 дней. Медиана времени от развития симптомов до диагностики туберкулеза составила 69 дней; в 82,9 % случаев отмечено наличие задержки в диагностике от 8 до 266 дней. Медиана времени от момента выявления туберкулеза до назначения противотуберкулезной терапии составила 2 дня; в 4,1 % случаев наблюдались задержки в назначении этиотропной терапии [137].

Резюме

В период стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу основной задачей здравоохранения является организация выявления и профилактики туберкулеза у пациентов из групп риска. Дети и подростки с онкологическими заболеваниями подвергаются высокому риску развития туберкулеза.

Одной из причин позднего выявления туберкулезного процесса у детей и подростков с онкологическими заболеваниями является отсутствие общепринятого алгоритма обследования на туберкулез. Противоречивость суждений об информативности иммунологических тестов, применяемых для выявления туберкулезного процесса на фоне развития онкологических заболеваний у детей разного возраста, не позволяет сделать однозначные выводы в отношении оптимального подбора иммунодиагностических тестов как *in vivo*, так и *in vitro*.

Исследования, в которых обсуждаются вопросы выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, немногочисленны и не полностью отражают особенности клинικο-рентгенологических проявлений коморбидной патологии, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и обосновывает актуальность междисциплинарного подхода в организации ведения данной группы больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и дизайн исследования

Для достижения поставленных цели и задач проведено нерандомизированное комбинированное (ретроспективно-проспективное) сравнительное исследование.

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.

Расчет объема выборочной совокупности произведен по методике К.А. Отдельновой, основанной на заданном уровне значимости $\alpha = 0,05$, согласно которой минимальный объем репрезентативной выборки составляет 100 наблюдений. Детализация репрезентативного объема сравниваемых групп осуществлена при применении номограммы Альтмана, позволяющей сопоставить мощность критерия (80%), вероятность ошибки первого рода (5%) и значение стандартизованной разницы между группами (0,57). По номографической шкале определен минимальный объем сравниваемых групп: $n_1 = 48$ и $n_2 = 48$. Окончательный объем выборки скорректирован с учетом необходимости обеспечения устойчивости выводов при возможных отсевах, в связи с чем общий размер выборочной совокупности составил 105 человек, что обеспечивает достижение заданной статистической мощности при всех запланированных сравнениях [12, 34].

В исследование включено 105 случаев туберкулеза у детей и подростков, которые были распределены в две группы: основную группу (ОГ) – 52 пациента с туберкулезом, сочетанным с онкологическим заболеванием, и контрольную группу (КГ) – 53 пациента с туберкулезом без онкологических заболеваний.

В исследование включали детей и подростков обоего пола при соблюдении следующих **критериев включения:**

- 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 не включения 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.

Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ) на базе детского туберкулезного отделения. Набор пациентов был организован в два этапа: ретроспективный (2018–2021 гг.) и проспективный (2022–2025 гг.).

Диагноз «туберкулез» был выставлен в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» и принятой клинической классификацией туберкулеза [38, 76, 77] по результатам комплексного лабораторного, иммунологического, лучевого, микробиологического, молекулярно-генетического, морфологического и инструментального обследования [44].

Нозологическая форма и клинический диагноз онкогематологического заболевания или солидного злокачественного новообразования у пациентов в основной группе были верифицированы по результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования и исследования биопсийного и/или операционного материала морфологическими методами в медицинских

организациях субъектов Российской Федерации, оказывающих помощь детскому населению по онкологическому профилю в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31.10.2012 г. N 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» (с изменениями и дополнениями от 02.09.2013 г., 04.07.2017 г., 21.02.2020 г.) [15, 33, 35, 43, 44, 49, 50, 64, 80, 82].

Перед назначением курса химиотерапии туберкулеза пациенты основной группы были консультированы детским онкологом и онкогематологом с целью исключения прогрессирования онкологического заболевания и коррекции его лечения.

Изучена медицинская документация: история болезни стационарного больного (форма № 003); выписка из медицинской карты амбулаторного или стационарного больного (форма № 027/у); протоколы телемедицинских консультаций (протоколы консультаций с применением телемедицинских технологий); медицинская документация пациентов из цифровых систем «ЕМИАС», «1С»; данные лучевых методов обследования пациентов из цифровой системы «Комета PACS».

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.).

Схема дизайна и основные этапы исследования представлены на Рисунке 2.

Исследование включало четыре последовательных этапа соответственно поставленным задачам.

Первый этап (решение задачи 1) включал изучение особенностей клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Второй этап (решение задачи 2) был посвящен выделению и анализу особенностей выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

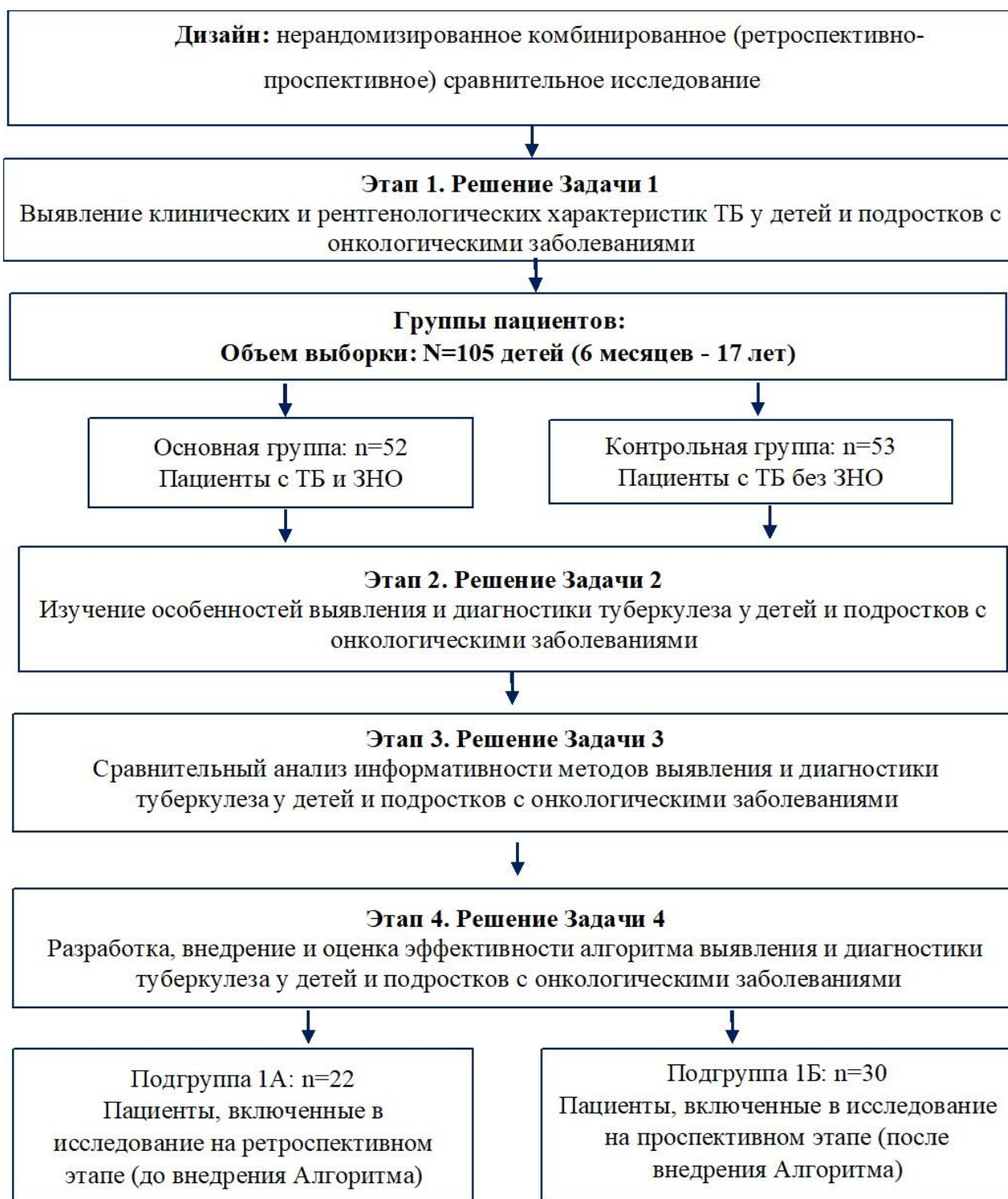


Рисунок 2 - Дизайн и основные этапы исследования

На **третьем этапе** (при решении задачи 3) выполнен анализ информативности различных методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

На **четвертом этапе** (решение задачи 4) разработан и внедрен в практику

алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, проведена оценка эффективности его внедрения.

Для оценки эффективности разработанного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями (далее - Алгоритм) пациенты основной группы были разделены на две подгруппы:

- Подгруппа 1А (n = 22): пациенты, включенные в исследование на ретроспективном этапе (до внедрения Алгоритма);
- Подгруппа 1Б (n = 30): пациенты, включенные в исследование на проспективном этапе (после внедрения Алгоритма).

2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

2.2.1. Демографическая характеристика пациентов

В соответствии с возрастной классификацией ВОЗ и выделяемыми в онкологической практике возрастными периодами [14, 24, 94] выделены 4 возрастные подгруппы: от 0 до 4 лет, от 5 до 9 лет, от 10 до 14 лет и от 15 до 17 лет.

В Таблице 1 представлена демографическая характеристика пациентов в основной и контрольной группах. В основной группе было 28/52 (53,8 %) мальчиков и 24/52 (46,2 %) девочки, в контрольной группе – 23/53 (43,4 %) мальчика и 30/53 (56,6 %) девочек.

Пациенты в исследуемых группах сопоставимы по полу ($\chi^2 = 1,147$, $p = 0,285$) и возрасту ($p > 0,05$) (Таблица 1). В основной группе средний возраст составил $9,1 \pm 0,76$ лет, в контрольной группе – $9,9 \pm 0,74$ лет.

В основной группе дети в возрасте 6 месяцев – 4 года составили 14/52 (26,9 %) случаев; дети 5 – 9 лет – 15/52 (28,8 %); дети 10 – 14 лет – 12/52 (23,1 %); подростки (15 – 17 лет) – 11/52 (21,2 %) случаев. В возрастной группе от 6 месяцев до 4 лет преобладали пациенты мужского пола; в подростковом периоде (15 – 17 лет) – женского пола.

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах

Пол	Основная группа n = 52, абс. (%)		Контрольная группа n = 53, абс. (%)		χ^2	р
Мужской	28 (53,8)		23 (43,4)		1,147	0,285 ¹
Женский	24 (46,2)		30 (56,6)			
Возрастные периоды						
Возрастные периоды	Основная группа n = 52, абс. (%)		Контрольная группа n = 53, абс. (%)		χ^2	р
	м	ж	м	ж		
6 месяцев - 4 года	11 (21,2)	3 (5,8)	9 (16,9)	4 (7,5)	0,079	0,779 ¹
5 - 9 лет	8 (15,4)	7 (13,5)	8 (15,1)	7 (13,2)	0,004	0,951 ¹
10 - 14 лет	7 (13,5)	5 (9,6)	3 (5,7)	8 (15,1)	0,083	0,774 ¹
15 - 17 лет	2 (3,8)	9 (17,3)	3 (5,7)	11 (20,8)	0,401	0,527 ¹
Примечание: ¹ - критерий χ^2 Пирсона.						

В контрольной группе дети в возрасте 6 месяцев – 4 года составили 13/53 (24,5 %) случаев; 5 – 9 лет – 15/53 (28,3 %); 10 – 14 лет – 11/53 (20,8 %); 15 – 17 лет – 14/53 (26,4 %) случаев. В возрастной группе от 6 месяцев до 4 лет также преобладали пациенты мужского пола; в подростковом периоде (15 – 17 лет) – женского пола.

Таким образом, статистически значимых различий по возрасту и полу между исследуемыми группами не выявлено.

2.2.2. Характеристика туберкулезного процесса у пациентов в основной и контрольной группах

Структура клинических форм туберкулеза в исследуемых группах представлена в Таблице 2.

У пациентов в основной группе первичный туберкулезный комплекс (ПТК) диагностирован в 5/52 (9,6 %) случаях, ТВГЛУ – в 20/52 (38,5 %), очаговый туберкулез легких (ОТЛ) – в 5/52 (9,6 %), инфильтративный туберкулез легких

(ИТЛ) – в 6/52 (11,5 %), туберкулема – в 2/52 (3,8 %), диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) – в 8/52 (15,4 %), туберкулезный плеврит – в 2/52 (3,8 %), генерализованный туберкулез с поражением ЦНС – в 4/52 (7,7 %) случаев.

Таблица 2 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов 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
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).				

У детей и подростков в контрольной группе ПТК выявлен в 7/53 (13,2 %), ТВГЛУ – в 22/53 (41,5 %), ОТЛ – в 7/53 (13,2 %), ИТЛ – в 5/53 (9,4 %), туберкулема – в 3/53 (5,7 %), ДТЛ – в 3/53 (5,7 %), туберкулезный плеврит – в 4/53 (7,5 %) случаях, генерализованный туберкулез с поражением ЦНС – у 2/53 (3,8 %) пациентов.

Таким образом, 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 %), тогда как в контрольной группе чаще выявляли очаговый туберкулез легких (13,2 % против 9,6 %).

Следует отметить, что диссеминированные процессы (включая генерализованный туберкулез) чаще диагностировали у пациентов в основной группе, чем в контрольной: в 23,1 % (12/52) и 9,4 % случаев (5/53) соответственно ($p = 0,07$).

Для детей и подростков с онкологическими заболеваниями была характерна тенденция к увеличению частоты развития диссеминированных процессов.

2.2.3. Характеристика онкологических заболеваний у пациентов основной группы

Характеристика нозологических форм онкологических заболеваний у пациентов основной группы представлена на основании клинической классификации ЗНО у детей, принятой в онкологической практике [14, 24, 99].

Были выделены две основные подгруппы онкологических заболеваний:

1) Онкогематологические заболевания ($n = 31$): ЗНО кроветворной ткани – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ); ЗНО лимфоидной ткани: лимфогранулематоз (ЛГМ)/лимфома Ходжкина (ЛХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ);

2) Солидные злокачественные новообразования ($n = 21$): ЗНО ЦНС; ЗНО костей; ЗНО мягких тканей; рак яичника; тимома; рак щитовидной железы; нейроэндокринные опухоли (карциноид легкого).

У пациентов в основной группе удельный вес онкогематологических заболеваний составил 31/52 (59,6 %); солидных ЗНО – 21/52 (40,4 %). Отмечена тенденция к преобладанию онкогематологических заболеваний над солидными ЗНО.

У детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями (ЗНО кроветворной и лимфоидной ткани) ($n = 31/52$) ОЛЛ диагностирован в 11/31 (35,5 %); ОМЛ – в 6/31 (19,4 %); ЛГМ/ЛХ – в 9/31 (29 %); НХЛ – в 5/31 (16,1 %) случаях.

У детей и подростков с солидными ЗНО ($n = 21/52$) ЗНО костей выявлены в 9/21 (42,9 %) случаях; ЗНО ЦНС – в 4/21 (19 %); ЗНО мягких тканей – в 4/21 (19 %)

случаях; по 1 случаю – рак яичника, злокачественная тимома, рак щитовидной железы и карциноид легкого (Рисунок 3).

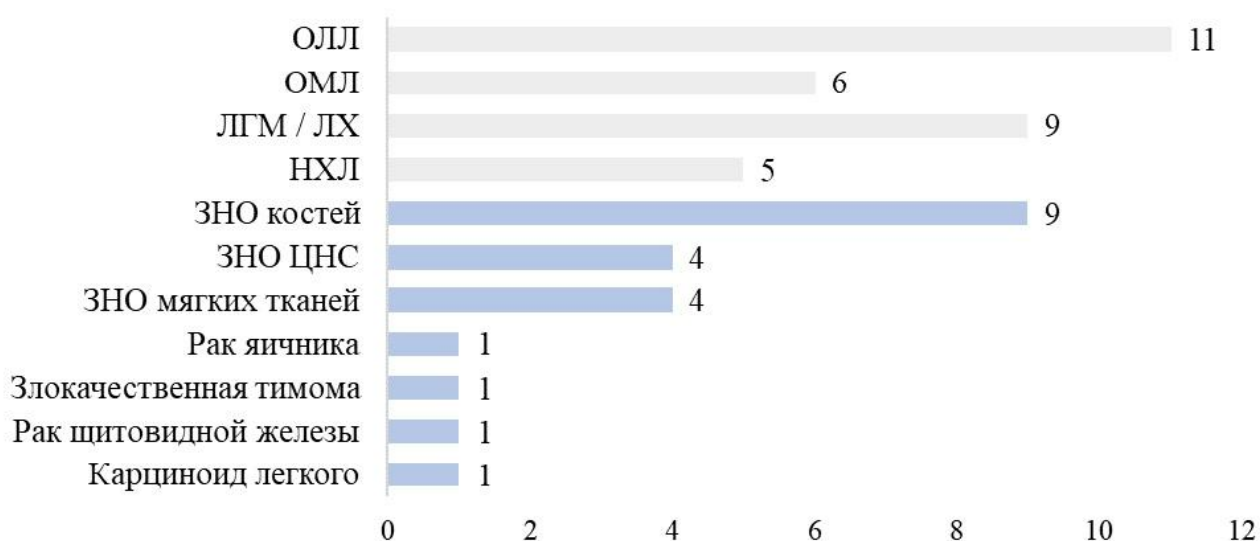


Рисунок 3 – Нозологические формы онкологических заболеваний у пациентов в основной группе (абс.)

Структура нозологических форм онкологических заболеваний в зависимости от возраста детей в основной группе представлена в Таблице 3.

В возрастном периоде от 6 месяцев до 4 лет количество мальчиков – 11/14 (78,6 %) преобладало над числом девочек – 3/14 (21,4 %). В данной возрастной подгруппе чаще выявляли гемобластозы: у мальчиков ОЛЛ – в 5/14 (35,7 %) и ОМЛ – в 3/14 (21,4 %) случаях, по сравнению с солидными ЗНО, среди которых диагностированы ЗНО мягких тканей – у 2/14 (14,3 %) и ЗНО костей – у 1/14 (7,1 %) пациентов. У девочек был выявлен ОЛЛ – в 1/3 и ОМЛ – в 2/3 случаях.

В возрастной группе от 5 до 9 лет статистически значимых различий между количеством мальчиков – 8/15 (53,3 %) и девочек – 7/15 (46,7 %) не было. В данном возрастном периоде у мальчиков с онкогематологическими заболеваниями диагностированы злокачественные лимфомы: ЛГМ/ЛХ – 1/15 (6,7 %), НХЛ – 2/15 (13,3 %). Отмечалась тенденция к увеличению количества детей с солидными ЗНО: ЗНО костей – у 3/15 (20 %), ЗНО ЦНС – 1/15 (6,7 %); рак щитовидной железы – у 1/15 (6,7 %) пациентов. У девочек преимущественно выявляли гемобластозы: ОЛЛ

– 3/15 (20 %), ОМЛ – 1/15 (6,7 %) случай; с одинаковой частотой диагностировали лимфомы (НХЛ), ЗНО костей и мягких тканей – по 1 случаю.

Таблица 3 – Возрастно-половая характеристика и нозологические формы онкологических заболеваний у пациентов в основной группе

Возрастные периоды / Диагноз	6 месяцев - 4 года n = 14, абс. (%)		5–9 лет n = 15, абс. (%)		10–14 лет n = 12, абс. (%)		15–17 лет n = 11, абс. (%)		Всего, абс (%)
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Онкогематологические заболевания									31 (59,6)
ОЛЛ	5 (9,6)	1 (1,9)	0	3 (5,8)	0	1 (1,9)	0	1 (1,9)	11 (21,2)
ОМЛ	3 (5,8)	2 (3,8)	0	1 (1,9)	0	0	0	0	6 (11,5)
ЛГМ/ЛХ	0	0	1 (1,9)	0	0	3 (5,8)	0	5 (9,6)	9 (17,3)
НХЛ	0	0	2 (3,8)	1 (1,9)	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	5 (9,6)
Солидные ЗНО									21 (40,4)
ЗНО ЦНС	0	0	1 (1,9)	0	2 (3,8)	0	1 (1,9)	0	4 (7,7)
ЗНО костей	1 (1,9)	0	3 (5,8)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	0	1 (1,9)	9 (17,3)
ЗНО мягких тканей	2 (3,8)	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	0	4 (7,7)
Рак яичника	0	0	0	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)
Тимома	0	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	1 (1,9)
Рак ЩЖ	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0	1 (1,9)
Карциноид легкого	0	0	0	0	1 (1,9)	0	0	0	1 (1,9)
Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ЛГМ – лимфогранулематоз; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЗНО – злокачественные новообразования; ЦНС – центральная нервная система; ЩЖ – щитовидная железа.									

В возрастном периоде от 10 до 14 лет в основной группе отмечалась тенденция к увеличению количества мальчиков – 7/12 (58,3 %) по сравнению с девочками – 5/12 (41,7 %). У мальчиков диагностированы ЗНО ЦНС – у 2/12 (16,7 %), ЗНО костей – у 2/12 (16,7 %), мягких тканей – у 1/12 (8,3 %), тимомы – у 1/12 (8,3 %) и карциноид легкого – у 1/12 (8,3 %) пациента. У девочек выявлены

гемобластозы (ЛГМ/ЛХ – в 3/12 (25 %), ОЛЛ – в 1/12 (8,3 %) и ЗНО костей – в 1/12 (8,3 %) случаях.

В возрастном периоде от 15 до 17 лет количество девочек 9/11 (81,8 %) было в 4,5 раза больше, чем мальчиков 2/11 (18,2 %). У мальчиков были выявлены НХЛ – 1/11 (9,1 %) и ЗНО ЦНС – 1/11 (9,1 %). У девочек в данной возрастной группе преобладал ЛГМ/ЛХ – 5/11 (45,4 %), реже диагностировали ОЛЛ – 1/11 (9,1 %), НХЛ – в 1/11 (9,1 %), ЗНО костей – 1/11 (9,1 %) и рак яичника – 1/11 (9,1 %).

Структура клинических форм туберкулеза и нозологических форм онкологических заболеваний у пациентов в основной группе представлена в Таблице 4.

У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) выявляли преимущественно первичные формы туберкулеза: ТВГЛУ – у 7/11 (63,6 %), ПТК – 1/11 (9,1 %), вторичные формы туберкулеза диагностированы у 2/11 (18,2 %) пациентов; генерализованный ТБ – в 1/11 (9,1 %) случае.

У детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) выявляли ТВГЛУ – в 4/6 и генерализованный туберкулез – в 2/6 случаях.

У детей и подростков с лимфогранулематозом / лимфомой Ходжкина чаще выявляли генерализованный и диссеминированный ТБ – в 6/9 (66,7 %), а также инфильтративный ТБ – в 2/9 (22,2 %) и очаговый ТБ – в 1/9 (11,1 %) случае.

У пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) диагностировали ТВГЛУ – в 2/5 случаев, ПТК – в 1/5, туберкулезный плеврит – 1/5 и диссеминированный ТБ – в 1/5 случаев.

У детей и подростков с ЗНО костей диагностировали ПТК – 3/9 (33,3 %), ТВГЛУ – 1/9 (11,1 %); инфильтративный ТБ – 2/9 (22,2 %), очаговый ТБ – 1/9 (11,1 %), туберкулому – 1/9 (11,1 %) и туберкулезный плеврит – 1/9 (11,1 %).

У пациентов с ЗНО ЦНС (n = 4) выявлен генерализованный и диссеминированный туберкулез – в 2/4, ТВГЛУ – в 1/4 и ОТЛ – в 1/4 случаев.

У пациентов с ЗНО мягких тканей (n = 4) в 3 случаях диагностировали ТВГЛУ; у 1 пациента был выявлен инфильтративный ТБ.

Таблица 4 – Структура клинических форм туберкулеза в сочетании с разными нозологическими формами онкологических заболеваний у пациентов в основной группе

Диагноз	ПТК, абс. (%); n = 5	ТВГЛУ, абс. (%); n = 20	ОТЛ, абс. (%); n = 5	ИТЛ, абс. (%); n = 6	Туберку- лема, абс. (%); n = 2	ТП, абс. (%); n = 2	ДТЛ + ГТ, абс. (%); n = 12
ОЛЛ; n = 11	1 (1,9)	7 (13,5)	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	1 (1,9)
ОМЛ; n = 6	0	4 (5,8)	0	0	0	0	2 (3,8)
ЛГМ/ЛХ; n = 9	0	0	1 (1,9)	2 (3,8)	0	0	6 (11,5)
НХЛ; n = 5	1 (1,9)	2 (3,8)	0	0	0	1 (1,9)	1 (1,9)
ЗНО костей; n = 9	3 (5,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	0
ЗНО ЦНС; n = 4	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	0	2 (3,8)
ЗНО мягких тканей; n = 4	0	3 (5,8)	0	1 (1,9)	0	0	0
Рак яичника; n = 1	0	0	0	0	1 (1,9)	0	0
Тимома; n = 1	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0
Рак ЩЖ; n = 1	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0
Карциноид легкого; n = 1	0	1 (1,9)	0	0	0	0	0

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ЛГМ – лимфогранулематоз; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЗНО – злокачественные новообразования; ЦНС – центральная нервная система; ЩЖ – щитовидная железа; ПТК – первичный туберкулезный комплекс; ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ОТЛ – очаговый туберкулез легких; ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ТП – туберкулезный плеврит; ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ГТ – генерализованный туберкулез.

Рак яичника выявлен у одного подростка при обследовании по поводу туберкулемы правого легкого. Тимомы были диагностированы у одного ребенка с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Папиллярный рак щитовидной железы был выявлен у одного ребенка с очаговым ТБ. Единичный случай выявления ЗНО из группы нейроэндокринных опухолей – карциноид легкого – был выявлен у ребенка с ТВГЛУ.

У пациентов основной группы туберкулез диагностировали на фоне дебюта и лечения онкологического заболевания в 38/52 (73,1 %) случаев, на этапе ремиссии ЗНО – в 9/52 (17,3 %), до развития ЗНО – в 5/52 (9,6 %) случаев.

Таким образом, анализ структуры клинических форм туберкулеза показал, что у детей с онкологическими заболеваниями преобладающей формой туберкулеза являлся туберкулез ВГЛУ, что соответствует возрастной категории пациентов, включенных в исследование; диссеминированные процессы чаще диагностировали у детей с гемобластомами: в 10 случаях из 12, которые преобладали у детей в возрасте до 14 лет.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы клинического обследования

Всем пациентам в исследуемых группах выполнено комплексное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анализ анамнестических данных и физикальное обследование всех органов и систем. При оценке жалоб учитывали их наличие, характер и локализацию.

У пациентов в исследуемых группах проанализированы проявления интоксикационного, астенического и респираторного синдрома.

Оценивали наличие следующих симптомов:

- Повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр;
- Кашель, мокрота и их характеристики;
- Стетоакустические и перкуторные изменения в легких;

- Лимфаденопатия и ее характеристики;
- Снижение массы тела;
- Повышенная потливость;
- Слабость;
- Симптомы, обусловленные локальным поражением органов и систем, и их характеристики;
- Параспецифические реакции и их проявления: кожные (узловатая эритема); поражение органа зрения (конъюнктивиты); поражение серозных оболочек (плеврит, асцит, перикардит); суставной синдром (артриты, синовиты) [13, 76, 77].

2.3.2. Лабораторные методы обследования

Лабораторный этап обследования у пациентов обеих групп 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 в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [77].

Молекулярно-генетическая детекция ДНК МБТ проводилась методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) на платформах GeneXpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra.

Исследование диагностического материала на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) проводили методом люминесцентной микроскопии (ЛМ) с окраской по Цилю–Нильсену [42, 77].

Культуральное исследование диагностического материала проводили методом посева на жидкие и плотные питательные среды с последующим определением лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. Культивирование на жидких питательных

средах проводили с использованием бактериологического анализатора ВАСТЕСТ™ MGIT™ 960. Для посева на плотные питательные среды использовали среду Левенштейна-Йенсена [42, 77].

2.3.3. Иммунодиагностические методы обследования

Для выявления и диагностики туберкулеза у пациентов в исследуемых группах 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).

Был проведен комплексный сравнительный анализ данных иммунодиагностики, который включал оценку динамики реакций на иммунологические пробы *in vivo* в трех временных точках: за 1 год до развития туберкулеза (у детей старше 1 года), за 6 месяцев до развития туберкулеза и на момент выявления туберкулезного процесса.

Чувствительность иммунодиагностических тестов была определена в Главе 4. Под чувствительностью понимали наличие положительных реакций у лиц с подтвержденным диагнозом туберкулеза [34]; расчет осуществляли по формуле:

$$\text{Чувствительность (Se)} = \frac{\text{Истинно положительные (ИП)}}{\text{Истинно положительные (ИП)} + \text{Ложноотрицательные (ЛО)}} \times 100 \%$$

2.3.4. Лучевые методы обследования

Всем пациентам, включенным в исследование, при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ проводили спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной полости (ОГП) на одном из компьютерных томографов – Philips IQon Spectral CT или SIEMENS SOMATOM GO.TOP 64 (128).

Детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет СКТ ОГП проводили под кратковременной медикаментозной седацией и контролем анестезиолога:

применяли ингаляционную седацию с применением севофлурана 2,8 % – 3 % в кислороде; подбор дозировки проводили в зависимости от возраста и массы тела ребенка.

При наличии синдрома локального поражения органов и систем пациентам проводили ультразвуковое исследование плевральных полостей, сердца, органов брюшной полости и малого таза, забрюшинного пространства, мягких тканей, суставов и периферических лимфатических узлов.

У пациентов основной группы применение лучевых методов визуализации определялось также нозологической формой ЗНО и осуществлялось в объеме, регламентированном действующими клиническими рекомендациями [15, 33, 35, 43, 44, 49, 50, 64, 80, 82].

2.3.5. Инструментальные методы обследования

Объем функциональных и эндоскопических методов диагностики у пациентов в исследуемых группах был регламентирован действующими клиническими рекомендациями [77].

Всем пациентам в основной и контрольной группах выполняли электрокардиографию (ЭКГ) в стандартных отведениях.

Спирометрию проводили пациентам старше 5 лет. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало определение наличия, типа (обструктивный, рестриктивный, смешанный) и степени выраженности вентиляционных нарушений.

С диагностической целью пациентам в основной и контрольной группах проводили трахеобронхоскопию с использованием одного из видеобронхоскопов - Pentax EB-1575K или Fujifilm (Fujinon) EB-530H. Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) включала осмотр бронхиального дерева с оценкой локальных или распространенных воспалительных изменений и их характера (катарального, гнойного), а также признаков специфического воспаления:

инфильтративного или инфильтративно-язвенного поражения бронхов и/или трахеи, бронхоnodулярных свищей, рубцовых и стенотических изменений.

2.3.6. Морфологические методы обследования

Морфологическая верификация диагноза с использованием инвазивных методов диагностики проводилась по решению врачебной комиссии или консилиума с обязательным участием профильных специалистов [77].

Операционный и биопсийный материал направляли на гистологическое и микробиологическое исследование; по показаниям проводили иммуногистохимическое исследование диагностического материала.

Пациентам с недифференцированной медиастиальной лимфаденопатией и образованиями в легких неясной этиологии объем инвазивных диагностических мероприятий определяли в индивидуальном порядке в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [15, 35, 59, 63, 64, 77]. При наличии менингеальной симптоматики пациентам проводили люмбальную пункцию и исследование ликвора (биохимическое, цитологическое, микробиологическое, МГМ) [87].

2.3.7. Методы статистической обработки результатов

Все расчеты выполнены в обезличенных (деперсонализированных) базах данных. Статистический анализ данных выполняли с использованием комплекса специализированного программного обеспечения: 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) для первичного анализа результатов.

Статистическому анализу предшествовало определение характера распределения признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. На первом этапе проводили расчет дескриптивных статистик. При нормальном распределении для представления данных использовали M (среднее арифметическое), m (стандартную ошибку среднего) или σ (стандартное

отклонение), а также 95 % доверительный интервал (95 % ДИ), при распределении, отличном от нормального, использовали Me (медиану) и интерквартильный интервал [Q1–Q3]. Для качественных переменных данные представлены в виде абсолютных частот (абс.) и относительных частот (%), выраженных в процентах от общего числа наблюдений (n) в анализируемой группе. При нормальном распределении различия значений количественных переменных определяли с помощью непарного критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерия Манна-Уитни. Анализ различий качественных признаков выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона или его модификаций в зависимости от количества наблюдений в сравниваемых группах (критерий χ^2 Пирсона – при числе наблюдений более 10; критерий χ^2 с поправкой Йейтса – при > 5 , но ≤ 10 ; двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ) – при ≤ 5 наблюдений). Оценку силы связи между качественными переменными определяли методом тетраэрической корреляции с расчетом ф-критерия [12, 35]. Силу связи между переменными оценивали по методике Rea и Parker [12, 35]: при величине коэффициента $< 0,1$ – связь несущественная; $0,1 - < 0,2$ – слабая; $0,2 - < 0,4$ – средняя; $0,4 - < 0,6$ – относительно сильная; $0,6 - < 0,8$ – сильная; $0,8 - 1,0$ – очень сильная [12, 35].

Силу связи между переменными оценивали с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась следующим образом – при r от 0 до $-0,25$ и до $0,25$ – как слабая; при r от $0,26$ до $0,5$ ($-0,26$ до $-0,5$) – как умеренная; при r от $0,51$ до $0,75$ ($-0,51$ до $-0,75$) – как средняя; при r от $0,76$ до $1,0$ ($-0,76$ до $-1,0$) – как сильная [12, 35].

Для оценки наличия связи между изучаемыми бинарными показателями рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Расчет ДИ был произведен с применением логарифмического преобразования. Для оценки диагностических характеристик иммунологических проб использовался расчет чувствительности теста [12, 35]. Сравнительный анализ сроков установления диагноза «туберкулез» проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для определения различий показателей в группах использовали

логранговый критерий (логарифмический ранговый тест, англ. Logrank test) [12, 35]. Статистически значимыми считали различия величин признаков при $p < 0,05$ [12, 35].

Резюме

Пациенты в основной и контрольной группах были сопоставимы по полу и возрасту. Структура клинических форм туберкулеза у детей и подростков в исследуемых группах была сопоставимой. В основной и контрольной группах преобладали пациенты с туберкулезом ВГЛУ (38,5 % и 41,5 % соответственно; $p > 0,05$). Из вторичных форм туберкулеза в основной группе несколько чаще диагностировали инфильтративный туберкулез (11,5 % против 9,4 %), тогда как в контрольной группе чаще выявляли очаговый туберкулез (13,2 % против 9,6 %).

Следует отметить, что диссеминированные процессы (включая генерализованный туберкулез) чаще были диагностированы в основной группе, чем в контрольной: в 23,1 % (12/52) и 9,4 % случаев (5/53) соответственно. Генерализованный туберкулез с развитием менингита / менингоэнцефалита диагностирован в 7,7 % случаев в основной группе и в 3,8 % в контрольной группе.

В основной группе развитие туберкулеза в 73,1 % случаев отмечали на фоне дебюта и лечения онкологического заболевания, в 17,3 % – на этапе ремиссии ЗНО; в 9,6 % случаев туберкулезный процесс диагностировали до развития ЗНО.

В структуре онкологических заболеваний у детей в основной группе преобладали онкогематологические заболевания (59,6 %) над солидными злокачественными новообразованиями (40,4 %). Диссеминированный туберкулез, в том числе генерализованный туберкулез с поражением ЦНС, чаще диагностировали у пациентов с гемобластомами, чем с солидными ЗНО (в 10 случаях из 12).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

3.1. Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах

Данные о распределении клинических форм туберкулеза у пациентов в исследуемых группах представлены в Таблице 5. Ограниченным считали туберкулезный процесс у детей и подростков при вовлечении не более 1–2 групп внутригрудных лимфатических узлов и не более 1–2 сегментов легочной ткани [77]. У пациентов основной группы реже диагностировали ограниченные процессы, чем в контрольной группе - в 11/52 (21,2 %) случаев против 35/53 (66 %) соответственно; распространенные процессы чаще выявляли в основной группе по сравнению с контрольной – 41/52 (78,8 %) против 18/53 (34 %) ($p < 0,001$).

В обеих исследуемых группах в структуре клинических форм преобладал туберкулез ВГЛУ. В основной группе двустороннее поражение ВГЛУ с наличием конгломератов (туморозная форма) отмечено в 18/20 (90 %) случаев против 9/22 (40,9 %) в контрольной группе ($p = 0,01$). Малые формы ТВГЛУ были диагностированы в 2/20 (10 %) в основной группе и 13/22 (59,1 %) в контрольной ($p = 0,001$). В обеих группах ТВГЛУ чаще выявляли в фазе инфильтрации – в 12/20 (60 %) и 10/22 (45,5 %) в основной и контрольной группах соответственно.

В основной группе доля пациентов с туберкулезом органов дыхания в фазе распада была несколько больше, чем в контрольной – 6/52 (11,5 %) и 5/53 (9,4 %) соответственно ($p = 0,76$).

В контрольной группе туберкулезный процесс в фазе обратного развития (уплотнения и кальцинации) выявляли в 2 раза чаще по сравнению с основной - в 34/53 (64,2 %) случаев против 17/52 (32,7 %) ($p = 0,002$), что свидетельствует о склонности к прогрессированию туберкулеза у детей и подростков с

онкологическими заболеваниями, в то время как у пациентов контрольной группы сохраняется склонность к самоизлечению.

Таблица 5 – Клинические формы и фазы туберкулеза у пациентов 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)	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 туберкулезного процесса				
Распространенные процессы	41 (78,8)	18 (34)	21,48	< 0,001 ¹
Ограниченные процессы	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).				

Диссеминированный туберкулез легких в 2,7 раза чаще выявляли в основной группе, чем в контрольной – в 8/52 (15,4 %) против 3/53 (5,7 %) случаев (p = 0,12). Милиарный туберкулез диагностирован у 6/8 (75 %) пациентов в основной группе

и 2/3 (66,7 %) - в контрольной группе; подострое течение диссеминированного туберкулеза наблюдали в 2/8 (25 %) и 1/3 (33,3 %) случаев соответственно ($p = 1,0$). Генерализованный туберкулез с развитием менингита/менингоэнцефалита был диагностирован у 4/52 (7,7 %) пациентов основной группы и у 2/53 (3,8 %) – в контрольной группе ($p = 0,44$).

Диссеминированные формы туберкулеза (в том числе генерализованный туберкулез с поражением ЦНС) диагностировали у 12/52 (23,1 %) пациентов в основной группе и у 5/53 (9,4 %) в контрольной группе ($p = 0,07$).

Тяжесть туберкулезного процесса у детей и подростков с туберкулезом обуславливает не только фаза процесса, но и наличие осложнений. В Таблице 6 представлена характеристика осложнений туберкулеза в исследуемых группах.

Осложненное течение туберкулеза в основной группе наблюдали в 1,8 раза чаще, чем в контрольной - в 29/52 (55,8 %) и 16/53 (30,2 %) случаях соответственно ($p = 0,009$).

Таблица 6 – Осложнения туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

Осложнение туберкулеза	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Общее количество осложнений	29 (55,8)	16 (30,2)	7,013	0,009 ¹
Бронхолегочное поражение + ателектаз	14 (26,9)	6 (11,3)	3,194	0,074 ²
Туберкулез бронха	5 (9,6)	2 (3,8)	-	0,27 ³
Бронхо-нодулярный свищ	4 (7,7)	4 (7,5)	-	1,0 ³
Плеврит	5 (9,6)	4 (7,5)	-	0,74 ³
Перикардит	1 (1,9)	0	-	0,495 ³
Примечание: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

В структуре осложнений преобладало бронхолегочное поражение (включая ателектаз), которое регистрировалось у 14/52 (26,9 %) пациентов основной группы и у 6/53 (11,3 %) пациентов контрольной группы. Поражение бронхов (туберкулез

бронхов и/или бронхонодулярный свищ) наблюдалось у 9/52 (17,3 %) пациентов в основной группе. Бронхоскопия была выполнена 31 пациенту основной группы; осложнения, ассоциированные со специфическим поражением бронхов, выявлены в 9/31 (29 %) случаях, то есть у каждого четвертого пациента. В контрольной группе бронхоскопия проведена 38 пациентам; поражение бронхов выявлено у 6/38 (15,8 %) детей. Таким образом, патологические изменения в бронхах чаще диагностировали у детей и подростков с туберкулезом и онкологическими заболеваниями, что связано с более быстрым прогрессированием туберкулезного процесса у пациентов в основной группе.

Проведен анализ структуры клинических форм туберкулеза у пациентов в основной группе с гемобластозами и солидными ЗНО (Рисунок 4).

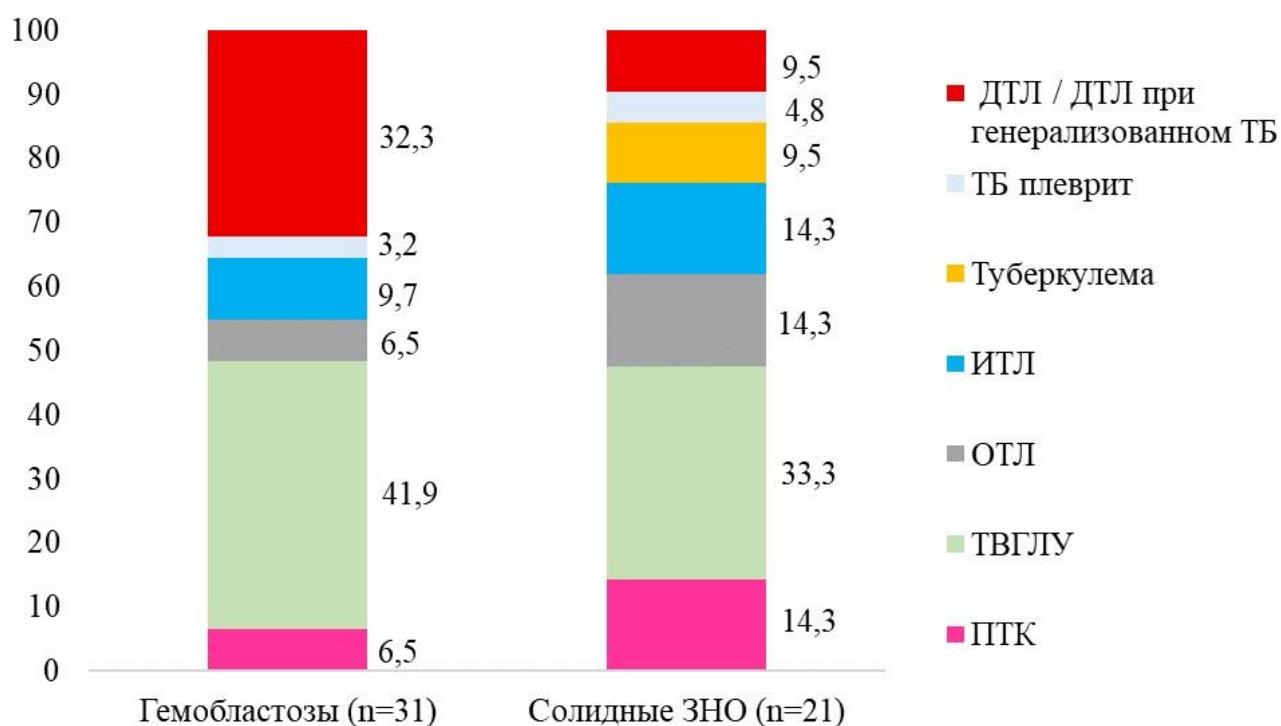


Рисунок 4 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов в основной группе с гемобластозами и солидными ЗНО, % (ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ТБ – туберкулез; ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ОТЛ – очаговый туберкулез легких; ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК – первичный туберкулезный комплекс)

Диссеминированные процессы, включая генерализованный туберкулез, чаще диагностировали у детей и подростков с гемобластозами - в 10 случаях из 12. Доля пациентов с диссеминированными формами туберкулеза в группе детей с гемобластозами составила 32,3 % (10/31), у детей с солидными ЗНО – 9,5 % (2/21, у детей с ЗНО ЦНС).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей и подростков с онкологическими заболеваниями туберкулез ВГЛУ характеризовался преимущественно двусторонним поражением и формированием конгломератов (90,0 % против 40,9 % в контрольной группе). Кроме того, в основной группе чаще диагностировали диссеминированные и генерализованные формы туберкулеза (23,1 % против 9,4 %, ($p = 0,07$). Диссеминированные процессы, включая генерализованный туберкулез, чаще выявляли у детей с гемобластозами - в 10 случаях из 12. Малые формы ТВГЛУ были диагностированы в 10,0 % в основной группе и в 59,1 % – в контрольной группе ($p = 0,001$). В контрольной группе туберкулезный процесс в фазе обратного развития (уплотнения и кальцинации) выявляли в 2 раза чаще, чем в основной (64,2 % и 32,7 % соответственно, $p = 0,002$), что свидетельствует о склонности к прогрессированию туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, тогда как у детей без ЗНО сохраняется склонность к самоизлечению.

3.2. Клинические проявления туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

Проявления интоксикационного и астенического синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза представлены в Таблице 7. У пациентов в основной группе статистически значимо чаще выявляли фебрильную лихорадку с повышением температуры (Т) тела более 38,5 °С по сравнению с контрольной группой – в 27/52 (51,9 %) случаев против 11/53 (20,8 %) ($p < 0,001$), а также проявления астении – 48/52 (92,3 %) против 35/53 (66,0 %) соответственно ($p = 0,001$).

Таблица 7 – Проявления интоксикационного и астенического синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза

Описание жалоб и данных обследования	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Повышение Т тела $\geq 38,5$ °C	27 (51,9)	11 (20,8)	11,042	$< 0,001^1$
Субфебрилитет	21 (40,4)	27 (50,9)	1,179	0,278 ¹
Нормальная Т тела	4 (7,7)	15 (28,3)	-	$< 0,01^2$
Повышенное потоотделение	50 (96,2)	42 (79,2)	-	0,015 ²
Астения	48 (92,3)	35 (66)	-	0,001 ²
Снижение аппетита	48 (92,3)	47 (88,7)	-	0,741 ²
Снижение массы тела	50 (96,2)	46 (86,8)	-	0,161 ²
Примечания: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Проявления респираторного синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Проявления респираторного синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза

Описание жалоб и данных обследования	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Наличие кашля	16 (30,8)	6 (11,3)	4,878	0,028 ²
Наличие мокроты	14 (26,9)	15 (28,3)	0,025	0,875 ¹
Слизистая мокрота	2 (3,8)	7 (13,2)	-	0,161 ³
Слизисто-гнойная мокрота	8 (15,4)	4 (7,5)	-	0,236 ³
Гнойная мокрота	4 (7,7)	4 (7,5)	-	1,0 ³
Наличие одышки	12 (23,1)	5 (9,4)	-	0,07 ³
Инспираторная одышка	10 (19,2)	4 (7,5)	-	0,092 ³
Смешанная одышка	2 (3,8)	1 (1,9)	-	0,618 ³
Боль в грудной клетке	18 (34,6)	10 (18,9)	2,572	0,109 ²
Примечание: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

У пациентов в основной группе чаще выявляли кашель – у 16/52 (30,8 %) против 6/53 (11,3 %) в контрольной группе ($p = 0,028$). Выделение мокроты при кашле отмечали у 14/52 (26,9 %) детей в основной группе и 15/53 (28,3 %) – в контрольной группе; у пациентов в основной группе мокрота была преимущественно гнойной или слизисто-гнойной, в то время как в контрольной группе – чаще слизистой.

Данные физикального обследования органов дыхания у пациентов в основной и контрольной группах представлены в Таблице 9. У пациентов в основной группе статистически значимо чаще выявляли наличие патологических дыхательных шумов в легких, чем в контрольной группе – 38/52 (73,1 %) и 26/53 (49,1 %) соответственно ($p = 0,012$).

Таблица 9 – Данные физикального обследования органов дыхания у пациентов в основной и контрольной группах

Данные обследования	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Тип дыхания				
Грудной	16 (30,8)	24 (45,3)	2,345	0,126 ¹
Брюшной	36 (69,2)	29 (54,7)	2,345	0,126 ¹
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	28 (53,8)	16 (30,2)	6,034	0,015 ¹
Вид дыхания и наличие патологических дыхательных шумов				
Пуэрильное	6 (11,5)	8 (15,1)	0,062	0,804 ²
Везикулярное	12 (23,1)	22 (41,5)	4,073	0,044 ¹
Ослабленное	14 (26,9)	6 (11,3)	3,194	0,074 ²
Жесткое	20 (38,5)	17 (32,1)	0,469	0,494 ¹
Крепитация	4 (7,7)	3 (5,7)	-	0,716 ³
Перкуторный звук				
Ясный легочный	36 (69,2)	46 (86,8)	3,761	0,053 ²
Притупление	16 (30,8)	7 (13,2)	3,761	0,053 ²
Примечание: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Жалобы на тошноту предъявляли 21/52 (40,4 %) пациентов в основной группе и 15/53 (28,3 %) - в контрольной группе ($p = 0,193$). У пациентов в основной группе чаще отмечали жалобы на боль в животе, чем в контрольной группе – 23/52 (44,2 %) против 14/53 (26,4 %) и нарушение стула – в 19/52 (36,5 %) случаев против 13/53 (24,5 %), однако без статистически значимых различий между группами ($p = 0,057$ и $p = 0,182$ соответственно).

У всех пациентов уточняли наличие и характер параспецифических реакций (Таблица 10). Параспецифические реакции в 2 раза чаще выявляли у пациентов основной группы, чем контрольной: 44 против 20 случаев реакций соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Характеристика параспецифических реакций у пациентов в основной и контрольной группах

Вид параспецифической реакции	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Конъюнктивит	5 (9,6)	1 (1,9)	-	0,113 ³
Периферическая лимфаденопатия	34 (65,4)	18 (34)	10,367	0,002 ¹
Полисерозит (асцит, перикардит)	5 (9,6)	1 (1,9)	-	0,113 ³
Всего	44 (84,6)	20 (37,7)	22,307	< 0,001 ²
Примечание: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

На одного пациента в основной группе приходилось $0,85 \pm 0,06$, в контрольной – $0,38 \pm 0,03$ параспецифических реакций (непарный критерий Стьюдента, $p < 0,001$). Периферическая лимфаденопатия была преимущественным проявлением неспецифических реакций в обеих группах, статистически значимо чаще регистрировалась в основной группе по сравнению с контрольной – 34/52 (65,4 %) и 18/53 (34 %) соответственно ($p = 0,002$). В основной группе

конъюнктивиты и полисерозиты также выявляли чаще, чем в контрольной – 5/52 (9,6 %) против 1/53 (1,9 %).

Проявления геморрагического синдрома статистически значимо чаще выявляли у пациентов в основной группе по сравнению с контрольной - в 24/52 (46,2 %) случаев против 13/53 (24,5 %) ($p = 0,021$).

Таким образом, клинические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями характеризовались большей выраженностью интоксикационного и респираторного синдромов, а также более высокой частотой развития параспецифических реакций по сравнению с контрольной группой.

3.3. Факторы риска развития туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах

У пациентов в исследуемых группах проанализированы данные фтизиатрического анамнеза: отсутствие вакцинации БЦЖ / БЦЖ-М выявили у 20/52 (38,5 %) детей в основной группе и 5/53 (9,4 %) в контрольной группе (ОШ = 6,0; 95 % ДИ [2,043–17,62]; $p = 0,001$).

Контакт с больным туберкулезом был установлен у 36/52 (69,2 %) пациентов в основной группе и у 30/53 (56,6 %) - в контрольной группе ($\chi^2 = 1,793$; ОШ = 1,725; 95 % ДИ [0,774–3,844]; $p = 0,181$). В обеих группах преобладал семейный контакт – в 26/36 (72,2 %) случаев в основной группе и 20/30 (66,7 %) - в контрольной ($p = 0,826$).

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам у предполагаемого источника инфекции выявлена в 55,6 % (20/36) случаев в основной группе и в 43,3 % (13/30) – в контрольной группе ($p = 0,323$). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ установлена у 16/20 (80 %) источников инфекции в основной и у 10/13 (76,9 %) – в контрольной группе ($p = 1,0$).

Назначение курса превентивного лечения по контакту с больным туберкулезом в основной группе отмечали в 2 раза чаще, чем в контрольной – в

20/36 (55,6 %) против 9/30 (30 %) ($p = 0,067$). В контрольной группе химиопрофилактику чаще назначали в связи с выявлением у пациентов положительной реакции на пробу с АТР или IGRA-тесты – 21/30 (70,0 %) против 16/36 (44,4 %) ($p = 0,067$). Возможно, разница связана с отрицательной анергией на иммунодиагностические пробы у детей и подростков с онкологическими заболеваниями (анализ проведен в Главе 4). Можно отметить, что профилактическое лечение проведено в 62,9 % случаев от показанного (в целом в обеих группах контакт с больным туберкулезом установлен у 66/105 пациентов).

Регулярное обследование в декретированные сроки проходили 20/52 (38,5 %) пациентов в основной группе и 24/53 (45,3 %) - в контрольной группе ($\chi^2 = 0,502$; ОШ = 0,755; 95 % ДИ [0,347–1,644]; $p = 0,479$).

Несмотря на сопоставимый общий охват превентивным лечением в исследуемых группах, показанием к назначению химиопрофилактики у пациентов в основной группе было преимущественно наличие контакта с больным туберкулезом (эпидемиологический фактор), в контрольной – положительные результаты иммунодиагностических тестов, что может косвенно свидетельствовать о низкой информативности иммунологических проб у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Резюме

Таким образом, у детей с онкологическими заболеваниями в структуре клинических форм туберкулеза преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; в отличие от пациентов контрольной группы, у детей в основной группе чаще выявляли двустороннее поражение ВГЛУ с формированием конгломератов (в 90 % против 40,9 %). Малые формы ТВГЛУ были диагностированы в 10 % в основной группе и в 59,1 % – в контрольной группе ($p = 0,001$).

У пациентов в основной группе выявлена склонность к развитию диссеминированного и генерализованного туберкулеза, доля которых составила

23,1 % против 9,4 % в контрольной группе ($p = 0,07$). Диссеминированные процессы, включая генерализованный туберкулез, чаще диагностировали у детей с гемобластозами, чем у пациентов с солидными ЗНО (в 10 случаях из 12).

В контрольной группе туберкулезный процесс в фазе обратного развития (уплотнения и кальцинации) выявляли в 2 раза чаще по сравнению с основной (в 64,2 % против 32,7 % соответственно, $p = 0,002$), что свидетельствует о наклонности к прогрессированию туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, в то время как у пациентов контрольной группы сохраняется склонность к самоизлечению.

Клинические проявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями характеризуются большей выраженностью интоксикационного и респираторного синдромов, а также более высокой частотой развития параспецифических реакций. Параспецифические реакции в 2 раза чаще выявляли у пациентов основной группы, чем контрольной: на одного пациента приходилось $0,85 \pm 0,06$ и $0,38 \pm 0,03$ параспецифических реакций ($p < 0,001$) соответственно.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1. Методы выявления туберкулеза у детей и подростков в основной и контрольной группах

Приоритетным методом активного выявления туберкулеза у детей является иммунодиагностика (туберкулинодиагностика) [20, 27, 130, 190].

Методы выявления туберкулеза, как и начало заболевания, в исследуемых группах существенно различались (Таблица 11 и Рисунок 5).

Таблица 11 – Методы выявления туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

Методы выявления туберкулеза, начало заболевания	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
При профилактическом осмотре (иммунодиагностика)	11 (21,2)	43 (81,1)	35,437	< 0,001 ¹
При обращении	41 (78,8)	10 (18,9)		
Острое/подострое начало туберкулеза	41 (78,8)	10 (18,9)	35,437	< 0,001 ¹
Примечание: ¹ - критерий χ^2 с поправкой Йейтса.				

В основной группе туберкулез выявляли преимущественно при обращении за медицинской помощью - в 41/52 (78,8 %) случаев, тогда как в контрольной группе по результатам иммунодиагностики – в 43/53 (81,1 %) случаев (ОШ = 16,027; 95 % ДИ [6,153–41,746]; p < 0,001). По результатам иммунодиагностики (профилактически) туберкулез у детей и подростков с онкологическими заболеваниями был выявлен в 11/52 (21,2 %) случаев. Начало заболевания туберкулезом в основной группе было преимущественно острым и подострым (в 78,8 % случаев).

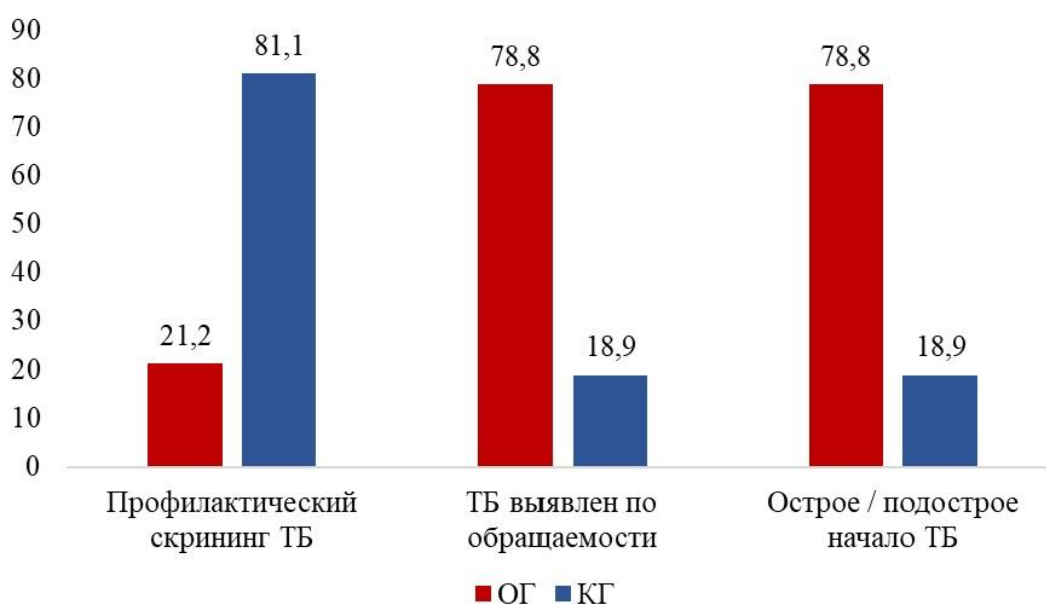


Рисунок 5 – Способы выявления туберкулеза (ТБ), начало заболевания (ТБ) в основной (ОГ) и контрольной (КГ) группах (%)

Столь низкий процент выявления туберкулеза при профилактических обследованиях у детей и подростков с туберкулезом, сочетанным с онкологическими заболеваниями, объясняется быстрым развитием клинических проявлений и отрицательными результатами иммунодиагностических тестов.

4.1.1. Иммунодиагностика туберкулеза у пациентов в исследуемых группах: кожные тесты

Результаты туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л)

Проведен сравнительный анализ динамики местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (ПМ с 2 ТЕ) у пациентов в основной и контрольной группах (Таблица 12).

У детей и подростков в исследуемых группах за 1 год и за 6 месяцев до развития туберкулеза статистически значимых различий в выраженности местной реакции на ПМ с 2 ТЕ не выявлено. В основной группе за 1 год до развития

туберкулеза положительную реакцию на ПМ с 2 ТЕ регистрировали у 32/52 (61,5 %) обследованных, в контрольной – у 29/53 (54,7 %), что указывает на сопоставимую исходную сенсibilизацию к туберкулину.

Таблица 12 – Сравнительный анализ динамики местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов в основной и контрольной группах

Результат реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
За 1 год до развития ТБ				
Отрицательный	6 (11,5)	11 (20,8)	1,034	0,31 ²
Сомнительный	14 (26,9)	13 (24,5)	0,079	0,779 ¹
Положительный	32 (61,5)	29 (54,7)	0,502	0,479 ¹
За 6 месяцев до развития ТБ				
Отрицательный	5 (9,6)	3 (5,7)	-	0,488 ³
Сомнительный	11 (21,2)	12 (22,6)	0,034	0,854 ¹
Положительный	36 (69,2)	38 (71,7)	0,077	0,782 ¹
На момент выявления ТБ				
Отрицательный	7 (13,5)	1 (1,9)	-	0,031 ³
Сомнительный	17 (32,7)	6 (11,3)	5,814	0,016 ²
Положительный	28 (53,8)	46 (86,8)	12,155	<0,001 ²
Примечание: ТБ – туберкулез; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

За 6 месяцев до развития туберкулеза отмечено появление клинически значимой тенденции к увеличению доли положительных реакций в обеих группах (до 69,2 % в основной и 71,7% в контрольной группе соответственно).

На момент выявления туберкулеза в основной группе доля отрицательных реакций составила 13,5 %, сомнительных – 32,7 %. Сомнительные реакции расценивали как проявление инфицирования МБТ. У пациентов в контрольной группе отрицательные реакции составили менее 2 % (1,9 %), сомнительные результаты пробы отмечены в 11,3 % случаев.

В основной группе на момент выявления туберкулеза доля положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 53,8 %, что в 1,6 раза меньше по сравнению с контрольной группой – 86,8 % ($p < 0,001$).

За 6 месяцев до установления диагноза туберкулеза у пациентов в основной группе количество отрицательных реакций уменьшилось до 9,6 % (с 11,5 % за 1 год до выявления туберкулеза) и до 5,7 % с 20,8 % в контрольной группе соответственно, что можно расценивать как инфицирование отдельных пациентов за 6 месяцев до манифестации туберкулезного процесса. На этапе выявления туберкулеза в основной группе число отрицательных реакций увеличилось с 9,6 % до 13,5 % случаев, тогда как в контрольной группе продолжило снижаться – с 5,7 % до 1,9 % (наглядно доля отрицательных результатов на пробу Манту с 2 ТЕ в динамике представлена на Рисунке 6).

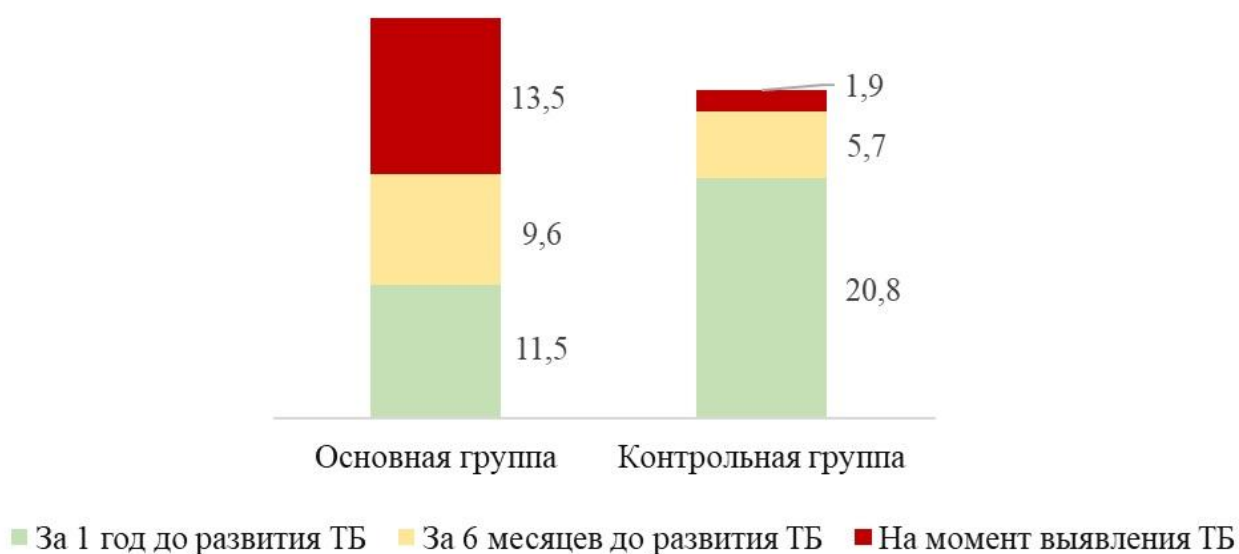


Рисунок 6 – Динамика количества отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов в основной и контрольной группах (%)

В основной группе туберкулез протекал более тяжело, чем в контрольной группе; у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще диагностировали диссеминированные процессы с отрицательной реакцией на ПМ с 2 ТЕ.

При анализе выраженности местной реакции на ПМ с 2 ТЕ у пациентов в исследуемых группах также были выявлены различия (Таблица 13). За 1 год до

развития туберкулеза различия размеров гиперемии у пациентов в группах были статистически не значимы ($p = 0,94$); средний диаметр инфильтрата (папулы) в основной группе был статистически значимо меньше, чем в контрольной ($p = 0,025$). За 6 месяцев до развития туберкулеза средний размер гиперемии в основной группе был меньше при сравнении с контрольной группой ($p = 0,09$), как и диаметр инфильтрата (папулы) ($p = 0,002$). На момент выявления туберкулеза средний размер гиперемии в основной группе был в 2,4 раза меньше, чем в контрольной ($p = 0,032$). Еще более выраженные различия выявлены при оценке размеров инфильтрата, который у пациентов в основной группе был в 2,44 раза меньше, чем в контрольной ($p < 0,01$).

Таблица 13 – Оценка местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л: размер гиперемии и инфильтрата (мм) у пациентов в исследуемых группах в динамике

Период, результат	Основная группа n = 52 M±m, мм	Контрольная группа n = 53 M±m, мм	t	p
За 1 год до развития ТБ				
Гиперемия (мм) ¹	5,63±0,73	5,7±0,54	0,08	0,94
Инфильтрат (мм) ²	6,92±0,41	8,53±0,57	2,29	0,025
За 6 месяцев до развития ТБ				
Гиперемия (мм) ³	5,71±0,99	8,7±1,32	1,81	0,09
Инфильтрат (мм) ⁴	7,25±0,36	9,48±0,61	3,15	0,002
На момент выявления ТБ				
Гиперемия (мм) ⁵	5,17±0,67	12,33±2,95	2,37	0,032
Инфильтрат (мм) ⁶	6,64±0,51	16,22±0,96	8,81	<0,01
Примечание: ТБ – туберкулез; t – непарный критерий Стьюдента; ¹ – от числа обследованных детей в группах: ОГ n = 9, КГ n = 10; ² – ОГ n = 37, КГ n = 32; ³ – ОГ n = 7, КГ n = 10; ⁴ – ОГ n = 40, КГ n = 40; ⁵ – ОГ n = 12, КГ n = 6; ⁶ – ОГ n = 33, КГ n = 46.				

Полученные результаты иллюстрируют развитие феномена анергии к туберкулину у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, который

проявляется снижением выраженности местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л [6, 72, 74, 88] по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, отрицательный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей с онкологическими заболеваниями не исключает развития туберкулеза. Полученные результаты основывают необходимость дифференцированного подхода к интерпретации пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов данной группы.

В связи с тем, что динамика туберкулиновой чувствительности у детей и подростков с онкологическими заболеваниями имеет некоторые отличия от общей популяции, для выявления и диагностики туберкулеза у данного контингента больных необходим пересмотр существующих протоколов скрининга на туберкулез.

Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)

Проведен сравнительный анализ динамики выраженности местной реакции на пробу с АТР (Диаскинтест) у пациентов в основной и контрольной группах. Результаты оценивали за 1 год, за 6 месяцев до развития туберкулеза, на момент выявления туберкулеза (Таблица 14, 15).

За 1 год до развития туберкулеза в основной группе отрицательный результат пробы с АТР был зарегистрирован у 43/47 (91,5 %) пациентов, в контрольной – у 35/53 (66 %) обследованных. Частота положительных и сомнительных реакций на пробу с АТР в основной группе была меньше, чем в контрольной группе: 4/47 (8,5 %) против 18/53 (34 %) ($p = 0,003$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов в контрольной группе с положительной реакцией на пробу с АТР туберкулез развивался медленно, с преобладанием «малых» бессимптомных форм и чаще был диагностирован в фазе уплотнения или кальцинации.

За 6 месяцев до развития туберкулеза доля отрицательных результатов пробы с АТР в основной группе по-прежнему оставалась высокой (59,6 %), тогда как в контрольной группе отмечали сокращение отрицательных результатов до 13,2 % ($p < 0,001$). Доля положительных результатов на пробу с АТР в основной группе

увеличилась до 11,5 %; в контрольной группе этот показатель был в 5,7 раз выше ($p < 0,001$).

Таблица 14 – Сравнительный анализ динамики местной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у пациентов в основной и контрольной группах

Результат реакции на пробу с АТР	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
За 1 год до развития ТБ ⁴				
Отрицательный	43 (91,5)	35 (66)	-	0,003 ³
Сомнительный	2 (4,3)	5 (9,4)	-	0,442 ³
Положительный	2 (4,3)	13 (24,5)	-	0,005 ³
За 6 месяцев до развития ТБ				
Отрицательный	31 (59,6)	7 (13,2)	22,511	< 0,001 ²
Сомнительный	15 (28,8)	11 (20,8)	0,922	0,337 ¹
Положительный	6 (11,5)	35 (66)	30,506	< 0,001 ²
На момент выявления ТБ				
Отрицательный	11 (21,2)	1 (1,9)	-	0,002 ³
Сомнительный	8 (15,4)	2 (3,8)	-	0,052 ³
Положительный	33 (63,5)	50 (94,3)	-	< 0,001 ³
Примечание: АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; ТБ – туберкулез; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ); ⁴ – от числа обследованных детей в группах: ОГ n = 47, КГ n = 53.				

Наиболее существенные различия отмечены на момент выявления туберкулеза: в основной группе отрицательный результат пробы с АТР регистрировали в 21,2 % случаев, тогда как в контрольной - в 1,9 % ($p = 0,002$). У детей в основной группе в 4 раза чаще фиксировали сомнительный результат пробы с АТР (15,4 % против 3,8 %), что косвенно может указывать на функциональную несостоятельность Т-клеточного звена иммунитета у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. В основной группе на момент выявления туберкулеза положительный результат пробы с АТР выявлен в 63,5 % против 94,3

% случаев в контрольной группе ($p < 0,001$), что является следствием подавления реакции гиперчувствительности замедленного типа на фоне течения онкологического процесса, в то время как в контрольной группе наблюдали классический ответ на пробу с АТР, характерный для общей популяции [16, 19, 20, 30, 61].

На Рисунке 7 представлена динамика количества отрицательных реакций на пробу с АТР у пациентов в основной и контрольной группах.

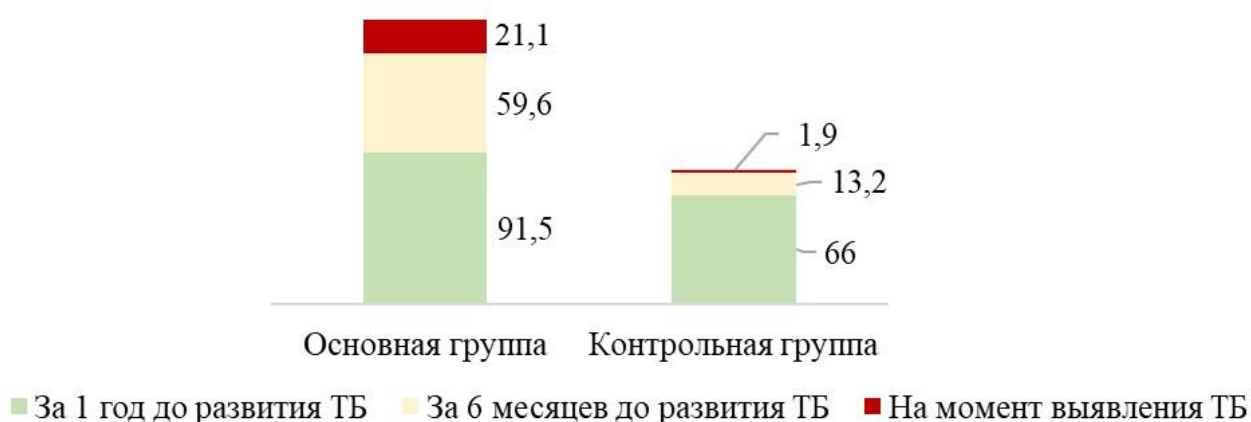


Рисунок 7 – Динамика количества отрицательных реакций на пробу с АТР у пациентов в основной и контрольной группах (%)

В основной группе активация туберкулезной инфекции (по появлению положительной реакции на пробу с АТР) произошла преимущественно в периоде 6 месяцев до выявления заболевания: за 1 год до развития туберкулеза доля положительных и сомнительных реакций на пробу с АТР составила 8,5 % (91,5% отрицательных), за 6 месяцев – 40,4 % (59,6 % отрицательных); на момент выявления туберкулеза у пациентов основной группы доля отрицательных результатов составила 21,2 %. У пациентов контрольной группы нарастание доли положительных и сомнительных реакций на пробу с АТР было более постепенным: за 1 год до развития туберкулеза их доля составила 34 % (66 % отрицательных), за 6 месяцев – 86,8 % (13,2 % отрицательных); на момент выявления туберкулеза у

пациентов контрольной группы отмечено минимальное количество случаев отрицательной анергии (1,9 %).

Доля положительных (включая сомнительные) и отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах представлена на Рисунке 8 (а, б).

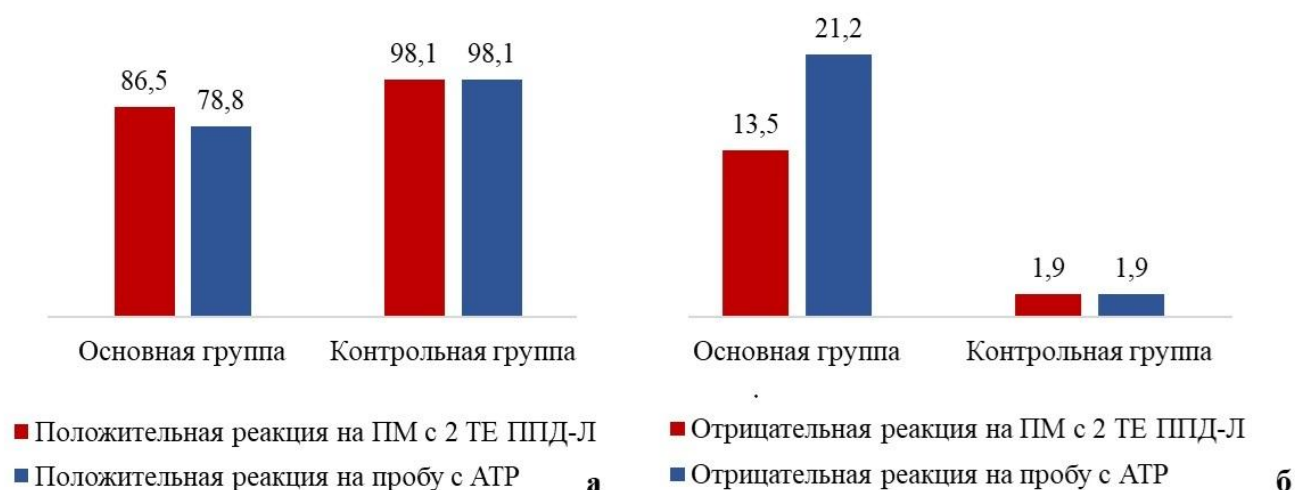


Рисунок 8 - Доля положительных (а) и отрицательных реакций (б) на пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с АТР на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах (%)

У пациентов в контрольной группе доли положительных и отрицательных результатов реакции на ПМ с 2 ТЕ и пробу с АТР были сопоставимы. В основной группе доля отрицательных реакций на пробу с АТР была несколько выше, чем на ПМ с 2 ТЕ, однако на момент выявления туберкулеза отрицательных реакций на обе пробы в основной группе было статистически значимо больше, чем в контрольной: ПМ с 2 ТЕ - 13,5 % против 1,9 % ($p = 0,031$), пробы с АТР - 21,2 % против 1,9 % ($p = 0,002$).

Проведен сравнительный анализ выраженности реакции на пробу с АТР у пациентов в исследуемых группах (Таблица 15).

За 1 год до развития туберкулеза различия размеров гиперемии при сомнительной реакции на пробу с АТР в группах были статистически не значимы:

размер гиперемии в основной группе ($n = 2$) составил $5,5 \pm 3,54$ мм, в контрольной группе ($n = 5$) – $8,2 \pm 1,71$ мм ($p = 0,53$). Средний размер инфильтрата у детей в основной группе составил $3,5 \pm 0,71$ мм, что более чем в 2 раза меньше, чем в контрольной группе – $8,62 \pm 1,18$ мм ($p = 0,003$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей и подростков с онкологическими заболеваниями при проведении пробы с АТР иммунный ответ на антигены МБТ проявляется слабовыраженной сосудистой реакцией (гиперемией) и статистически значимо меньшим размером инфильтрата (папулы).

Таблица 15 – Оценка местной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР): размер гиперемии и инфильтрата (мм) у пациентов в исследуемых группах в динамике

Период, результат	Основная группа $n = 52$ $M \pm m$, мм	Контрольная группа $n = 53$ $M \pm m$, мм	t	p
За 1 год до развития ТБ				
Гиперемия (мм) ¹	$5,5 \pm 3,54$	$8,2 \pm 1,71$	0,69	0,53
Инфильтрат (мм) ²	$3,5 \pm 0,71$	$8,62 \pm 1,18$	3,72	0,003
За 6 месяцев до развития ТБ				
Гиперемия (мм) ³	$6,13 \pm 0,63$	$6,27 \pm 1,11$	0,11	0,91
Инфильтрат (мм) ⁴	$8,5 \pm 2,13$	$11,37 \pm 0,68$	1,28	0,21
На момент выявления ТБ				
Гиперемия (мм) ⁵	$5,64 \pm 0,68$	$10,5 \pm 3,54$	1,35	0,22
Инфильтрат (мм) ⁶	$9,63 \pm 1,45$	$15,6 \pm 0,62$	3,79	<0,001
Примечание: ТБ – туберкулез; t – непарный критерий Стьюдента, ¹ – от числа обследованных детей в группах: ОГ $n = 2$, КГ $n = 5$; ² – ОГ $n = 2$, КГ $n = 13$; ³ – ОГ $n = 15$, КГ $n = 11$; ⁴ – ОГ $n = 6$, КГ $n = 35$; ⁵ – ОГ $n = 8$, КГ $n = 2$; ⁶ – ОГ $n = 33$, КГ $n = 50$.				

За 6 месяцев до развития туберкулеза у детей в основной группе с сомнительными результатами пробы с АТР средний размер гиперемии статистически не отличался от такового в контрольной группе – $6,13 \pm 0,63$ мм и $6,27 \pm 1,11$ мм ($p = 0,91$). У пациентов основной группы с положительными

реакциями на пробу с АТР ($n = 6$) в данном временном периоде отмечали увеличение среднего размера инфильтрата до $8,5 \pm 2,13$ мм, что отражало нарастание антигенной нагрузки по мере приближения к манифестации туберкулеза. В контрольной группе у пациентов с положительной реакцией на пробу с АТР наблюдали увеличение среднего размера инфильтрата до $11,37 \pm 0,68$ мм, что свидетельствует о формировании полноценной реакции гиперчувствительности замедленного типа с выраженным инфильтративным компонентом.

На момент выявления туберкулеза у пациентов в основной группе отмечено уменьшение среднего размера гиперемии до $5,64 \pm 0,68$ мм. Средний размер инфильтрата (папулы) при проведении пробы с АТР в основной группе был в 1,6 раза меньше, чем в контрольной - $9,63 \pm 1,45$ мм и $15,6 \pm 0,62$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, выраженность местной реакции на пробу с АТР в основной группе статистически значимо снижалась к моменту выявления туберкулеза в сравнении с данными обследования пациентов контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов основной группы наблюдается стойкое преобладание отрицательных и сомнительных результатов пробы с АТР в сравнении с контрольной группой, что необходимо учитывать при проведении скрининга на туберкулез детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

4.1.2. Иммунодиагностика туберкулеза у пациентов в исследуемых группах: тесты *in vitro* (IGRA-тесты)

Проведен сравнительный анализ результатов T-SPOT.TB и QuantiFERON®-TB Gold. у пациентов в основной и контрольной группах. Тесты *in vitro* проводили на этапе выявления туберкулезного процесса. Оценка результатов теста T-SPOT.TB представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительный анализ результатов IGRA-тестов (T-SPOT.TB) в основной и контрольной группах

Результат T-SPOT.TB	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	ТКФ
Отрицательный	16 (30,8)	2 (3,8)	<0,001
Положительный	36 (69,2)	51 (96,2)	<0,001
Примечание: ТКФ - точный критерий Фишера.			

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 пациентов (69,2 %), в то время как в контрольной группе положительный результат регистрировали у абсолютного большинства пациентов – 51/53 (96,2 %) ($p < 0,001$).

У пациентов основной группы, у которых туберкулез был диагностирован на фоне лечения ЗНО ($n = 38$), отрицательный результат T-SPOT.TB выявлен в 11/38 (28,9 %) случаях; положительный результат – у 27/38 (71,1 %) обследованных.

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.

Полученные данные обосновывают пересмотр роли IGRA-тестов в выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями и подтверждают необходимость использования комплекса диагностических методов для своевременной диагностики туберкулезного процесса у данного контингента больных, с приоритетом прямых методов идентификации МБТ.

4.1.3. Сравнительная оценка информативности иммунодиагностических тестов в выявлении и диагностике туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

В современной клинической практике для выявления и диагностики туберкулеза применяются иммунологические тесты, различающиеся между собой по способу детекции иммунного ответа на антигены МБТ [20, 72, 125, 126, 127]. Указанные различия приводят к неодинаковой чувствительности и специфичности этих тестов у иммунокомпрометированных пациентов [72, 183, 184]. Кроме того, информативность иммунодиагностических тестов может существенно модифицироваться в зависимости от возрастных особенностей развития иммунной системы [156, 210].

Проведен сравнительный анализ чувствительности иммунодиагностических тестов *in vivo* и *in vitro* у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза (Рисунок 9).

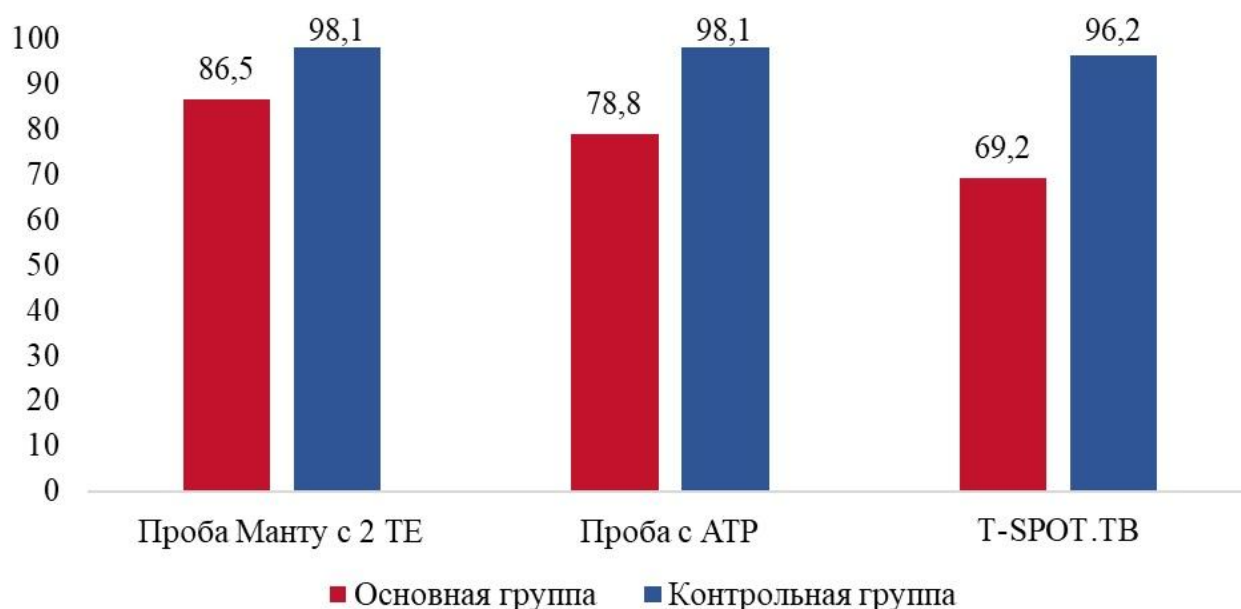


Рисунок 9 – Чувствительность иммунодиагностических тестов на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах (%)

У пациентов основной группы наблюдали снижение чувствительности всех применяемых иммунодиагностических тестов по сравнению с контрольной группой. Чувствительность пробы с АТР в основной группе составила 78,8 %, в контрольной группе - 98,1 %. Количество положительных результатов T-SPOT.TB статистически не отличалось от таковых на пробу с АТР (78,8 % и 69,2 %, но было меньше, чем в контрольной группе (96,2 %)).

Учитывая, что технология, лежащая в основе T-SPOT.TB (ELISPOT), основана на прямом подсчете отдельных лимфоцитов, секретирующих интерферон- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10, данный метод иммунодиагностики может быть предпочтительным при отрицательной реакции на пробу с АТР (в данном исследовании у троих пациентов основной группы с отрицательной реакцией на пробу с АТР был выявлен положительный результат T-SPOT.TB; у всех троих пациентов туберкулез был выявлен на фоне лечения ЗНО).

Более наглядно частота отрицательных результатов на иммунодиагностические тесты представлена на Рисунке 10.

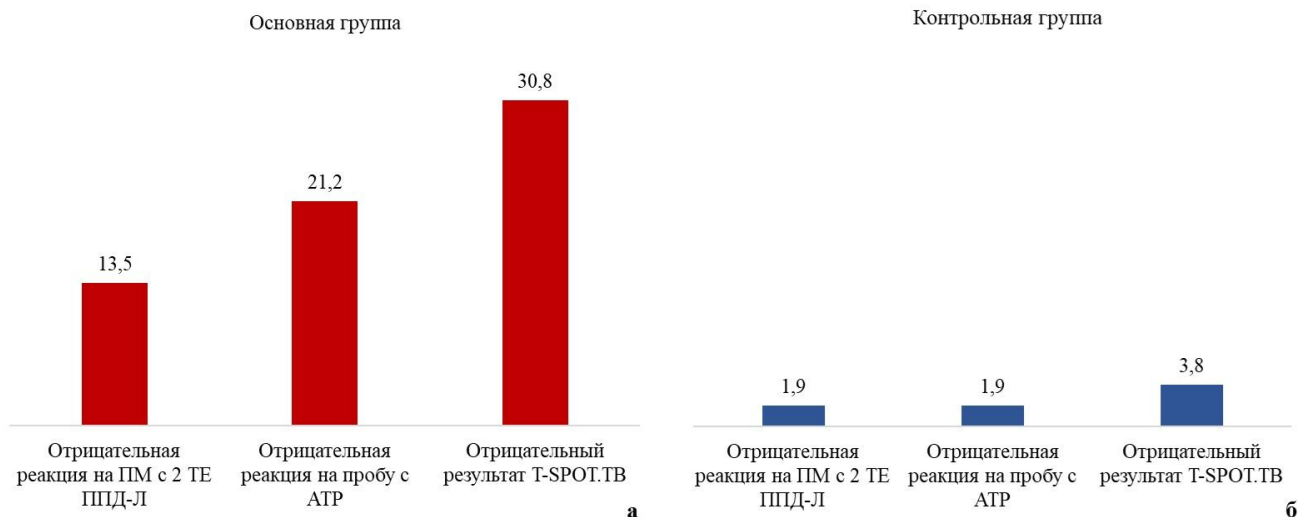


Рисунок 10 - Частота отрицательных результатов тестов *in vivo* и *in vitro* на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной (а) и контрольной (б) группах (%)

Доля отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в основной группе составила 13,5 %, в контрольной группе – 1,9 % ($p = 0,031$); на пробу с АТР в основной группе – 21,2 %, в контрольной группе – 1,9 % ($p = 0,002$); доля отрицательных результатов T-SPOT.TB в основной группе составила 30,8 %, в контрольной группе – 3,8 % ($p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа информативности иммунодиагностических тестов у пациентов основной группы, у которых туберкулез был диагностирован на фоне лечения ЗНО с назначением иммуносупрессивной терапии ($n = 38$), частота выявления отрицательных реакций на пробу с АТР составила 36,8 %, T-SPOT.TB – 28,9 %.

Полученные данные свидетельствуют о том, что однократное получение отрицательного результата любого иммунодиагностического теста у детей и подростков с онкологическими заболеваниями не позволяет однозначно исключить туберкулезный процесс. По данным ряда авторов, применение комбинации иммунодиагностических тестов у иммунокомпрометированных пациентов позволяет использовать преимущества каждого из методов и минимизировать риск диагностических ошибок [119, 120].

В зависимости от способа выявления туберкулеза у пациентов в основной группе наблюдали статистически значимые различия частоты развития ограниченных и распространенных процессов (Таблица 17, Рисунок 11).

Таблица 17 – Распространенность туберкулеза у пациентов в основной группе в зависимости от методов выявления

Распространенность туберкулезного процесса		Методы выявления $n = 52$, абс. (%)		ТКФ
		Иммунодиагностика	При обращении	
Ограниченный ТОД	$n = 11$	9 (17,3)	2 (3,8)	$< 0,05$
Распространенный ТОД	$n = 41$	2 (3,8)	39 (75)	$< 0,05$
Примечание: ТОД – туберкулез органов дыхания; ТКФ – точный критерий Фишера.				

Более наглядно выявленные различия распространенности туберкулезного процесса у пациентов в основной группе представлены на Рисунке 11.

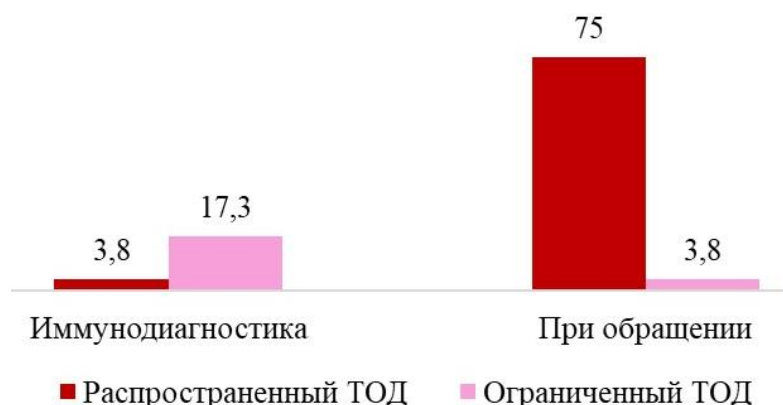


Рисунок 11 - Распространенность туберкулезного процесса у пациентов в основной группе в зависимости от методов выявления (%)

Обнаружение распространенных процессов при обращении с жалобами является ожидаемым, поскольку данная закономерность характерна для поздней диагностики туберкулеза. Это может быть обусловлено как разнообразием клинических вариантов, так и сходством ряда клинических симптомов туберкулеза и онкологических заболеваний, в связи с чем необходимо выделить опорные симптомы, в большей степени указывающие на туберкулез (клинический скрининг).

4.1.4. Клинический скрининг туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Клинический скрининг предполагает поиск и отбор пациентов, имеющих симптомы, подозрительные в отношении туберкулеза, для проведения дополнительного обследования с целью подтверждения или исключения диагноза [77, 213].

Отбор клинических проявлений, сходных с туберкулезом, у детей и подростков с онкологическими заболеваниями осуществляли с учетом результатов,

описанных в Главе 3. В Таблице 18 представлены результаты оценки частоты, значимости и силы связи отдельных проявлений туберкулеза, статистически значимо чаще отмеченных у детей основной группы, с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и тетрафорической корреляции (коэффициент ϕ).

Как следует из данных, представленных в Таблице 18, у детей с онкологическими заболеваниями можно выделить триаду симптомов, наличие которых статистически значимо увеличивает шансы выявления туберкулеза: лихорадка с повышением температуры тела до 38,5 °С (на 31,1 % чаще, чем в контрольной группе), кашель (на 19,5 % чаще), наличие параспецифических реакций (на 46,9 % чаще).

Таблица 18 – Клинические проявления туберкулеза, статистически значимо чаще отмеченные у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Признаки	Группы больных		ОШ	95% ДИ	ϕ	χ^2	p
	ОГ n = 52 абс. (%)	КГ n = 53 абс. (%)					
Распространенный процесс	41 (78,8)	18 (34)	7,247	3,020-17,391	0,452	21,48	< 0,001 ¹
Ограниченный процесс	11 (21,2)	35 (66)	0,138	0,058-0,331			
Повышение температуры тела $\geq$ 38,5° С	27 (51,9)	11 (20,8)	4,124	1,748-9,728	0,324	11,042	< 0,001 ¹
Кашель	16 (30,8)	6 (11,3)	3,481	1,238-9,789	0,239	4,878	0,028 ²
Генерализованная ЛАП	34 (65,4)	16 (30,2)	4,368	1,926-9,905	0,352	13,035	< 0,001 ¹
Формирование конгломератов ЛУ*	27 (51,9)	14 (26,4)	3,009	1,328-6,816	0,261	7,176	0,008 ¹

Продолжение Таблицы 18

Наличие параспецифических реакций	44 (84,6)	20 (37,7)	9,075	3,599-23,138	0,48	22,307	<0,001 ²
Увеличение мезентериальных лимфоузлов	34 (65,4)	6 (11,3)	14,796	5,315-41,194	0,557	30,28	<0,001 ²
Свободная жидкость в брюшной полости	10 (19,2)	2 (3,8)	6,071	1,260-29,247	0,243	-	0,015 ³
Примечание: ЛАП – лимфаденопатия; ЛУ – лимфатические узлы; ОШ – отношение шансов; ОГ – основная группа; КГ – контрольная группа; ¹ – χ^2 Пирсона, ² – χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ); * – в средостении, брюшной полости.							

У детей 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 лимфоузлов (в 5,7 раза, $p < 0,001$), в том числе, с образованием свободной жидкости в брюшной полости (в 5,1 раза, $p = 0,015$), синдрома диссеминации, отмеченного при СКТ ОГП (в 1,8 раза, $p = 0,003$).

Анализ с помощью тетракорической корреляции и расчетом коэффициента ϕ продемонстрировали наличие прямой связи средней силы между всеми перечисленными в Таблице 18 параметрами, причем наибольшей связь между наличием признака и шансами выявления туберкулеза у пациента с онкологическим заболеванием была у переменных «лихорадка с повышением температуры тела до 38,5°C» ($\phi = 0,324$), «генерализованная лимфаденопатия» ($\phi = 0,352$), «наличие параспецифических реакций» ($\phi = 0,48$).

Результаты анализа перечисленных параметров с помощью множественной линейной регрессии представлены в Таблице 19.

По результатам множественного регрессионного анализа установлено, что статистически значимыми предикторами выявления туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями являются:

- «распространенный процесс» ($p = 0,001$);
- «лихорадка с повышением температуры тела до $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ » ($p = 0,031$);
- «генерализованная лимфаденопатия» ($p = 0,034$);
- «формирование конгломератов лимфатических узлов» ($p = 0,012$);
- «увеличение мезентериальных лимфоузлов» ($p = 0,004$).

Таблица 19 – Результаты анализа критериев диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями при множественной линейной регрессии

N = 105	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t (95%)	p
Intercept			-4,828	2,204	-2,190	0,031
Распространенный процесс	-0,521	0,156	-0,521	0,156	-3,345	0,001
Т тела 38,5 и более	0,641	0,292	1,327	0,605	2,192	0,031
Кашель	0,222	0,379	0,222	0,379	0,585	0,560
Генерализованная ЛАП	-0,574	0,267	-0,574	0,267	-2,147	0,034
Конгломераты ЛУ	0,759	0,297	0,759	0,297	2,557	0,012
Параспецифические реакции	-0,507	0,277	-0,507	0,277	-1,827	0,071
Увеличение мезентериальных лимфоузлов	-0,482	0,164	-0,482	0,164	-2,929	0,004
Свободная жидкость в брюшной полости	-0,276	0,408	-0,276	0,408	-0,676	0,500
Примечание: ЛАП – лимфаденопатия, ЛУ – лимфатические узлы.						

Наибольший вес имели параметры «лихорадка с повышением температуры тела до $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ » (1,327), «генерализованная лимфаденопатия» (0,534), «конгломераты лимфатических узлов» (0,759) и «параспецифические реакции» (0,507).

С помощью корреляционного анализа по Спирмену были определены взаимосвязи между изучаемыми показателями.

Для переменной «Исход» (1 – туберкулез у ребенка с онкологическим заболеванием; 2 – туберкулез у ребенка без онкологического заболевания) обнаружены отрицательные корреляции средней силы с наличием генерализованной лимфаденопатии ($R_s = -0,352$), формированием конгломератов лимфатических узлов ($R_s = -0,354$), распространенностью процесса ($R_s = -0,452$), увеличением мезентериальных лимфоузлов ($R_s = -0,556$) и свободной жидкостью в брюшной полости ($R_s = -0,242$).

В то же время для показателя «генерализованная лимфаденопатия» зарегистрированы сильные положительные связи с конгломератами лимфоузлов ($R_s = 0,839$), параспецифическими реакциями ($R_s = 0,892$), мезаденитом ($R_s = 0,892$) и синдромом диссеминации ($R_s = 0,909$).

После стандартизации показателей была построена корреляционная матрица, на основе которой проведен кластерный анализ методом k-means.

В ходе оценки клинических проявлений туберкулеза, статистически значимо чаще регистрируемых у детей с онкологическими заболеваниями по сравнению с контрольной группой, были выделены два кластера симптомов, предназначенных для клинического скрининга туберкулеза:

- Кластер 1 – «туберкулез у детей без онкологических заболеваний»;
- Кластер 2 – «туберкулез + онкологические заболевания».

Графическое представление результатов кластерного анализа особенностей клинических проявлений туберкулеза в сравниваемых группах приведено на Рисунке 12.

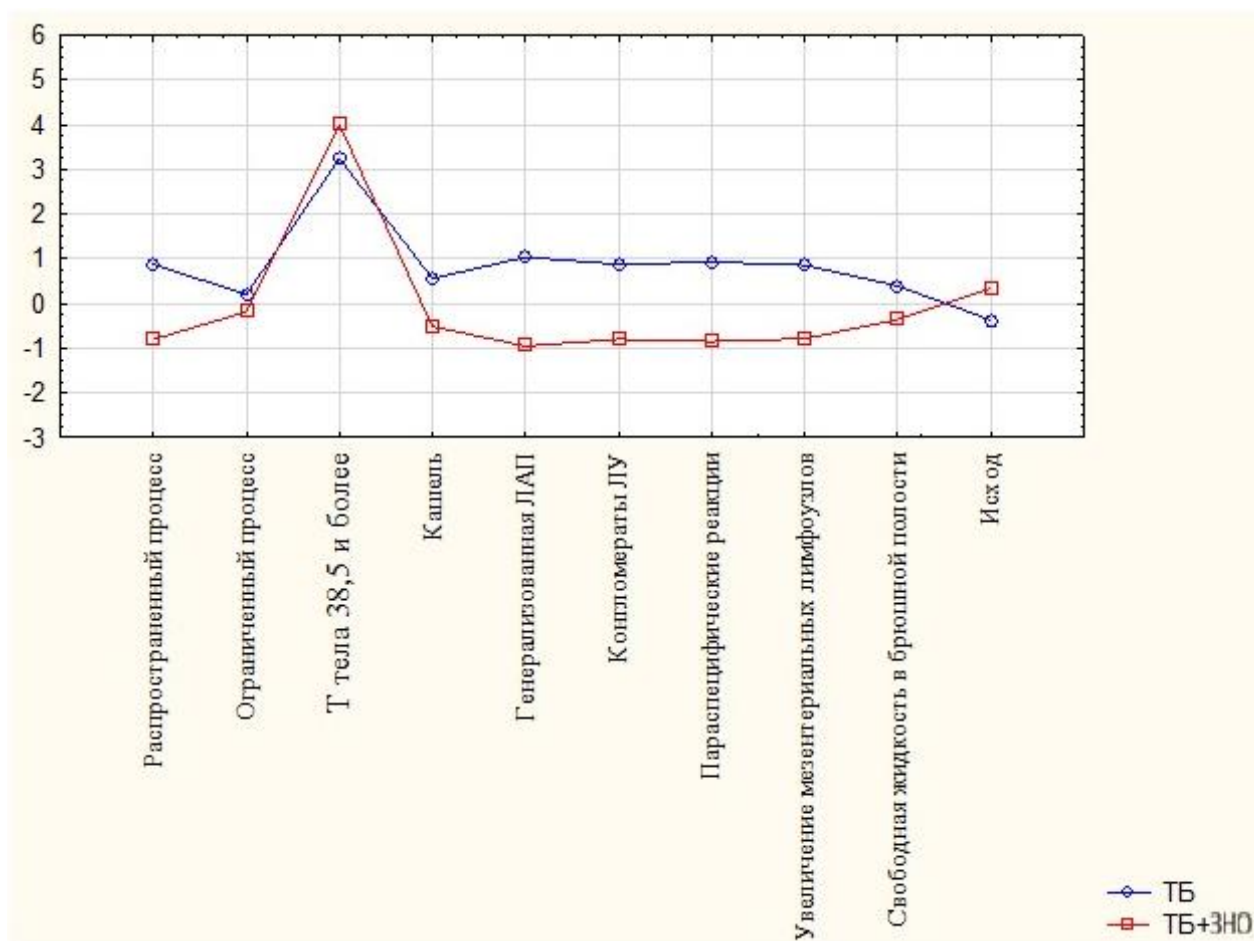


Рисунок 12 - Результаты кластерного анализа (линия графика красного цвета – исход – туберкулез у больных с онкологическими заболеваниями, синего цвета – туберкулез без сочетания с онкологическими заболеваниями)

Таким образом, в основной группе туберкулез выявляли преимущественно по жалобам при обращении за медицинской помощью – в 78,8 % (41/52) случаев, по результатам иммунодиагностики (профилактически) туберкулез у детей с ЗНО был выявлен лишь в 21,2 % (11/52) случаев, тогда как в контрольной группе по результатам иммунодиагностики туберкулез выявляли в 81,1 % (45/53) случаев ($\chi^2 = 35,437$; ОШ = 16,027; 95% ДИ [6,153–41,746]; $p < 0,001$).

Низкая частота выявления туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями при профилактических осмотрах объясняется быстрым прогрессированием туберкулезного процесса и его клинических

проявлений, а также появлением отрицательной чувствительности к иммунодиагностическим тестам.

На момент выявления туберкулеза у пациентов в основной группе статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой выявляли отрицательные реакции на кожные пробы: доля отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 13,5 % против 1,9 % ($p = 0,031$), на пробу с АТР - 21,2 % против 1,9 % ($p = 0,002$) соответственно.

Анализ динамики результатов пробы с АТР позволяет предположить, что у пациентов в основной группе туберкулезный процесс развивается более стремительно, чем в контрольной группе, особенно в период от 6 месяцев до момента установления диагноза. Так, за 1 год до выявления туберкулеза положительную реакцию на пробу с АТР регистрировали у 8,5 % пациентов (91,5 % – отрицательные), тогда как за 6 месяцев до выявления туберкулеза доля положительных реакций возрастала до 40,4 %; на момент выявления туберкулеза у 21,2 % пациентов основной группы отмечено развитие отрицательной анергии.

В результате ограниченные формы туберкулеза у пациентов основной группы диагностировали существенно реже по сравнению с распространенными – 21,2 % и 78,8 % соответственно; в основной группе ограниченный туберкулезный процесс при обращении с жалобами выявляли значительно реже, чем распространенный – в 3,8 % против 75 % ($p < 0,05$).

Результаты однофакторного, множественного линейного регрессионного, корреляционного (тетрахорического и рангового с расчетом коэффициента Спирмена) и кластерного анализа позволили подтвердить значимость симптомов, которые могут быть использованы в качестве диагностических критериев при отборе пациентов в процессе клинического скрининга для проведения углубленной диагностики туберкулеза, а именно триады симптомов, наличие которых статистически значимо увеличивает шансы выявления туберкулеза: лихорадка с повышением температуры тела до 38,5 °C и более, кашель и наличие параспецифических реакций.

4.2. Методы диагностики туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

4.2.1. Стандартное лабораторное обследование

У пациентов в основной группе статистически значимо чаще, чем в контрольной группе выявляли лабораторные признаки анемии - у 42/52 (80,8 %) против у 28/53 (52,8 %) ($p = 0,005$), а также повышение уровня СОЭ - 43/52 (82,7 %) против у 32/53 (60,4 %) ($p = 0,021$). В основной группе в 1,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой выявляли тромбоцитопению - в 27/52 (51,9 %) случаев против 15/53 (28,3 %) ($p = 0,018$).

При анализе биохимических показателей крови у пациентов в основной группе статистически значимо чаще регистрировали повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) - 21/52 (40,4 %) против 1/53 (1,9 %) ($p < 0,05$); щелочной фосфатазы - 35/52 (67,3 %) против 19/53 (35,8 %) ($p = 0,028$); С-реактивного белка (СРБ) 38/52 (73,1 %) против 16/53 (30,2 %) ($p < 0,001$).

По данным сравнительного анализа коагулограммы, у пациентов в основной группе выявляли статистически значимо более выраженные нарушения системы гемостаза, чем в контрольной группе: увеличение протромбинового времени до $17,4 \pm 2,1$ с против $12,1 \pm 1,4$ с (непарный критерий Стьюдента (t) = 2,1; $p = 0,04$); увеличение тромбинового времени до $23,4 \pm 2,6$ с против $17,5 \pm 1,4$ с ($t = 2,03$; $p = 0,04$); повышение протромбина по Квику до $115,3 \pm 3,8$ % против $72,3 \pm 2,3$ % ($t = 9,68$; $p < 0,01$).

Таким образом, по результатам стандартного лабораторного обследования у детей и подростков с онкологическими заболеваниями сложно предположить наличие туберкулезного процесса, в связи с чем интерпретация лабораторных показателей должна проводиться в совокупности с данными комплексного обследования с применением высокоинформативных диагностических методов.

4.2.2. Микробиологическая диагностика туберкулеза

Микробиологическая диагностика является высокоинформативным методом этиологической верификации туберкулезного процесса, что особенно актуально в условиях сниженной информативности иммунодиагностических тестов и отсутствия патогномоничных клинических и рентгенологических симптомов туберкулеза [60]. Не менее важная роль молекулярно-генетических и микробиологических методов диагностики туберкулеза заключается в возможности выявления генотипической и фенотипической устойчивости МБТ, что позволяет своевременно назначить противотуберкулезную терапию с учетом результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ [60].

У пациентов в основной и контрольной группах на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование направляли любой доступный биологический материал (мокроту, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) или промывные воды бронхов, плевральную жидкость, ликвор, мочу, кал и другие виды диагностического материала). Диагностическая фибробронхоскопия проведена 31/52 (59,6 %) пациентам в основной группе и 38/53 (71,7 %) - в контрольной группе.

У детей бактериовыделение наблюдается редко (в 5–6% случаев), что обусловлено особенностями первичного туберкулеза, при котором преимущественно поражаются внутригрудные лимфатические узлы.

Результаты микробиологической диагностики туберкулеза у пациентов в исследуемых группах представлены в Таблице 20. 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 выявления МБТ у пациентов с сравниваемых группах был молекулярно-генетический (ПЦР-РВ): в основной группе результат был положительным у 18/18 (100 %) пациентов, в контрольной группе – у 10/15 (66,7 %) пациентов ($p = 0,013$). Разница в частоте выявления ДНК МБТ может быть связана с более распространенными туберкулезными процессами у пациентов

основной группы и исследованием (помимо мокроты и БАЛ) плевральной, спинномозговой жидкости и других видов диагностического материала.

Таблица 20 – Микробиологическая диагностика туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах

Метод диагностики туберкулеза	Основная группа n = 18, абс. (%)	Контрольная группа n = 15, абс. (%)	χ^2	p
Молекулярно-генетический (ПЦР-РВ)	18 (100)	10 (66,7)	-	0,013 ²
ПЦР-РВ + Люминесцентная микроскопия	3 (16,7)	4 (26,7)	-	0,674 ²
ПЦР-РВ и посев на питательные среды	5 (27,8)	8 (53,3)	-	0,169 ²
Всего случаев идентификации МБТ ³	18 (34,6)	15 (28,3)	0,485	0,486 ¹
Примечание: ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² - точный критерий Фишера (ТКФ); ³ – от общего числа пациентов в группах: ОГ n = 52, КГ n = 53.				

Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии в основной и контрольной группах выявляли значительно реже – в 3/18 (16,7 %) и 4/15 (26,7 %) случаях соответственно (p = 0,674). МБТ культуральным методом выявили у 5/18 (27,8 %) пациентов в основной группе и у 8/15 (53,3 %) – в контрольной группе (p = 0,169).

Выявление в мокроте ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом или рост МБТ на питательных средах культуральным методом у пациентов в обеих исследуемых группах отмечали преимущественно при развитии вторичных форм туберкулеза органов дыхания и наличии полостей распада в легочной ткани. У детей раннего возраста выявление ДНК МБТ методом ПЦР-РВ или МБТ культуральным методом отмечали при микробиологическом и молекулярно-генетическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, промывных вод желудка, смыва с задней стенки ротоглотки. Отличительной особенностью

туберкулеза у детей и подростков в основной группе было преобладание случаев выявления ДНК МБТ и/или МБТ из внелегочных диагностических материалов (ликвора, плевральной жидкости). У одного ребенка в основной группе отмечали развитие перикардита, в связи с чем была проведена лечебно-диагностическая пункция перикарда; в перикардальной жидкости была обнаружена ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом.

Лекарственную чувствительность и устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам определяли молекулярно-генетическим (ПЦР-РВ) и культуральным (посев на жидкие и плотные питательные среды) методами (Таблица 21).

Таблица 21 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов в основной и контрольной группах

Вид лекарственной устойчивости МБТ	Основная группа n = 18, абс. (%)	Контрольная группа n = 13, абс. (%)	ТКФ
ЛЧ ТБ	5 (27,8)	6 (46,2)	0,449
ЛУ: Н	2 (11,1)	1 (7,7)	1,0
ЛУ: HR	7 (38,9)	4 (30,8)	0,718
ЛУ: HRFq	4 (22,2)	2 (15,4)	1,0
Всего	18 (100)	13 (100)	-
Примечание: ЛЧ – лекарственно-чувствительный; ТБ – туберкулез; ЛУ – лекарственно-устойчивый; Н – Изониазид; R – Рифампицин; Fq – фторхинолоны; ТКФ – точный критерий Фишера.			

В основной группе спектр лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ определен у 18/18 пациентов с обнаружением МБТ молекулярно-генетическим и/или культуральным методом, в контрольной группе – у 13/15 пациентов. У 2/15 пациентов контрольной группы при выявлении ДНК МБТ методом ПЦР-РВ выявлен низкий уровень бактериальной нагрузки или единичные копии ДНК МБТ, что не обеспечило достижения пороговой концентрации ДНК,

необходимой для определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ.

Туберкулез у пациентов основной группы в 61,1 % был ассоциирован с множественной (МЛУ) или пре-широкой (пре-ШЛУ) лекарственной устойчивостью МБТ; в контрольной группе доля пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ была несколько меньше – 46,2 % ($p = 0,646$). Дополнительная устойчивость к фторхинолонам (пре-ШЛУ) определялась у 22,2 % детей в основной группе и у 15,4 % – в контрольной группе ($p = 1,0$).

При отсутствии данных о спектре лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ у пациентов в исследуемых группах противотуберкулезную химиотерапию назначали с учетом данных о фенотипической и/или генотипической характеристике устойчивости к противотуберкулезным препаратам штаммов МБТ у предполагаемого источника инфекции.

Таким образом, у детей и подростков с онкологическими заболеваниями туберкулез в 1,8 раза чаще диагностировали с использованием молекулярно-генетических методов при исследовании всех видов диагностического материала – у 34,6 % (18/52) пациентов против 18,9 % (10/53) в контрольной группе ($p = 0,109$), и в 1,6 раза реже культуральным методом – в 9,6 % (5/52) случаев против 15,1 % (8/53) чем в контрольной группе ($p = 0,555$).

Характеристика неспецифической микрофлоры нижних дыхательных путей у пациентов в исследуемых группах

Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или промывных вод бронхов (ПВБ) на неспецифическую и грибковую микрофлору было выполнено у 31/52 (59,6 %) пациентов основной группы и у 38/53 (71,7 %) пациентов контрольной группы; забор материала осуществляли при проведении трахеобронхоскопии.

Результаты исследования БАЛ и ПВБ на бактериальную и грибковую микрофлору представлены в Таблице 22.

Микробный пейзаж биотопа нижних дыхательных путей у пациентов в основной группе характеризовался преобладанием мультирезистентных бактерий из группы ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) - прежде всего, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), частота выделения которых в 1,5–2 раза превышала таковую у пациентов в контрольной группе.

Таблица 22 – Характеристика данных микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа и промывных вод бронхов у пациентов в основной и контрольной группах

Вид микроорганизма	Основная группа n = 31, абс. (%)	Контрольная группа n = 38, абс. (%)	χ^2	p
<i>Asperfillus spp.</i>	12 (38,7)	8 (21,2)	1,799	0,18 ²
<i>Candida spp.*</i>	19 (61,3)	15 (39,5)	3,251	0,072 ¹
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (16,1)	3 (7,9)	-	0,452 ³
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	28 (90,3)	17 (44,7)	-	<0,001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (77,4)	15 (39,5)	8,519	0,004 ²
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (35,5)	6 (15,8)	2,585	0,108 ²
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (51,6)	9 (23,7)	4,618	0,032 ²
<i>Enterobacter spp.</i>	4 (12,9)	2 (5,3)	-	0,398 ³
Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,05$), критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ); * в данную группу относили <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. utilis</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. haemulonii</i> , <i>C. kefyr</i> (pseudotropicalis), <i>C. rugosa</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. auris</i> , <i>C. stellatoidea</i> , <i>C. zeylanoides</i> .				

Для большинства пациентов в основной группе была характерна массивная колонизация условно-патогенной и нозокомиальной флорой, с наличием бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций. Микробиоценоз нижних дыхательных путей детей и подростков с онкологическими заболеваниями

характеризовался персистенцией и доминированием полимикробных ассоциаций, что, вероятно, обусловлено сочетанием активного воспалительного процесса и угнетением нормальной (резидентной) микрофлоры на фоне проводимой противоопухолевой терапии [25, 46, 57]. Неспецифическая патогенная микрофлора способна не только поддерживать более выраженные воспалительные изменения в бронхах, легочной ткани и лимфатических узлах, но и затруднять диагностику туберкулеза у детей и подростков, особенно при невозможности выявления МБТ микробиологическими методами.

4.2.3. Лучевая диагностика туберкулеза у детей и подростков в основной и контрольной группах

Основные паттерны, выявленные во внутригрудных лимфатических узлах при проведении спиральной компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в исследуемых группах

КТ-признаки патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах представлены в Таблице 23.

Признаки увеличения медиастинальных лимфатических узлов (размеры ВГЛУ представлены в Таблице 24) выявлены у 38/52 (73,1 %) пациентов в основной группе и 34/53 (64,2 %) - в контрольной ($p = 0,325$). КТ-признаки уплотнения (начинающейся кальцинации) ВГЛУ (характерный признак для первичного туберкулеза) на момент выявления туберкулеза в основной группе регистрировали статистически значимо реже, чем в контрольной группе – у 17/38 (44,7 %) пациентов с патологическими изменениями ВГЛУ против 28/34 (82,4 %) соответственно ($p = 0,003$). Появление участков кальцинации (уплотнения) в лимфатических узлах отмечается на этапе обратного развития туберкулезного процесса [3, 177]. Меньшая частота встречаемости данного признака в основной группе свидетельствует о том, что отличительной особенностью туберкулезного

процесса у детей с онкологическими заболеваниями является его прогрессирование, тогда как у детей без ЗНО отмечается склонность к самоизлечению [114].

Таблица 23 – КТ-признаки патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах на момент выявления туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

Визуализируемые патологические изменения во ВГЛУ по данным СКТ ОГП	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Увеличение ВГЛУ	38 (73,1)	34 (64,2)	0,97	0,325 ¹
Кальцинация (уплотнение) ВГЛУ	17/38 (44,7)	28/34 (82,4)	9,288	0,003 ²
Формирование конгломератов ВГЛУ	19/38 (50)	7/34 (20,6)	5,514	0,019 ²
Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; СКТ ОГП – спиральная компьютерная томография органов грудной полости; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса.				

Следует отметить, что в основной группе у 9/17 (52,9 %) пациентов онкологические заболевания выявили у клинически излеченных больных туберкулезом с малыми остаточными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах в виде кальцинатов. Склонность туберкулезного процесса к прогрессированию у детей и подростков с ЗНО подтверждается также большей частотой формирования конгломератов ВГЛУ: в основной группе конгломераты ВГЛУ с наличием кальцинатов и выраженной инфильтрацией (наличие которых свидетельствует о хроническом течении процесса с периодами прогрессирования) диагностировали в 2,7 раза чаще, чем в контрольной группе – в 19/38 случаев (50 %) против 7/34 (20,6 %), соответственно (p = 0,019). Следует отметить, что при лимфоме Ходжкина у детей и подростков может наблюдаться кальцинация в медиастинальных лимфатических узлах, что необходимо учитывать при

диагностике туберкулеза пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [96, 169, 180].

При выявлении КТ-признаков медиастинальной лимфаденопатии измерение размеров ВГЛУ проводилось по их короткому и длинному диаметру. Размеры и плотность внутригрудных лимфатических узлов с визуализируемыми патологическими изменениями представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Характеристика размеров и плотности внутригрудных лимфатических узлов на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах

Размеры и плотность ВГЛУ по данным СКТ ОГП	Основная группа n = 38	Контрольная группа n = 34	t	p
Размер ВГЛУ (мм)				
Размер ВГЛУ по длинному диаметру, $M \pm m$, мм	17,3 $\pm$ 3,5	11,5 $\pm$ 2,4	1,37	0,18
Размер ВГЛУ по короткому диаметру, $M \pm m$, мм	10,4 $\pm$ 2,7	8,1 $\pm$ 0,6	0,83	0,41
Плотность ВГЛУ (НУ)				
Средняя плотность ВГЛУ, $M \pm m$, НУ	108,3 $\pm$ 15,7	125,8 $\pm$ 18,5	0,72	0,47
Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; СКТ ОГП – спиральная компьютерная томография органов грудной полости; НУ – плотность в единицах Хаунсфилда; t – непарный критерий Стьюдента.				

Статистически значимых различий между размерами ВГЛУ по длинному и короткому диаметру и средней плотности не выявлено, однако в основной группе отмечена тенденция к большему увеличению размеров ВГЛУ с более низкой средней плотностью, что является, возможно, признаком формирования конгломератов ВГЛУ с медленным образованием кальцинации, характерным для пациентов с онкологическими заболеваниями.

В Таблице 25 представлена частота выявления визуализируемых патологических изменений во ВГЛУ по локализации в соответствии с классификацией IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) в основной и контрольной группах на момент выявления туберкулеза. По данным СКТ ОГП, большее количество пораженных лимфатических узлов выявили в основной группе - 71 против 53 эпизодов в контрольной группе.

Таблица 25 – Частота патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах по локализации в соответствии с классификацией IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) в основной и контрольной группах на момент выявления туберкулеза

Группа ВГЛУ по классификации IASLC	Основная группа n = 71, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
2R, 2L	11 (15,5)	8 (15,1)	0,036	0,849 ²
4R, 4L	7 (9,9)	6 (11,3)	0,001	0,974 ²
5, 6	8 (11,3)	6 (11,3)	0,077	0,782 ²
7	14 (19,7)	12 (22,6)	0,156	0,693 ¹
8R, 8L	5 (7)	3 (5,7)	-	1,0 ³
10R, 10L, 11R, 11L	26 (36,6)	18 (34)	0,094	0,76 ¹

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer; группы ВГЛУ: 2R – правые верхние паратрахеальные; 2L – левые верхние паратрахеальные; 4R – правые нижние паратрахеальные; 4L – левые нижние паратрахеальные; 5 – субаортальные; 6 – парааортальные; 7 – субкаринальные (бифуркационные); 8R – правые паразофагеальные; 8L – левые паразофагеальные; 10R – узлы корня правого легкого; 10L – узлы корня левого легкого; 11R – правые междолевые; 11L – левые междолевые; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).

У пациентов в обеих группах чаще диагностировали поражение лимфатических узлов бронхопульмональной группы, преимущественно с обеих сторон (правого и левого корней легких): 26/71 (36,6 %) и 18/53 (34 %) эпизодов в

основной и контрольной группах соответственно. Изменения во ВГЛУ бифуркационных групп были выявлены в 14/71 (19,7 %) эпизодов в основной группе и 12/53 (22,6 %) – в контрольной группе, верхней паратрахеальной - 11/71 (15,5 %) и 8/53 (15,1 %), трахеобронхиальной (нижней паратрахеальной) – 7/71 (9,9 %) и 6/53 (11,3 %), паравазальной – 8/71 (11,3%) и 6/53 (11,3 %); параэзофагеальной – 5/71 (7 %) и 3/53 (5,7 %) соответственно. Вовлечение в процесс более 2-х групп ВГЛУ отмечено у 25/38 (65,8 %) у пациентов основной группы и у 13/34 (38,2 %) контрольной группы ($p = 0,02$).

Таким образом, туберкулез ВГЛУ был более распространенным (с поражением большего количества лимфатических узлов, двусторонний) у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

Основные паттерны, выявленные в легких при проведении спиральной компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в исследуемых группах

Патологические изменения в легких, визуализируемые при проведении СКТ ОГП на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах, представлены в Таблице 26.

У пациентов в основной группе в 1,8 раза чаще выявляли синдром диссеминации, чем в контрольной группе – 35/52 (67,3 %) и 20/53 (37,7 %) соответственно ($p = 0,003$). В связи с преобладанием в группах исследования детей с первичным туберкулезом, частота деструктивных изменений легочной ткани была невысокой – 9/52 (17,3 %) в основной группе и 5/53 (9,4 %) в контрольной группе. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить, что у подростков с ЗНО при развитии вторичных форм туберкулеза тенденция к распаду легочной ткани проявляется более отчетливо. У детей в основной группе в 2,3 раза чаще диагностировали ателектаз в сравнении с контрольной группой: в 26,9 % (14/52) и в 11,3 % (6/53) случаев, что косвенно подтверждает большую выраженность воспалительных изменений во ВГЛУ (конгломераты

лимфатических узлов), приводящих к сдавлению бронхов и нарушению бронхиальной проводимости. Стеноз просвета бронхов, по данным СКТ ОГП, описан у 5/52 детей (9,6 %) в основной группе против 2/53 (3,8 %) в контрольной группе ($p = 0,27$).

Таблица 26 – Визуализируемые патологические изменения в легких по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в основной и контрольной группах

Визуализируемые патологические изменения в легких на СКТ ОГП	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Инфильтративные изменения (участки консолидации)	18 (34,6)	10 (18,9)	2,572	0,109 ²
Очаговые изменения	5 (9,6)	7 (13,2)	-	0,76 ³
Синдром диссеминации (очаги отсева, диссеминированный ТБ)	35 (67,3)	20 (37,7)	9,202	0,003 ¹
Кальцинаты в легких	8 (15,4)	15 (28,3)	1,861	0,173 ²
Фиброз	28 (53,8)	21 (39,6)	2,134	0,145 ¹
Деформация легочного рисунка	23 (44,2)	17 (32,1)	1,644	0,2 ¹
Деструкция легочной ткани	9 (17,3)	5 (9,4)	-	0,265 ³
Ателектаз	14 (26,9)	6 (11,3)	3,194	0,074 ²
Пневмоторакс	4 (7,7)	0	-	0,057 ³
Участки «матового стекла»	15 (28,8)	8 (15,1)	2,153	0,143 ²
Симптом «погремушки»	9 (17,3)	4 (7,5)	-	0,15 ³
Примечание: СКТ ОГП – спиральная компьютерная томография органов грудной полости; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Ограниченные формы туберкулеза органов дыхания (в виде поражения 1–2 сегментов легкого/одностороннего поражения 1–2 групп ВГЛУ) в основной группе были выявлены у 11/52 (21,2 %) пациентов против 35/53 (66 %) в контрольной группе. Распространенный характер туберкулезного процесса в 2,3 раза чаще

выявляли в основной группе – 41/52 (78,8 %) по сравнению с контрольной группой – 18/53 (34 %) ($\chi^2 = 21,48$; $p < 0,001$).

Осложненное течение туберкулеза в основной группе наблюдали в 1,8 раза чаще, чем в контрольной - в 29/52 (55,8 %) и 16/53 (30,2 %) случаях соответственно; неосложненное течение туберкулезного процесса – выявили в 23/52 (44,2%) в основной группе и в 37/53 (69,8%) – в контрольной группе ($\chi^2 = 7,013$; $p = 0,009$).

Основные рентгенологические синдромы поражения органов грудной полости, выявляемые при рентгенографии у пациентов в исследуемых группах

Для выявления рентгенологических паттернов, характерных для туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проведен сравнительный анализ данных результатов обзорной рентгенографии органов грудной полости у пациентов в исследуемых группах (Таблица 27).

Наличие синдрома обширного затемнения легочной ткани у пациентов в основной группе отмечали в 31/52 (59,6 %) случаях против 10/53 (18,9 %) в контрольной ($p < 0,001$). В основной группе сочетание синдромов ограниченного затемнения и патологии корня легкого по сравнению с контрольной группой регистрировали в 1,5 раза чаще: у 21/52 (40,4 %) пациентов против 14/53 (26,4 %) ($p = 0,129$) и 20/52 (38,5 %) против 12/53 (22,6 %) ($p = 0,079$). В основной группе наличие синдрома ограниченного затемнения редко регистрировали при изолированном инфильтративном туберкулезе, чаще - в сочетании с опухолевым инфильтратом (первичным или метастатическим) или ателектазом вследствие компрессии бронха увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами злокачественной или туберкулезной этиологии.

Синдром патологии корня легкого в основной группе редко был обусловлен только ТВГЛУ, в отличие от детей в контрольной группе. В основной группе проявления данного синдрома чаще выявляли при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфоме Ходжкина, неходжкинских лимфомах).

Таблица 27 – Патологические изменения в органах грудной полости, визуализируемые на рентгенограмме, у пациентов в исследуемых группах

Рентгенологические изменения в органах грудной полости	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Синдром обширного затемнения	31 (59,6)	10 (18,9)	16,639	<0,001 ²
Синдром ограниченного затемнения	21 (40,4)	14 (26,4)	2,305	0,129 ¹
Синдром округлой тени	7 (13,5)	9 (16,9)	0,053	0,818 ²
Синдром очаговой тени	8 (15,4)	7 (13,2)	0,002	0,969 ²
Синдром диссеминации	6 (11,5)	11 (20,8)	1,034	0,31 ²
Синдром патологических изменений легочного рисунка	16 (30,8)	14 (26,4)	0,244	0,622 ¹
Синдром патологии корня легкого	20 (38,5)	12 (22,6)	3,1	0,079 ¹
Кальцинаты в легочной ткани	3 (5,8)	10 (18,9)	-	0,072 ³
Кальцинаты во ВГЛУ	5 (9,6)	4 (7,5)	-	0,741 ³
Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

По данным рентгенографии органов грудной полости, частота выявления синдромов округлой тени и диссеминации в исследуемых группах была сопоставима. В основной группе синдром очаговой тени в единичных случаях был проявлением очагового туберкулеза, в отличие от контрольной группы; в основной группе данный синдром чаще выявляли при метастатическом поражении легких и при лимфопролиферативных процессах. При стандартной рентгенографии органов грудной полости не получено статистически значимых различий частоты выявления синдрома диссеминации в исследуемых группах; при проведении спиральной компьютерной томографии ОГП в основной группе статистически значимо чаще ($p = 0,003$) обнаруживали патологические изменения, характерные для диссеминированного туберкулеза, чем в контрольной группе.

Кальцинаты в легких при проведении рентгенографии органов грудной полости в основной группе выявляли реже, чем в контрольной группе – у 3/52 (5,8 %) против 10/53 (18,9 %) пациентов ($p = 0,072$). Частота выявления кальцинатов во ВГЛУ при рентгенографии органов грудной полости в исследуемых группах была сопоставима – 5/52 (9,6 %) и 4/53 (7,5 %), что указывает на низкую диагностическую информативность данного метода диагностики по сравнению с СКТ ОГП. При анализе синдрома патологических изменений легочного рисунка статистических значимых различий в частоте его выявления между основной и контрольной группой не выявлено – 16/52 (30,8%) против 14/53 (26,4%) случаев соответственно, что свидетельствует о малой информативности данного синдрома в диагностике туберкулеза органов дыхания.

Таким образом, рентгенография органов грудной полости у детей и подростков с онкологическими заболеваниями сохраняет актуальность в диагностике и динамическом наблюдении за жизнеугрожающими состояниями (например, при выявлении ателектаза и дренировании плевральной полости). Однако данный метод обладает ограниченной диагностической ценностью для раннего выявления туберкулеза (в частности, при выявлении синдрома диссеминации, медиастинальной лимфаденопатии), уступая по чувствительности и специфичности спиральной компьютерной томографии, которую следует считать методом выбора лучевой диагностики у данного контингента больных [110, 111, 180].

У детей и подростков с онкологическими заболеваниями при подозрении на туберкулез следует проводить СКТ органов грудной полости, что позволит сократить продолжительность диагностического этапа и избежать диагностических ошибок и развития осложнений, связанных с поздним выявлением туберкулезного процесса.

Анализ данных ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов в исследуемых группах

Всем пациентам проводилось комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и забрюшинного пространства (Таблица 28).

Таблица 28 – Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Гепатомегалия	15 (28,8)	8 (15,1)	2,153	0,143 ¹
Спленомегалия	12 (23,1)	2 (3,8)	-	0,004 ²
Кальцинаты в печени	4 (7,7)	2 (3,8)	-	0,437 ²
Кальцинаты селезенке	2 (3,8)	1 (1,9)	-	0,618 ²
Кальцинаты в почках	2 (3,8)	1 (1,9)	-	0,618 ²
Увеличение мезентериальных лимфоузлов	34 (65,4)	6 (11,3)	30,28	<0,001 ¹
Свободная жидкость в брюшной полости	10 (19,2)	2 (3,8)	-	0,015 ²
Примечание: ¹ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Признаки гепатомегалии в 1,9 раза чаще выявляли в основной группе – у 15/52 (28,8 %) пациентов против 8/53 (15,1 %) в контрольной группе (p = 0,143); спленомегалию статистически значимо чаще регистрировали в основной группе – у 12/52 (23,1 %) обследованных против 2/53 (3,8 %), соответственно (p = 0,004). Кальцинаты в селезенке и почках описаны в единичных случаях; в печени – в 4/52 (7,7 %) и 2/53 (3,8 %) в основной и контрольной группах соответственно. Признаки увеличения мезентериальных лимфатических узлов выявляли статистически значимо чаще у пациентов в основной группе – в 34/52 (65,4 %) против 6/53 (11,3 %) случаев (p < 0,001). Увеличение мезентериальных лимфатических узлов в контрольной группе отмечали преимущественно у детей с

диссеминированными процессами; в основной группе достаточно высокая доля изменений в мезентериальных лимфатических узлах была связана, кроме того, с онкологическим процессом [66, 67, 135]. УЗИ-признаки свободной жидкости в брюшной полости чаще выявляли в основной группе: у 10/52 (19,2 %) пациентов против 2/53 (3,8 %) в контрольной группе ($p = 0,015$).

Анализ данных ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволил установить, что детей и подростков с онкологическими заболеваниями (основная группа) чаще выявляли признаки увеличения печени, селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, свободной жидкости в брюшной полости, а также кальцинатов в печени и селезенке по сравнению с контрольной группой. Полученные данные подтверждают большую выраженность интоксикационного синдрома и тяжесть туберкулезного процесса у детей с коморбидной патологией.

4.2.4. Данные эндоскопических и функциональных методов диагностики у пациентов в основной и контрольной группах

Состояние бронхов у пациентов, включенных в исследование, оценивали при проведении фибробронхоскопии (ФБС) [77, 208]. Трахеобронхоскопия проведена 31 ребенку в основной группе и 38 детям – в контрольной группе.

По данным проведенного эндоскопического обследования (Таблица 29), воспалительные изменения в бронхах в основной группе выявлены у 29 из 31 пациентов (93,5 %) и у 21 из 38 (55,3 %) – в контрольной группе ($p = 0,0004$).

Наиболее часто при проведении бронхоскопии в обеих группах выявляли катаральный эндобронхит, преимущественно двусторонний – у 12/29 (41,4 %) и 12/21 (57,1 %) в основной и контрольной группах соответственно.

Туберкулез бронхов диагностирован у 5 пациентов (17,2 %) в основной группе и у 4 (19 %) в контрольной группе ($p = 0,684$). Бронхонодулярные свищи были выявлены у 4 пациентов в обеих группах (13,8 % и 19 %).

Таблица 29 – Результаты трахеобронхоскопии у пациентов в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа n = 29 *, абс. (%)	Контрольная группа n = 21*, абс. (%)	χ^2	p
Катаральное воспаление	12 (41,4)	12 (57,1)	0,663	0,416 ¹
Гнойное воспаление	8 (27,6)	3 (14,4)	-	0,319 ²
Туберкулез бронхов	5 (17,2)	2 (9,5)	-	0,684 ²
Бронходулярные свищи	4 (13,8)	4 (19)	-	0,706 ²
Всего	29 (100)	21 (100)	-	-
Примечание: * - пациенты с патологией бронхов; ¹ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Гнойные эндобронхиты чаще выявляли у больных основной группы – 27,6 % против 14,4% в контрольной (p = 0,319).

Помимо «свежих» процессов в бронхах, в 2 случаях в основной и в одном – в контрольной группе при бронхоскопии выявлены рубцовые поствоспалительные изменения со стенозом бронхов 1 степени.

В основной группе частота выявления компрессионного сужения просвета бронхов, обусловленного медиастиальной лимфаденопатией или туберкулезным воспалением, статистически значимо не отличалась от контрольной группы – 6/29 (20,7 %) против 3/21 (14,3 %) (p = 0,716).

Таким образом, поражение бронхиального дерева отмечалось чаще у пациентов основной группы в сравнении с контрольной: у 29/31 (93,5 %) и 21/38 (55,3 %) (p = 0,0004). Статистически значимых различий характера воспалительных изменений по результатам фибробронхоскопии у пациентов в исследуемых группах не выявлено, однако следует отметить тенденцию к большей частоте развития туберкулеза бронхов и гнойных эндобронхитов у пациентов основной группы.

Результаты функциональных методов диагностики (ФВД, ЭКГ)

Для выявления функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов в исследуемых группах на этапе диагностики туберкулеза проведен сравнительный анализ результатов электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных отведениях (Таблица 30). Показатели анализировали с учетом возрастных норм.

Таблица 30 – Данные ЭКГ у пациентов в основной и контрольной группах

Описание патологического изменения на ЭКГ	Основная группа n = 52, абс. (%)	Контрольная группа n = 53, абс. (%)	χ^2	p
Тахикардия	30 (57,7)	18 (34)	5,956	0,015 ¹
Брадикардия	3 (5,8)	1 (1,9)	-	0,363 ³
Блокада ПНПГ	3 (5,8)	3 (5,7)	-	1,0 ³
Блокада ЛНПГ	5 (9,6)	4 (7,5)	-	0,741 ³
Нарушение процессов реполяризации миокарда	8 (15,4)	6 (11,3)	0,106	0,745 ²
Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма; ПНПГ – правая ножка пучка Гиса; ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Тахикардия была зарегистрирована у 30/52 (57,7%) пациентов в основной группе и у 18/53 (34%) в контрольной группе (p = 0,015). Брадикардию в обеих группах регистрировали значительно реже – у 3/52 (5,8%) в основной группе и 1/53 (1,9 %) в контрольной группе (p = 0,363). Тахикардия, вероятно, была связана с интоксикационным синдромом, который был более выражен у детей с туберкулезом, сочетанным с ЗНО. Нарушение процессов реполяризации миокарда было выявлено примерно в равных долях в обеих группах: в 15,4% и 11,3% случаев (p = 0,745). Блокаду ножек пучка Гиса (левой и правой) наблюдали примерно в равных долях в обеих группах.

Для анализа функции внешнего дыхания (ФВД) всем пациентам от 5 лет (38 в основной и 40 – в контрольной группе) в исследуемых группах при поступлении была проведена спирометрия (Таблица 31).

Таблица 31 – Данные спирометрии у пациентов в основной и контрольной группах

Описание патологического изменения ФВД	Основная группа n = 38, абс. (%)	Контрольная группа n = 40, абс. (%)	χ^2	p
Наличие вентиляционных нарушений				
По обструктивному типу	8 (21,2)	6 (15)	0,161	0,689 ²
По рестриктивному типу	3 (7,9)	1 (2,5)	-	0,352 ³
По смешанному типу	10 (26,3)	5 (12,5)	-	0,156 ³
Степень выраженности вентиляционных нарушений				
Легкая	13 (34,2)	10 (25)	0,414	0,521 ²
Средняя	7 (18,4)	2 (5)	-	0,083 ³
Тяжелая	1 (2,6)	0	-	0,487 ³
Вентиляционных нарушений всего	21 (55,3)	12 (30)	5,096	0,024 ¹
Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ¹ – критерий χ^2 Пирсона; ² – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ³ – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Наличие вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлено у 8/38 (21,2 %) пациентов в основной и 6/40 (15 %) - в контрольной группе ($p = 0,689$). Изолированные вентиляционные нарушения по рестриктивному типу в обеих группах выявляли реже, чем по обструктивному – у 3/38 (7,9 %) в основной группе и 1/40 (2,5 %) - в контрольной группе ($p = 0,352$). Рестриктивные изменения при наблюдали преимущественно при диссеминированном туберкулезе легких и плевритах. У пациентов в основной группе в 2 раза чаще регистрировали смешанный тип вентиляционных нарушений – у 10/38 (26,3 %) пациентов, чем в контрольной группе – 5/40 (12,5 %) ($p = 0,156$). Вентиляционные нарушения легкой степени выявлены у 13/38 (34,2 %) пациентов в основной группе и у 10/40 (25 %) в контрольной ($p = 0,521$); средней степени – 7/38 (18,4 %) против 2/40 (5 %) случаев

в контрольной ($p = 0,083$). Вентиляционные нарушения тяжелой степени были зафиксированы у одного ребенка в основной группе с генерализованным туберкулезом, осложненным развитием энцефаломиелита.

Таким образом, у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ЗНО, чаще, чем в контрольной группе выявляли тахикардию (57,7 % и 34 % соответственно) по ЭКГ; вентиляционные нарушения по результатам ФВД (55,3 % и 30 % соответственно), степень которых была более выражена у пациентов основной группы, что характеризует более тяжелое течение туберкулезного процесса при сочетанной патологии.

4.2.5. Морфологические методы в диагностике туберкулеза у пациентов в исследуемых группах

Морфологическая верификация туберкулеза в операционном материале у пациентов в основной группе проведена в 11/52 (21,2 %) случаев, в контрольной группе – в 2/53 (3,8 %) ($p = 0,008$).

У пациентов основной группы гистологическое исследование биоптата легкого или медиастинального лимфатического узла проводили в специализированных учреждениях в случае подозрения на прогрессирование/рецидив злокачественного новообразования или наличие метастазов (Рисунок 13).

Следует отметить, что в основной группе после морфологической верификации диагноза туберкулеза проведено дополнительное обследование на туберкулез: у 4 детей из 11 (36,4 %) выявлена положительная реакция на пробу с АТР, у 3/11 детей (27,3 %) обнаружена ДНК МБТ (методом ПЦР-РВ): в ликворе у 2 детей (первый ребенок с менингоэнцефалитом, оперирован по поводу перикардита неуточненной этиологии; второй ребенок оперирован в связи с подозрением на опухоль головного мозга); в плевральной жидкости (третий ребенок оперирован по поводу осумкованного плеврита неясной этиологии). Таким

образом, при наличии подозрения на развитие туберкулеза у 1/3 прооперированных пациентов можно было выставить диагноз консервативно.

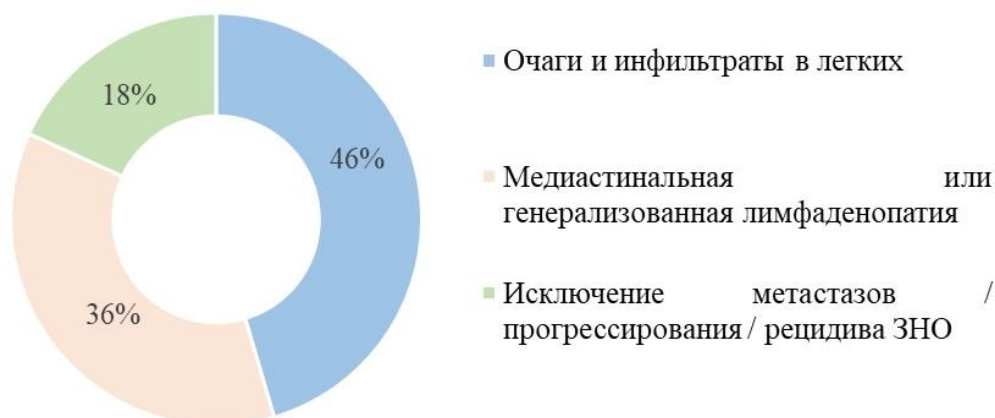


Рисунок 13 – Показания к морфологической верификации диагноза у пациентов в основной группе (%)

В контрольной группе морфологическая верификация диагноза проведена у 2 подростков с периферическим образованием легкого; по результатам гистологического исследования у одного пациента была верифицирована туберкулема и у одного – очаговый туберкулез.

Таким образом, у пациентов с онкологическими заболеваниями могут отмечаться сложности при выявлении и диагностике туберкулеза [105, 113] вследствие отсутствия патогномоничных клинико-рентгенологических проявлений туберкулезного процесса, высокой доли отрицательных реакций на иммунологические тесты, а также приоритета в исключении прогрессирования и рецидива ЗНО [18, 37].

Резюме

У детей и подростков с онкологическими заболеваниями туберкулез выявляли в основном при обращении за медицинской помощью (78,8 %), в то время как в контрольной группе – преимущественно по результатам иммунодиагностики

(81,1 %; $p < 0,001$). Доля случаев выявления туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями при скрининге по иммунодиагностике составила 21,2 %. Острое и подострое начало туберкулезного процесса в основной группе отмечено в 78,8 % случаев.

Чувствительность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у пациентов основной группы была снижена и составила 78,8 % против 98,1 % в контрольной группе. Доля положительных результатов теста T-SPOT.TB в основной группе (69,2 %) статистически не отличалась от таковой для пробы с АТР (78,8 %), однако была значимо ниже, чем в контрольной группе, где соответствующие показатели составили 96,2 % и 98,1 %.

Ограниченные формы туберкулеза в основной группе диагностировали у 21,2 % детей, тогда как в контрольной – у 66 %. Распространенные процессы выявляли в 2,3 раза чаще в основной группе (78,8 %) по сравнению с контрольной (34 %; $p < 0,001$). Осложненное течение туберкулеза в основной группе наблюдали у 55,8% пациентов, в контрольной – у 30,2 % ($p = 0,009$).

По данным эндоскопического обследования, воспалительные изменения бронхов статистически значимо чаще диагностировали у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – в 29/31 (93,5 %) и 21/38 (55,3 %) случаях соответственно ($p = 0,0004$).

Полученные данные обосновывают необходимость разработки специализированного диагностического алгоритма для своевременного выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями.

ГЛАВА 5. АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

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

Проведение эффективного скрининга и своевременной диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями определяет необходимость разработки научно обоснованного алгоритма, основанного на анализе клинических характеристик туберкулезного процесса и информативности иммунодиагностических, лучевых, микробиологических, молекулярно-генетических и морфологических методов исследования у данного контингента больных [159, 162].

Особенностью течения туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями является его развитие в условиях иммуносупрессии, индуцированной как самим злокачественным новообразованием, так и иммуносупрессивными эффектами противоопухолевой терапии. Вследствие этого туберкулезный процесс у данного контингента больных отличается быстрым прогрессированием, склонностью к генерализации, высоким риском ранней гематогенной и лимфогенной диссеминации, а также высокой частотой развития внелегочных поражений и жизнеугрожающих осложнений. Указанные особенности определяют необходимость дифференцированного подхода к своевременному выявлению и диагностике туберкулеза у данного контингента больных с использованием комплекса высокоинформативных диагностических методов [45, 170].

В рамках настоящего исследования разработан двухкомпонентный алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями (далее – Алгоритм) (Рисунок 14). Методологической основой построения данного алгоритма является поэтапный анализ информативности

клинико-anamнестических, лабораторных, иммунодиагностических, лучевых, микробиологических, молекулярно-генетических, эндоскопических, функциональных и морфологических диагностических методов, детально изложенных в Главах 3 и 4 настоящего диссертационного исследования. Внедрение данного алгоритма у пациентов в основной группе осуществляли на проспективном этапе настоящего исследования (в подгруппе 1Б).

Разработанный алгоритм отличается от существующих диагностических алгоритмов туберкулеза у детей и подростков из групп эпидемиологического, медико-биологического и социального риска дифференцированным подходом к своевременному выявлению туберкулезного процесса в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, сходных с туберкулезом, дифференцированным подходом к применению лучевых, иммунодиагностических, молекулярно-генетических и микробиологических диагностических методов, а также учетом показаний к своевременному проведению морфологических методов диагностики при невозможности диагностировать или исключить туберкулезный процесс при помощи неинвазивных методов.

При анализе клинико-anamнестических данных установлено, что для детей и подростков с онкологическими заболеваниями характерной особенностью было выявление туберкулеза при появлении жалоб и развернутой клинической симптоматики, что учитывалось при разработке клинического скрининга на туберкулез. В клинической картине выделена триада симптомов: фебрильная лихорадка, респираторный синдром в виде кашля и параспецифические реакции, представленные полисерозитами, конъюнктивитами и периферической лимфаденопатией.

Пациентам в основной группе, имеющим клинические проявления туберкулеза, на этапе его выявления проводили клинический скрининг: при наличии у ребенка жалоб и клинических симптомов, сходных с туберкулезом, в подгруппе 1Б одновременно проводили СКТ ОГП, пробу с АТР и/или IGRA-тест и взятие всех доступных образцов диагностического материала (мокроты, БАЛ, ПВБ, мазка из ротоглотки, плевральной жидкости,

ликвора, мочи, кала) на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование (ПЦР-PB).

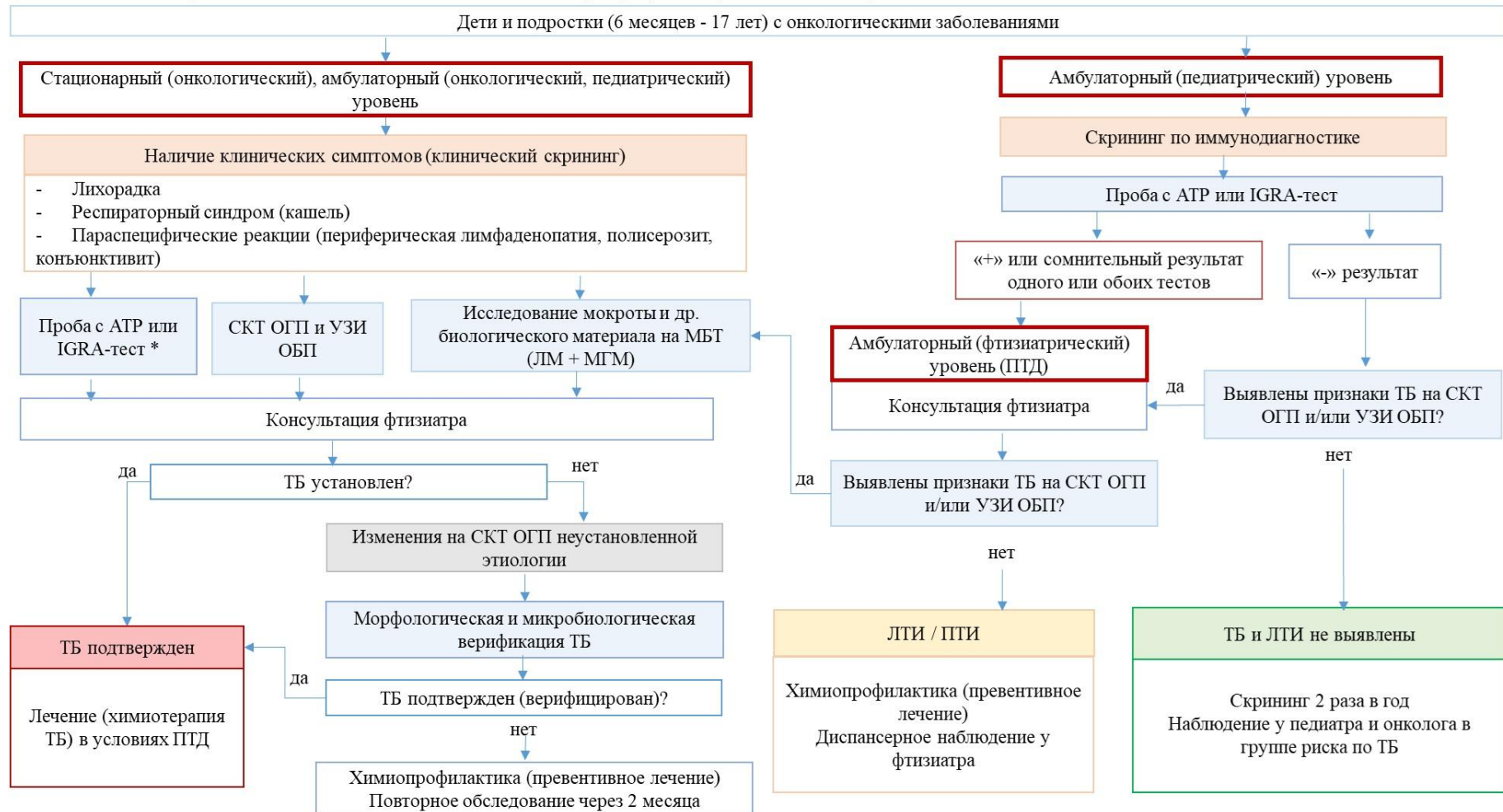
Иммунологический скрининг был первым этапом обследования для пациентов, у которых отсутствовали клинические симптомы, сходные с туберкулезом. На проспективном этапе (подгруппа 1Б) всем пациентам в основной группе проводили пробу с АТР или IGRA-тест и СКТ ОГП. При отсутствии клинической симптоматики, отрицательных результатах иммунодиагностики и отсутствии КТ-паттернов, характерных для туберкулеза, пациентам рекомендовали плановое иммунологическое обследование два раза в год и диспансерное наблюдение педиатра и онколога в группе риска по развитию туберкулеза.

При выявлении рентгенологических признаков, сходных с туберкулезом, пациентов направляли на консультацию фтизиатра вне зависимости от результатов клинического скрининга и иммунодиагностического обследования, с дальнейшим проведением микробиологического и молекулярно-генетического исследования (ПЦР-PB) доступного диагностического материала.

Пациентов с сомнительным или положительным результатом одного и/или обоих иммунодиагностических тестов (пробы с АТР и одного из IGRA-тестов) по результатам скрининга по иммунодиагностике направляли на консультацию фтизиатра и лучевое обследование (СКТ ОГП). При отсутствии рентгенологических признаков туберкулеза по данным СКТ ОГП и эхографических признаков туберкулезного процесса по результатам ультразвукового обследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства рекомендовали проведение химиопрофилактики (превентивного лечения) по поводу латентной туберкулезной инфекции и диспансерное наблюдение у фтизиатра.

При выявлении посттуберкулезных изменений по данным лучевого обследования у детей с сомнительным или положительным результатом одного и/или обоих иммунодиагностических тестов (пробы с АТР и одного из IGRA-тестов) рекомендовали проведение химиопрофилактики и диспансерное наблюдение у фтизиатра.

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



Примечание. ТБ – туберкулез; АТФ – 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 АТФ

Рисунок 14 – Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Основываясь на доказательной базе, сформированной в результате проведенного исследования, детям и подросткам с онкологическими заболеваниями при наличии клинических симптомов, сходных с туберкулезом, и/или наличии патологических изменений, выявленных при проведении иммунодиагностических и лучевых методов диагностики туберкулеза, рекомендовано проведение обследования по предложенному алгоритму.

Целью данной диагностической тактики является своевременное выявление и диагностика туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями или его обоснованное исключение. Применение алгоритма позволяет избежать необоснованного назначения противотуберкулезной терапии или, напротив, своевременно ее инициировать с учетом межлекарственных взаимодействий с противоопухолевой химиотерапией, тем самым существенно улучшить непосредственный и отдаленный клинический прогноз у данной группы пациентов.

5.2. Оценка эффективности алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Оценка эффективности применения алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями включала сравнение сроков установления диагноза «туберкулез» в группах сравнения 1А и 1Б, определение кумулятивного риска (шансы установления диагноза «туберкулез» к определенному периоду времени).

Анализ проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для определения различий показателей в группах использовали логранговый критерий (логарифмический ранговый тест, англ. Logrank test) [12].

Для оценки эффективности разработанного алгоритма пациенты в основной группе были разделены на две подгруппы: 1А (n = 22): пациенты, включенные в исследование на ретроспективном этапе (до внедрения Алгоритма); 1Б (n = 30): пациенты, включенные в исследование на проспективном этапе (после внедрения

Алгоритма). Внедрение алгоритма диагностики туберкулеза детей и подростков с онкологическими заболеваниями осуществляли у пациентов в основной группе на проспективном этапе настоящего исследования (в подгруппе 1Б).

Структура клинических форм туберкулеза в подгруппах 1А и 1Б представлена в Таблице 32. Подгруппы 1А и 1Б были сопоставимы по структуре клинических форм и фазам туберкулезного процесса.

Таблица 32 – Клинические формы и фазы туберкулеза у пациентов в подгруппах 1А и 1Б

Клиническая форма ТБ	Подгруппа 1А n = 22, абс. (%)	Подгруппа 1Б n = 30, абс. (%)	χ^2	p
ПТК (n = 5)	1 (4,5)	4 (13,3)	-	0,381 ²
ТВГЛУ (n = 20)	4 (18,2)	16 (53,3)	-	0,019 ²
ОТЛ (n = 5)	2 (9,1)	3 (10)	-	1,0 ²
Туберкулема (n = 2)	1 (4,5)	1 (3,3)	-	1,0 ²
ИТЛ (n = 6)	3 (13,6)	3 (10)	-	0,689 ²
ТБ плеврит (n = 2)	2 (9,1)	0	-	0,174 ²
ДТЛ или ДТЛ при генерализованном ТБ (n = 12)	9 (40,9)	3 (10)	-	0,018 ²
Фаза ТБ (на момент выявления)				
Инфильтрации (n = 29)	9 (40,9)	20 (66,7)	2,449	0,118 ¹
Распада и обсеменения (n = 6)	5 (22,7)	1 (3,3)	-	0,072 ²
Уплотнения (n = 13)	6 (27,3)	7 (23,3)	0,0	1,0 ¹
Обызвествления (кальцинации) (n = 4)	2 (9,1)	2 (6,7)	-	1,0 ²
Распространенность процесса				
Распространенный	16 (72,7)	10 (33,3)	6,382	0,012 ¹
Ограниченный	6 (27,3)	20 (66,7)		
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 с поправкой Йейтса; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Таким образом, внедренный алгоритм не привел к искажению эпидемиологической структуры или гипердиагностике туберкулезного процесса в подгруппе 1Б, а обеспечил сопоставимое и более полное (учитывая большее количество наблюдаемых на проспективном этапе пациентов) выявление всех клинических форм туберкулеза.

Осложнения туберкулезного процесса у пациентов в подгруппах 1А и 1Б основной группы представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Осложнения туберкулеза у пациентов в подгруппах 1А и 1Б

Осложнение туберкулеза	Подгруппа 1А n = 22, абс. (%)	Подгруппа 1Б n = 30, абс. (%)	χ^2	p
Бронхолегочное поражение + ателектаз (n = 14)	8 (36,4)	6 (20)	0,996	0,319 ¹
Туберкулез бронха (n = 5)	2 (9,1)	3 (10)	-	1,0 ²
Бронхоnodулярный свищ (n = 4)	3 (13,6)	1 (3,3)	-	0,299 ²
Плеврит (n = 5)	3 (13,6)	2 (6,7)	-	0,639 ²
Перикардит (n = 1)	1 (4,5)	0	-	0,423 ²
Менингит (n = 4)	4 (18,2)	0	-	0,027 ²
Общее количество осложнений	21 (95,5)	12 (40)	-	0,00003 ²
Примечание: ¹ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

В подгруппе 1А статистически значимо чаще выявляли наличие осложнений туберкулезного процесса, чем в подгруппе 1Б – 21/22 (95,5 %) против 12/30 (40 %) (p = 0,00003).

Частота выявления триады клинических проявлений туберкулеза в подгруппах 1А и 1Б была сопоставимой:

- лихорадка – 12/22 (54,5 %) в подгруппе 1А и 15/30 (50 %) в подгруппе 1Б (p = 0,966);

- кашель 8/22 (36,4 %) в подгруппе 1 А и 8/30 (26,7 %) в подгруппе 1Б (p = 0,657);

- периферической лимфаденопатии – 16/22 (72,7 %) в подгруппе 1А и 18/30 (60 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,511$); полисерозитов – 3/22 (13,6 %) в подгруппе 1А и 2/30 (6,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,639$) конъюнктивитов – 3/22 (13,6 %) в подгруппе 1А и 2/30 (6,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,639$).

Частота выявления рентгенологических проявлений туберкулеза в подгруппах 1А и 1Б основной группы также была сопоставима: распространенный характер туберкулезного процесса выявили у 20/22 (90,9 %) в подгруппе 1А и 21/30 (70 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,092$); синдром диссеминации 15/22 (68,2 %) в подгруппе 1А и 20/30 (66,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,854$); поражение более 2 групп ВГЛУ – 17/22 (77,3 %) в подгруппе 1А и 22/30 (73,3 %) в подгруппе 1Б ($p = 1,0$); формирование конгломератов ВГЛУ – 10/22 (45,5 %) в подгруппе 1А и 14/30 (46,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,846$).

Частота выявления ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом (ПЦР-РВ) из диагностического материала у пациентов в основной группе составила 4/22 (18,2 %) в подгруппе 1А и 14/30 (46,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,042$).

Частота выявления МБТ молекулярно-генетическим методом и методом люминесцентной микроскопии составила 1/22 (4,5 %) в подгруппе 1А и 2/30 (6,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 1,0$).

Частота выявления МБТ культуральным методом составила 2/22 (9,1 %) в подгруппе 1А и 3/30 (10 %) в подгруппе 1Б ($p = 1,0$).

В Таблице 34 представлена характеристика онкологических заболеваний у пациентов в подгруппах 1А и 1Б основной группы.

Пациенты в подгруппах 1А и 1Б были сопоставимы по структуре нозологических форм онкологических заболеваний.

Как в подгруппе 1А, так и в 1Б наиболее часто туберкулез выявляли на фоне развития онкологического заболевания – 16/22 (72,7 %) и 22/30 (73,3 %) соответственно ($p = 0,789$).

Таблица 34 – Характеристика онкологических заболеваний у пациентов в подгруппах 1А и 1Б

Клиническая форма ТБ	Подгруппа 1А n = 22, абс. (%)	Подгруппа 1Б n = 30, абс. (%)	χ^2	p
Структура онкологических заболеваний в основной группе				
Гемобластозы (n = 31)	13 (59,1)	18 (60)	0,048	0,826 ¹
Солидные ЗНО (n = 21)	9 (40,9)	12 (40)	0,048	0,826 ¹
Нозологические формы онкологических заболеваний у детей в основной группе				
ОЛЛ (n = 11)	5 (22,7)	6 (20)	-	1,0 ²
ОМЛ (n = 6)	2 (9,1)	4 (13,3)	-	1,0 ²
ЛГМ/ЛХ (n = 9)	4 (18,2)	5 (16,7)	-	1,0 ²
НХЛ (n = 5)	2 (9,1)	3 (10)	-	1,0 ²
ЗНО ЦНС (n = 4)	2 (9,1)	2 (6,7)	-	1,0 ²
ЗНО костей (n = 9)	3 (13,6)	6 (20)	-	0,72 ²
ЗНО мягких тканей (n = 4)	2 (9,1)	2 (6,7)	-	1,0 ²
Другие солидные ЗНО (n = 4)	2 (9,1)	2 (6,7)	-	1,0 ²
Сроки развития туберкулеза у пациентов в основной группе по отношению к ЗНО				
До развития ЗНО (n = 5)	2 (9,1)	3 (10)	-	1,0 ²
На фоне развития ЗНО (n = 38)	16 (72,7)	22 (73,3)	0,072	0,789 ¹
На этапе ремиссии ЗНО (n = 9)	4 (18,2)	5 (16,7)	-	1,0 ²
Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ЛГМ – лимфогранулематоз; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ЗНО – злокачественные новообразования; ЦНС – центральная нервная система; ¹ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; ² – точный критерий Фишера (ТКФ).				

Средняя продолжительность диагностического этапа до и после применения алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями с доверительными 95 % интервалами представлена на Рисунке 15.

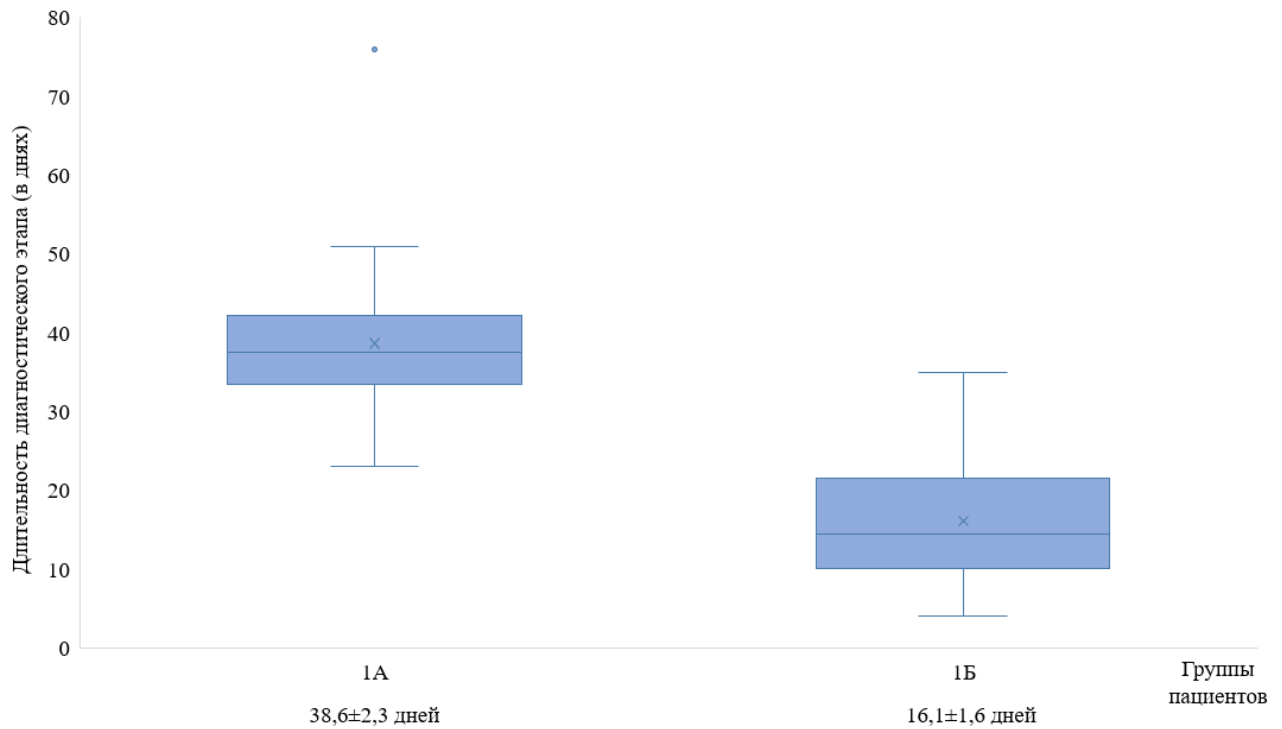


Рисунок 15 – Продолжительность диагностического этапа до и после применения алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями

Подробная оценка сроков установления диагноза «туберкулез» у пациентов в группах сравнения проведена с использованием метода Каплана–Мейера (Рисунок 16 а, б).

При применении разработанного научно обоснованного алгоритма диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в подгруппе 1Б установлено сокращение сроков 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.

При сравнении продолжительности диагностического этапа отмечены статистически значимые различия вероятности установления диагноза в определенный временной период в группах по всем временным периодам (Logrank test, $\chi^2 = 29,48$; $p < 0,001$). 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 (ТКФ, $p < 0,05$).

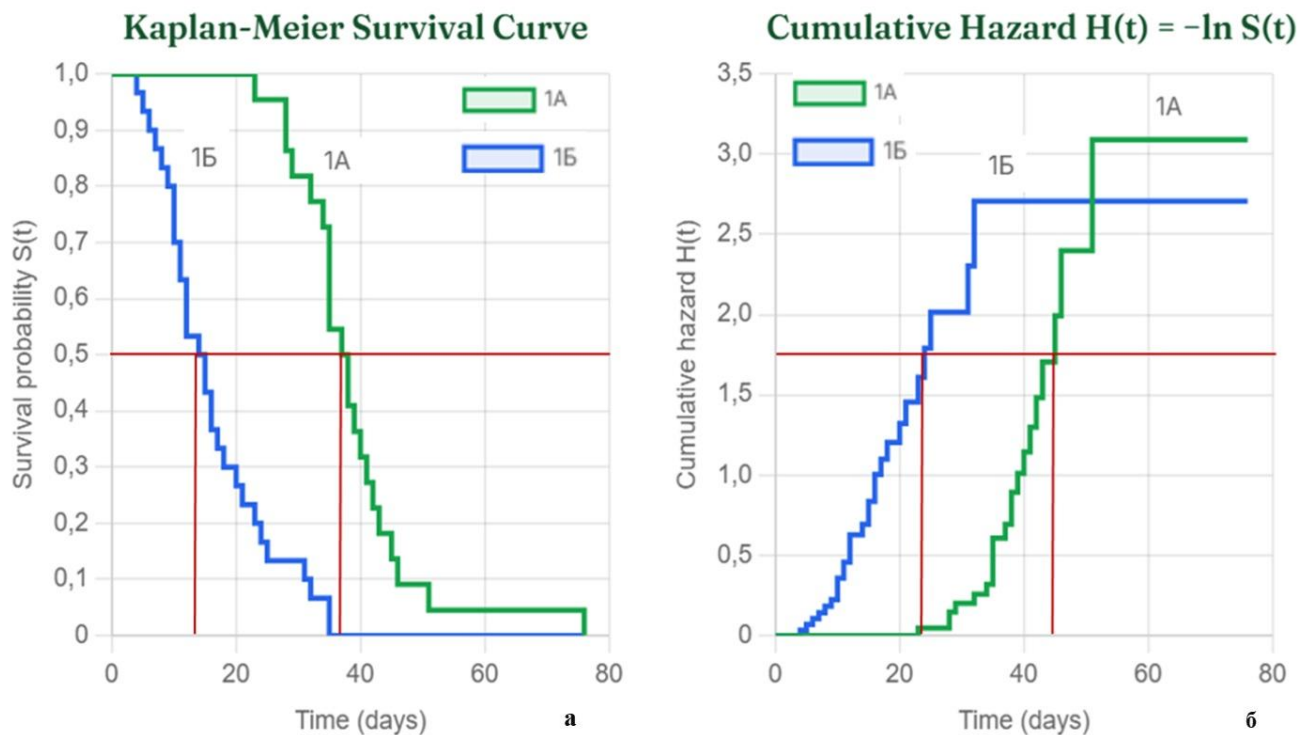


Рисунок 16 - Кривые Каплана-Мейера: а) вероятность (ось абсцисс, probability) установления диагноза «туберкулез» в определенный промежуток времени (ось ординат, time – дни); б) кумулятивный риск (шансы установления диагноза «туберкулез» в определенный период времени); красные сплошные линии – медианы продолжительности диагностического этапа

В подгруппе 1А статистически значимо чаще выявляли распространенные процессы, чем в подгруппе 1Б – 16/22 (72,7 %) против 10/30 (33,3 %) ($p = 0,012$).

Наличие осложнений туберкулезного процесса также статистически значимо чаще диагностировали в подгруппе 1А, чем в 1Б – 21/22 (95,5 %) против 12/30 (40 %) ($p = 0,00003$). 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.

Резюме

Разработанный алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, учитывающий особенности клинико-рентгенологических проявлений туберкулезного процесса и информативность иммунодиагностических, лучевых, микробиологических, молекулярно-генетических, морфологических диагностических методов представляет собой научно обоснованный инструмент для своевременного выявления и диагностики туберкулезного процесса у данного контингента больных.

При оценке эффективности алгоритма установлено статистически значимое сокращение сроков установления диагноза «туберкулез» у детей и подростков с онкологическими заболеваниями ($p < 0,05$), а также уменьшение частоты выявления распространенных процессов ($p = 0,012$) и количества осложнений ($p = 0,00003$), что позволяет рекомендовать предложенный алгоритм к внедрению в практику медицинских организаций онкологического, онкогематологического и фтизиатрического профилей, курирующих данную когорту пациентов.

Клинический пример № 1

Пациентка Д., 6 лет (*ретроспективный этап исследования, до внедрения алгоритма*). 05.01.2023 выставлен диагноз: Острый лимфобластный лейкоз, В-2 иммунофенотип, промежуточная группа риска. С 05.01.2023 по 30.01.2023 проведена индукционная ПХТ по протоколу ALL-MB-2015 для группы В в полном объеме без редукции доз (№ 22 дня).

С 23.01.2023 у пациентки выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 170 мг/л, развитие абдоминального болевого синдрома и сепсиса; была назначена антибактериальная терапия широкого спектра действия и противогрибковая терапия: Имипенем + Циластатин, Линезолид, Амфотерицин В. На фоне проводимой терапии у ребенка отмечена стабилизация состояния к

19.02.2023. С 22.02.2023 у пациентки отмечено развитие фебрильной лихорадки более 38,5 °С, проявления сердечно-легочной недостаточности; выявлено повышение СРБ более 200 мг/л. По данным СКТ ОГП, выявлены патологические изменения в легких и ВГЛУ, признаки перикардита, двустороннего плеврита. На Рисунке 17 представлены визуализируемые патологические изменения в органах грудной полости по данным СКТ ОГП с внутривенным контрастированием.

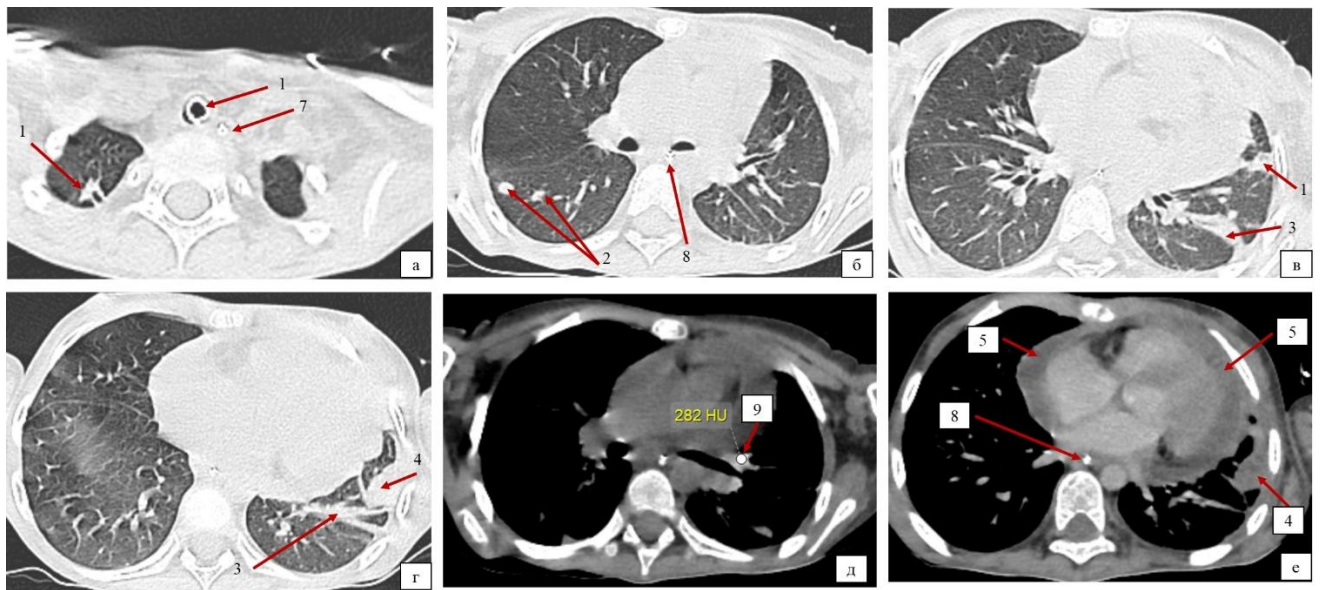


Рисунок 17 – Визуализируемые патологические изменения в органах грудной полости по данным СКТ ОГП с внутривенным контрастированием у пациентки Д., 6 лет: а-г – легочный режим; д-е – медиастинальный режим; 1 – участки консолидации; 2 – узловые и узелковые изменения в правом легком; 3 – субсегментарный ателектаз; 4 – осумкованный плеврит; 5 – перикардит; 6 – трахеостома; 7 – центральный венозный катетер; 8 – назогастральный зонд; 9 – кальцинат во внутригрудных лимфатических узлах

Проведена пункция плевральной полости и перикарда; при исследовании плевральной, перикардиальной жидкости культуральным методом роста микроорганизмов не получено. Проведено исследование перикардиальной жидкости 07.03.2023 молекулярно-генетическим методом (МГМ): обнаружена

ДНК *Aspergillus fumigatus*, *Lichtheimia ramosa*/*Lichtheimia corymbifera*. При цитологическом исследовании перикардальной жидкости обнаружен нейтрофилез и повышение белка до 1 г/л. 28.03.2023 проведена операция: левосторонняя торакотомия, перикардэктомия, дренирование полости перикарда. При гистологическом исследовании перикарда выявлены признаки гранулематозного воспаления.

07.04.2023 проведена иммунодиагностика: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: гиперемия 5 мм; проба с АТР – отрицательный результат. С 20.04.2023 у пациентки отмечалось появление менингеальных симптомов; при проведении КТ и МРТ головного мозга выявлен базальный менингит. Проведен T-SPOT.TB 06.05.2023 – отрицательный результат. 09.05.2023 проведено исследование ликвора на МБТ методом ПЦР-РВ: обнаружена ДНК МБТ. 25.05.2023 проведено исследование вентрикулярной жидкости методом ПЦР-РВ: обнаружена ДНК МБТ. Проведен анализ перикардальной жидкости на МБТ методом ПЦР-РВ – обнаружена ДНК МБТ. Длительность диагностического этапа составила 76 дней. При уточнении фтизиатрического анамнеза у пациентки выявлен семейный контакт, МБТ (+), с лекарственной устойчивостью к Изониазиду.

Резюме. Дети с онкологическими заболеваниями являются группой риска по развитию туберкулеза. Отсутствие данных о наличии эпидемиологических факторов риска (наличие контакта с больным туберкулезом перед дебютом острого лимфобластного лейкоза), анергия иммунодиагностических тестов *in vivo* и *in vitro* на фоне развития онкогематологического заболевания и проводимой противоопухолевой терапии могут приводить к позднему выявлению и отсроченной диагностике туберкулеза, его прогрессированию и генерализации с развитием жизнеугрожающих осложнений.

При подозрении на развитие туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями на микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование необходимо направлять все виды диагностического материала в соответствии с выявленными клинико-рентгенологическими изменениями в органах дыхания и внелегочных локализациях, с использованием как классических методов

микробиологической диагностики (люминесцентной микроскопии и культуральных методов), так и современных молекулярно-генетических методов.

При выявлении клинико-рентгенологических признаков плеврита, перикардита и менингоэнцефалита исследование диагностического материала с применением молекулярно-генетических методов экспресс-диагностики позволило диагностировать туберкулезный процесс, что особенно актуально при анергии иммунодиагностических тестов на фоне иммуносупрессии.

Клинический пример № 2

Пациент В., 17 лет (*проспективный этап исследования, после внедрения алгоритма*). 31.05.2022 ребенку выставлен диагноз: Герминома головного мозга. Проведено лечение: с 06.05.2022 по 21.05.2022 - 2 элемента ПХТ по схеме SKK по протоколу HITMED с интратекальным введением Метотрексата; с 02.06.2022 по 29.07.2022 - 2 блока индуктивной ПХТ по программе лечения герминогенных опухолей ЦНС у детей; с 26.07.2022 по 22.08.2022 - лучевая терапия на желудочковую систему с захватом остаточной опухоли пинеальной области до СОД до 21,6 Гр. и бустом на ложе опухоли до СОД до 40 Гр. 24.08.2022 у пациента достигнут полный ответ на терапию.

22.03.2024 у ребенка выявлен рецидив герминомы головного мозга. Проведено лечение: 1 этап лучевой терапии (ЛТ) – КСО: РОД 1,6 Гр, до СОД 24 Гр (по 16.07.2024); 2 этап ЛТ - буст на опухоль пинеальной области + на область метастазов в проекции правого ММУ, 4 желудочка, заднего рога правого бокового желудочка до СОД 40 Гр (по 30.07.2024). При проведении СКТ ОГП 06.06.2024 у пациента выявлены участки консолидации и обсеменения в верхней доле правого легкого, уплотнение ВГЛУ правой бронхопульмональной группы (Рисунок 18). Проведена проба с АТР 07.06.2024: отрицательный результат. 20.06.2024 проведена операция: ВАТС, торакоскопия, атипичная резекция верхней доли правого легкого. В операционном материале методом ПЦР-РВ 24.06.2024 обнаружена ДНК МБТ. При гистологическом исследовании операционного

материала 25.06.2024 выявлена картина продуктивного некротического гранулематозного воспаления. Длительность диагностического этапа составила 18 дней.

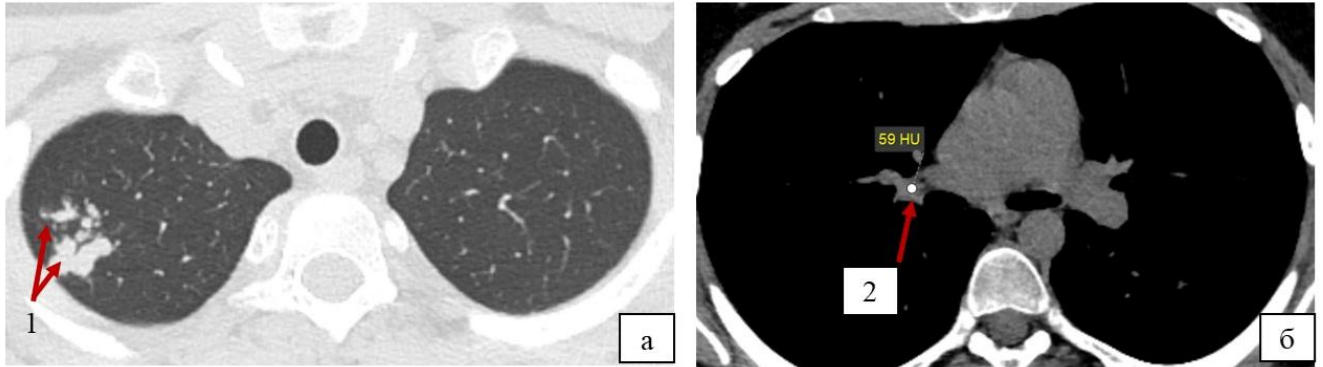


Рисунок 18 – Визуализируемые патологические изменения в органах грудной полости по данным СКТ ОГП без контрастного усиления у пациента В., 17 лет: а – легочный режим; б – медиастинальный режим 1 - участки консолидации, узелки и микроузелки в правом легком; 2 – участок уплотнения во внутригрудном лимфатическом узле правой бронхопульмональной группы

Резюме. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что у детей и подростков на фоне развития онкологического заболевания, проводимой противоопухолевой химиотерапии и лучевой терапии формируется отрицательная анергия, что определяет необходимость комплексного исследования диагностического материала молекулярно-генетическим, бактериологическим и морфологическим методами при выявлении патологических изменений легких и внутригрудных лимфатических узлах по данным лучевого обследования, особенно при проведении дифференциальной диагностики между прогрессированием ЗНО и развитием туберкулезного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время туберкулез сохраняет статус эпидемиологически значимого заболевания, внося существенный вклад в совокупное глобальное бремя инфекционной заболеваемости и смертности [11, 206].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в Российской Федерации за последние 10 лет характеризуется устойчивой положительной динамикой за счет снижения уровня заболеваемости детского населения [54, 55, 83, 84]. Вместе с тем, у детей в группах риска сохраняется высокий уровень заболеваемости, в том числе у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [54, 55, 83, 155, 166].

Одними из наименее изученных вопросов отечественного и мирового здравоохранения являются особенности клинических проявлений и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями: не установлена частота их сочетания, не определена информативность иммунологических тестов, применяемых для выявления туберкулеза, отсутствует алгоритм скрининга и диагностики туберкулеза для пациентов данной группы [10, 152, 163]. Дополнительным вызовом являются трудности дифференциальной диагностики медиастинальной лимфаденопатии при туберкулезе внутригрудных лимфоузлов и лимфомах даже при применении ПЭТ/КТ – метода, превосходящего традиционную рентгенографию по точности оценки размеров и структуры лимфоузлов, но не позволяющего верифицировать этиологию процесса [85], что обосновывает актуальность разработки специализированных диагностических стратегий у данного контингента больных и определяет актуальность настоящего диссертационного исследования.

Проведено нерандомизированное комбинированное (ретроспективно-проспективное) сравнительное исследование, с включением 105 случаев туберкулеза у детей, разделенных на две группы: основную группу составили 52 пациента с туберкулезом и онкологическими заболеваниями, контрольную группу – 53 пациента с туберкулезом без онкологических заболеваний [10, 45].

Исследование проведено на базе детского туберкулезного отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ) за период: 2018 – 2021 гг. (ретроспективный этап) и 2022 – 2025 гг. (проспективный этап) [10, 45]. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту; преобладающей формой туберкулеза в обеих группах являлся туберкулез ВГЛУ [10, 45].

Исследование проводили в 4 этапа, соответственно поставленным задачам.

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

Начало заболевания туберкулезом у детей с онкологическими заболеваниями было преимущественно острым и подострым (в 78,8 % случаев).

У детей в основной группе в 2,3 раза чаще выявляли распространенные процессы (в 78,8 % против 34 % случаев в контрольной группе) ($p < 0,001$). У детей с онкологическими заболеваниями чаще выявляли двустороннее поражение ВГЛУ с наличием конгломератов (туморозная форма) – в 18/20 (90 %) случаев против 9/22 (40,9 %) в контрольной группе ($p = 0,01$). Соответственно, малые формы ТВГЛУ диагностированы в 2/20 (10 %) и в 13/22 (59,1 %) случаях в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,01$). В контрольной группе по сравнению с основной туберкулезный процесс в фазе уплотнения и кальцинации выявляли в 2 раза чаще (64,2 % и 32,7 % соответственно; $p = 0,002$), что свидетельствует о наклонности туберкулеза к прогрессированию у детей с онкологическими заболеваниями, тогда как у детей без таковых сохраняется склонность к самоизлечению [10, 45].

В целом, диссеминированные формы туберкулеза (в том числе генерализованный туберкулез с развитием менингита/менингоэнцефалита) диагностировали чаще у детей в основной группе – 12/52 (23,1 %) против 5/53 (9,4 %) в контрольной группе ($p = 0,07$) [10, 45].

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

Осложненное течение туберкулеза в основной группе наблюдали у 29/52 (55,8 %) больных, в контрольной группе – в 1,8 раза реже – в 16/53 (30,2 %) случаев ($p = 0,009$). 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. Чаше 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 %) в контрольной группе ($p = 0,028$), одышку – 12/52 (23,1 %) в основной группе и 5/53 (9,4 %) 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 ($p = 0,875$); у детей в основной группе мокрота была гнойной или слизисто-гнойной, в то время как в контрольной группе – чаще слизистой, возможно, за счет большей доли выявления неспецифической микрофлоры в основной группе.

У пациентов основной группы параспецифические реакции регистрировали в два раза чаще, чем в контрольной: в 44/52 (84,6 %) случаях против 20/53 (37,7 %) ($p < 0,001$). 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: 34/52 (65,4 %) случаев в основной группе и 18/53 (34 %) в контрольной группе ($p = 0,002$). В основной

группе в сравнении с контрольной чаще выявляли конъюнктивиты (9,6 % против 1,9 %, $p = 0,113$) и полисерозиты (9,6 % против 1,9 %, $p = 0,113$).

На **втором этапе**, для решения 2-й задачи изучили 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 – по результатам иммунодиагностики – в 81,1 % (43/53) случаев ($p < 0,001$) [10, 45].

У детей и подростков в основной и контрольной группах проведен сравнительный анализ результатов иммунодиагностики в динамике: за 1 год до развития туберкулеза (для детей в возрасте 12 месяцев и старше), за 6 месяцев до развития туберкулеза, на момент выявления туберкулезного процесса. У детей и подростков в сравниваемых группах за 1 год и за 6 месяцев до развития туберкулеза статистически значимых различий в выраженности местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ не выявлено. Частота встречаемости разных вариантов реакции на туберкулин (отрицательная, сомнительная, положительная) в изучаемых группах была сопоставимой ($p > 0,05$).

В основной группе за 1 год до развития туберкулеза положительную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л регистрировали у 61,5 % обследованных, в контрольной – у 54,7 % ($p = 0,479$), что указывает на сопоставимую исходную сенсibilизацию к туберкулину в обеих группах. За 6 месяцев до развития туберкулеза отмечено появление клинически значимой тенденции к увеличению доли положительных реакций в обеих группах (до 69,2 % в основной и 71,7 % в контрольной группе соответственно ($p = 0,782$)) [10]. Положительные реакции не были связаны с поствакцинальной аллергией на БЦЖ (по анамнезу и выраженности реакции). На фоне развития туберкулеза в основной группе доля отрицательных реакций на ПМ с 2 ТЕ составила 13,5 %, сомнительных – 32,7 %, положительных – 53,8 %; в контрольной группе отрицательные реакции составили 1,9 % ($p = 0,031$), сомнительные результаты – 11,3 % случаев ($p = 0,016$), положительные – 86,8 % ($p < 0,001$).

За 1 год до развития туберкулеза в основной группе отрицательный результат пробы с АТР был зарегистрирован у 91,5 % пациентов (43/47), в контрольной группе – в 66 % случаев (35/53) ($p = 0,003$), что может указывать на отсутствие активного туберкулезного процесса в указанном временном периоде. Частота положительных реакций на пробу с АТР в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе: 4,3 % (2/47) против 24,5 % (13/53) соответственно ($p = 0,005$).

За 6 месяцев до развития туберкулеза доля отрицательных результатов пробы с АТР в основной группе по-прежнему оставалась высокой (59,6 %), тогда как в контрольной группе отмечали сокращение отрицательных проб до 13,2 % ($p < 0,001$). Доля положительных результатов на пробу с АТР в основной группе увеличилась до 11,5 %, в контрольной группе этот показатель был в 5,8 раза выше ($p < 0,001$). На момент выявления туберкулеза в основной группе отрицательную реакцию на пробу с АТР регистрировали в 21,2 % случаев, в контрольной группе – в 1,9 % ($p = 0,002$). У детей в основной группе в 4 раза чаще фиксировали сомнительный результат пробы с АТР (15,4 % против 3,8 %, $p = 0,052$). В основной группе на фоне развития туберкулеза положительные реакции на пробу с АТР наблюдали у 63,5 % детей против 94,3 % в контрольной группе ($p < 0,001$), что является прямым следствием подавления реакции гиперчувствительности замедленного типа на фоне течения онкологического процесса, в то время как в контрольной группе наблюдали классический ответ на пробу с АТР, характерный для общей популяции. Можно предположить, что туберкулез у детей с онкологическими заболеваниями развивается более стремительно, в течение 6 и менее месяцев.

За 1 год до развития туберкулеза различия размеров гиперемии при сомнительной реакции на пробу с АТР в группах были статистически не значимы: размер гиперемии в основной группе ($n = 2$) составил $5,5 \pm 3,54$ мм, в контрольной группе ($n = 5$) – $8,2 \pm 1,71$ мм ($p = 0,53$). Средний размер инфильтрата у детей в основной группе составил $3,5 \pm 0,71$ мм, что было более чем в 2 раза меньше, чем в контрольной группе – $8,62 \pm 1,18$ мм ($p = 0,003$). За 6 месяцев до развития

туберкулеза у детей в основной группе с сомнительными результатами пробы с АТР средний размер гиперемии статистически не отличался от такового в контрольной группе – $6,13 \pm 0,63$ мм и $6,27 \pm 1,11$ мм ($p = 0,91$) [10]. У пациентов основной группы с положительными реакциями на пробу с АТР ($n = 6$), в данном временном периоде отмечали увеличение среднего размера инфильтрата до $8,5 \pm 2,13$ мм, что отражало нарастание антигенной нагрузки по мере приближения к клинической манифестации туберкулеза. В контрольной группе у пациентов с положительной реакцией на пробу с АТР (35/53 детей) наблюдали увеличение среднего размера инфильтрата до $11,37 \pm 0,68$ мм, что свидетельствует о формировании полноценной реакции гиперчувствительности замедленного типа с выраженным инфильтративным компонентом.

У пациентов основной группы, имевших исходно сомнительный результат пробы с АТР, на момент выявления туберкулеза отмечено снижение среднего размера гиперемии до $5,64 \pm 0,68$ мм. При этом средний размер папулы (инфильтрата) при пробе с АТР в основной группе был в 1,6 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Был проведен сравнительный анализ результатов тестов *in vitro* (T-SPOT.TB) у пациентов в основной и контрольной группах на этапе 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 пациентов (69,2 %), в то время как в контрольной группе положительный результат регистрировали у абсолютного большинства – 51/53 пациентов (96,2 %) ($p < 0,001$).

Исследование QuantiFERON®-TB Gold проводили у 2 детей основной группы и у 4 детей контрольной группы. В основной группе положительная реакция отмечена у 1 из 2 пациентов, в контрольной – у 3 из 4.

У пациентов в основной группе распространенные процессы выявляли преимущественно при обращении с жалобами, что объясняло позднее выявление туберкулеза. Ограниченные формы туберкулеза у пациентов основной группы диагностировали существенно реже по сравнению с распространенными – 21,2 %

и 78,8 % соответственно; в основной группе ограниченный туберкулезный процесс при обращении с жалобами выявляли значительно реже, чем распространенный – в 3,8 % против 75 % ($p < 0,05$).

У детей 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 °C и более (на 31,1 % чаще, чем в КГ ($p < 0,001$); ОШ = 4,124 [95 % ДИ 1,748-9,728]), 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 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 лимфоузлов (в 5,7 раза, $p < 0,001$), в том числе, с образованием свободной жидкости в брюшной полости (в 5,1 раза, $p = 0,015$), синдрома диссеминации, отмеченного при СКТ ОГП (в 1,8 раза, $p = 0,003$).

Анализ с помощью тетракорической корреляции и расчетом коэффициента ϕ выявил прямую связь средней силы между наличием признака и шансами выявления туберкулеза у пациента с онкологическим заболеванием у переменных «лихорадка с повышением температуры тела до 38,5° C» ($\phi = 0,324$), «генерализованная лимфаденопатия» ($\phi = 0,352$), «наличие параспецифических реакций» ($\phi = 0,48$).

При множественном регрессионном анализе установлено, что статистической значимостью как предикторы выявления туберкулеза у детей с онкологическими заболеваниями обладают переменные «распространенный процесс» ($p = 0,001$), «лихорадка с повышением температуры тела до 38,5 °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 °С» (1,327), «генерализованная лимфаденопатия» (0,534), «конгломераты лимфатических узлов» (0,759) и «параспецифические реакции» (0,507).

Корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена выявил статистически значимые отрицательные корреляции средней силы между зависимой переменной «Исход» (1 – туберкулез у ребенка с онкологическим заболеванием; 2 – туберкулез у ребенка без онкологического заболевания) и такими признаками, как генерализованная лимфаденопатия ($R_s = -0,352$), формирование конгломератов лимфоузлов ($R_s = -0,354$), распространенность процесса ($R_s = -0,452$), увеличение мезентериальных лимфатических узлов ($R_s = -0,556$) и наличие свободной жидкости в брюшной полости ($R_s = -0,242$).

На **третьем этапе**, для решения 3-й задачи проводили сравнительный анализ информативности методов выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями. В рамках настоящего исследования была применена методология расчета чувствительности иммунодиагностических тестов, при которой сомнительные результаты учитывались совместно с положительными.

У пациентов основной группы отмечено снижение чувствительности иммунодиагностических тестов *in vivo* и *in vitro* по сравнению с контрольной группой. Так, чувствительность пробы с АТР составила 78,8 % у пациентов основной группы против 98,1 % в контрольной группе. Доля положительных результатов теста T-SPOT.TB в основной группе была ниже, чем в контрольной, однако статистически не отличалась от таковой для пробы с АТР (69,2 % и 78,8 % соответственно; $p > 0,05$). Поскольку технология ELISPOT, лежащая в основе T-SPOT.TB, предполагает прямой подсчет отдельных лимфоцитов, секретирующих интерферон- γ в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10, этот метод может быть предпочтительным у пациентов с отрицательным результатом пробы с АТР у данного контингента больных.

В нашем исследовании у трех пациентов с отрицательной пробой с АТР результат T-SPOT.TB был положительным: при проведении сравнительного

анализа информативности иммунодиагностических тестов у пациентов основной группы, у которых туберкулез был диагностирован на фоне лечения онкологического процесса с назначением иммуносупрессивной терапии ($n = 38$), частота выявления отрицательных реакций на пробу с АТР составила 36,8 %, отрицательных результатов T-SPOT.TB – 28,9 %.

Чувствительность QuantiFERON®-TB Gold не оценивали из-за малого количества проведенных исследований (у 2 и 4 пациентов в основной и контрольной группах соответственно).

У пациентов основной группы отмечено статистически значимое увеличение доли отрицательных результатов всех применявшихся иммунодиагностических тестов по сравнению с контрольной группой. Так, отрицательный результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л регистрировали в 13,5 % случаев в основной группе и в 1,9 % – в контрольной ($p = 0,031$); отрицательный результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – в 21,2 % и 1,9 % соответственно ($p = 0,002$); T-SPOT.TB – в 30,8 % и 3,8 % ($p < 0,001$).

Учитывая длительное сохранение иммуносупрессии у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, в дальнейшем, в процессе динамического наблюдения, необходимо проведение иммунодиагностических тестов 1 раз в 6 месяцев до 18-летнего возраста.

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 выявления МБТ у детей был молекулярно-генетический (ПЦР-РВ): в основной группе результат был положительным у 18/18 (100 %) пациентов, в контрольной группе – у 10/15 (66,7 %) пациентов ($p = 0,013$). При люминесцентной микроскопии в основной и контрольной группах МБТ выявляли одинаково редко – в 3/18 (16,7 %) и 4/15 (26,7 %) случаях соответственно ($p = 0,674$). Несколько чаще МБТ обнаруживали культуральным методом, 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 МСКТ органов грудной полости 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 пациентов с патологией ВГЛУ (44,7 %) против 28/34 (82,4 %) ($p = 0,003$). Склонность к прогрессированию туберкулезного процесса у детей с ЗНО подтверждается и более частым формированием конгломератов ВГЛУ: в основной группе конгломераты ВГЛУ с наличием кальцинатов и выраженной инфильтрацией 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 детей и подростков с онкологическими заболеваниями туберкулезный процесс характеризовался более обширным поражением лимфатических узлов средостения: поражение более двух групп ВГЛУ выявлено у 25/38 (65,8 %) пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 13/34 (38,2 %) ($p = 0,02$).

При анализе данных СКТ ОГП на момент выявления туберкулеза у пациентов основной группы развитие синдрома диссеминации наблюдали в 1,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$). Так как в обеих группах преобладали пациенты с первичным туберкулезом, частота деструкции легочной ткани была невысокой: 17,3 % в основной группе и 9,4 % в контрольной, однако следует отметить, что у подростков с онкологическими заболеваниями при развитии вторичных форм туберкулеза, по-видимому, имеется более выраженная склонность к распаду легочной ткани.

Всем пациентам проводилось комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и почек. Увеличение печени чаще выявляли в основной группе – у 15/52 (28,8 %) пациентов против 8/53 (15,1 %) в контрольной группе ($p = 0,143$); спленомегалию регистрировали в основной группе – у 12/52 (23,1 %) против 2/53 (3,8 %), соответственно ($p = 0,004$). Кальцинаты в селезенке и

почках описаны в единичных случаях; в печени - несколько чаще: в 4/52 (7,7 %) и 2/53 (3,8 %) в основной и контрольной группах соответственно.

По данным УЗИ ОБП, признаки увеличения мезентеральных лимфатических узлов выявляли статистически значимо чаще у детей в основной группе – в 34/52 (65,4 %) против 6/53 (11,3 %) случаев ($p < 0,001$). УЗИ-признаки наличия жидкости в брюшной полости чаще выявляли в основной группе: у 10/52 (19,2 %) пациентов против 2/53 (3,8 %) в контрольной группе ($p = 0,015$).

Морфологическая верификация туберкулеза в операционном материале у пациентов в основной группе проведена в 11/52 (21,2 %) случаях, в контрольной группе – в 2/53 (3,8 %) ($p = 0,008$). Морфологическая верификация диагноза у пациентов в основной группе проводилась при подозрении на метастазирование или рецидив онкологического процесса. Необходимо отметить, что у 4 прооперированных пациентов при анализе ликвора и плеврального экссудата позже была обнаружена ДНК МБТ (ПЦР-РВ).

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

Методологической основой построения данного алгоритма является поэтапный анализ информативности клинико-анамнестических, 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 (в подгруппе 1Б, $n = 30$) в сравнении с ретроспективным (в подгруппе 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 группах сравнения, определение кумулятивного риска (шансы установления диагноза «туберкулез» к

определенному периоду времени), анализ частоты прогрессирования и развития осложнений туберкулеза.

Анализ проводили с помощью метода Каплана–Мейера, для определения различий показателей в группах использовали логранговый критерий (логарифмический ранговый тест, англ. Logrank test) [34].

При применении разработанного научно обоснованного алгоритма диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями в подгруппе 1Б установлено сокращение сроков 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.

Частота выявления ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом (ПЦР-РВ) из диагностического материала у пациентов в основной группе составила 4/22 (18,2 %) в подгруппе 1А и 14/30 (46,7 %) в подгруппе 1Б ($p = 0,042$).

При сравнении продолжительности диагностического этапа отмечены статистически значимые различия вероятности установления диагноза в определенный временной период в группах по всем временным периодам (Logrank test, $\chi^2 = 29,48$; $p < 0,001$). 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 (ТКФ, $p < 0,05$).

В подгруппе 1А статистически значимо чаще выявляли распространенные процессы, чем в подгруппе 1Б – 16/22 (72,7 %) против 10/30 (33,3 %) ($p = 0,012$). Наличие осложнений туберкулезного процесса также статистически значимо чаще диагностировали в подгруппе 1А, чем в 1Б – 21/22 (95,5 %) против 12/30 (40 %) ($p = 0,00003$). 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.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что выделение триады симптомов, характерных для туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями, анализ рентгенологических проявлений и оценка

информативности иммунодиагностических, лучевых, молекулярно-генетических (ПЦР-РВ), микробиологических и морфологических методов послужили основой для разработки двухкомпонентного алгоритма выявления и диагностики туберкулеза. Алгоритм учитывает различия в информативности иммунодиагностических тестов: для пациентов с сохраненной и сниженной чувствительностью иммунологических тестов предусмотрены разные диагностические тактики. При наличии у ребенка с онкологическим заболеванием триады симптомов, подозрительных в отношении туберкулеза, алгоритм рекомендует одновременное проведение иммунодиагностики, рентгенологического обследования (СКТ ОГП) и микробиологического исследования всех доступных образцов диагностического материала, при этом предпочтение отдается экспресс-методам молекулярной диагностики (ПЦР-РВ). Внедрение алгоритма позволило сократить продолжительность диагностического этапа туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями на 23 дня ($p < 0,05$), уменьшить количество распространенных и прогрессирующих форм туберкулезного процесса на 39,4 %, а также снизить частоту осложнений туберкулеза на 55,5 %.

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 T-SPOT.TB и СКТ органов грудной полости.
3. Детям и подросткам с онкологическими заболеваниями при наличии положительных или сомнительных результатов иммунодиагностических проб и/или клинико-рентгенологических симптомов, сходных с туберкулезом, рекомендуется обследование по предложенному алгоритму выявления и диагностики туберкулеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЦЖ – вакцина Кальметта и Герена для противотуберкулезной вакцинации

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция

МГМ – молекулярно-генетические методы

МБТ – микобактерии туберкулеза

НХЛ – неходжкинская лимфома

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ПВБ – промывные воды бронхов

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

ТОД – туберкулез органов дыхания

УЗИ – ультразвуковое исследование

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)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, В.А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации / В.А. Аксенова, А.В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 83. – № 1. – С. 80–84.
2. Аксенова, И.А. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований среди детского населения в Российской Федерации / И.А. Аксенова, Н.В. Попова, В.В. Старинский // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71. – № 1. – С. 54–71.
3. Александрова, Е.Н. Особенности впервые выявленных посттуберкулезных изменений у детей школьного возраста / Е.Н. Александрова, Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13. – № 4. – С. 30–33.
4. Баронова, О.Д. Пути совершенствования профилактики, выявления и диагностики туберкулеза у детей, подростков, лиц молодого возраста: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Баронова Ольга Дмитриевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Ставрополь, 2021. – 306 с.
5. Белова, О.С. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулеза легких: обзор / О.С. Белова, И.Г. Комаров // Современная онкология. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 56–61.
6. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей / В.А. Аксенова, И.А. Васильева, Н.И. Клевно [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 4. – С. 43–49.
7. Великая, О.В. Диагностика и лечение туберкулеза печени у онкологической больной / О.В. Великая, О.С. Мартышова, О.Н. Чупис // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98. – № 5. – С. 51–53.
8. Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7-15 лет) / В.А.

- Аксенова, А.В. Гордина, С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – №1. – С. 26–32.
9. Внутригрудная лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика / А.Н. Юсубова, О.К. Киселевич, Т.А. Севостьянова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 70–76.
 10. 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.
 11. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) / З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, Л.И. Русакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – № 5. – С. 78–88.
 12. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58–68.
 13. Дворецкий, Л.И. Туберкулез в клинике внутренних болезней / Л.И. Дворецкий // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 11. – С. 4–10.
 14. Детская онкология. Национальное руководство / под редакцией кол.: М.Д. Алиева [и др.]. – Москва: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. – 684 с.
 15. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 104 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/70_2 – (Дата обращения: 21.08.2026).
 16. Значение иммунодиагностики в динамическом наблюдении лечения туберкулеза у детей / М.А. Романова, А.В. Мордык, К.Б. Куриева [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 183–187.
 17. Зубань, О.Н. Особенности онкологической коморбидности у больных туберкулезом / О.Н. Зубань, В.Б. Авдентова, Ю.Р. Сикаев // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13. – № 2. – С. 19–24.

18. Зюзя, Ю.Р. Вопросы морфологической диагностики и патогенеза туберкулеза / Ю.Р. Зюзя // Архив патологии. – 2024. – Т. 86. – № 5. – С. 81–93.
19. Иммунобиологические методы контроля латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков и анализ реактивации туберкулезной инфекции / М.А. Владимирский, М.Б. Лапенкова, А.А. Ёлов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 32–38.
20. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсibilизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, Д.А. Кудлай [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 11. – С. 47–54.
21. Карпина, Н.Л. Туберкулез у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации – опыт Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. / Н.Л. Карпина, И.Ю. Шабалина, М.А. Колесникова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13. – № 4. – С. 15 – 21.
22. Киргизов, К.И. Совершенствование системы оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи детям со злокачественными новообразованиями: дис. ... доктора мед. наук: 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.2.3 – Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза / Киргизов Кирилл Игоревич; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. – Москва, 2026. – 222 с.
23. Клевно, Н.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика): дис. ... доктора мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Клевно Надежда Ивановна; ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». – Москва, 2015. – 349 с.
24. Клинико-статистические группы в онкологии и онкогематологии / А.А. Иванова, А.А. Малахова, Т.В. Горбунова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2025. – Т. 12. – № 4. – С. 102–109.

25. Клинические наблюдения изменений микробиома полости носа у детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации во время химиолучевой терапии / А.Д. Родина, Т.В. Горбунова, О.А. Меркулов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 1. – С. 144–153.
26. Клинический случай успешного лечения генерализованного туберкулеза у пациентки с промиелоцитарным лейкозом / В.В. Тинькова, Л.Д. Назарова, П.В. Сенчихин [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103. – № 4. – С. 82–91.
27. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике / О.Е. Русских, Е.В. Савинцева, Д.А. Кудлай [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 559–567.
28. Комиссарова, О.Г. Особенности течения туберкулеза легких у больных с онкологическими заболеваниями / О.Г. Комиссарова, А.М. Михайловский, Р.Ю. Абдуллаев // Болезни органов дыхания. – 2019. – № S1. – С. 31–34.
29. Кудлай, Д.А. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине / Д.А. Кудлай, Н.П. Докторова // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 439–449.
30. Кудлай, Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации / Д.А. Кудлай // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21. – №1. – С. 75–84.
31. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза / И.Г. Фелькер, И.В. Павленок, Н.В. Ставицкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – №1. – С. 34–40.
32. Латентная туберкулезная инфекция у детей. Клинические рекомендации / В.А. Аксенова, О.Д. Баронова, Л.А. Барышникова [и др.]. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2024. – 76 с.
33. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. –

- 141 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/139_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
34. Мамаев, А.Н. Статистические методы в медицине / А.Н. Мамаев, Д.А. Кудлай. – Москва: Практическая медицина, 2021. – 190 с. –
35. Медулярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 64 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/332_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
36. Множественные аспекты влияния противоопухолевой химиотерапии на иммунный ответ / А.А. Федоренко, М.Р. Патышева, А.А. Федоров [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2025. – Т. 12. – № 3. – С. 8–25.
37. Морфологические особенности сочетания туберкулеза и рака легких / Т.А. Новицкая, Б.М. Ариэль, И.В. Двораковская [и др.] // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 2. – С. 19 – 24.
38. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ от 21.03.2003 № 109 (ред. от 05.06.2017) [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829 – Текст: электронный. (Дата обращения: 07.05.2026).
39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. – 424 с.
40. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2025 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2026. – 407 с.
41. Об утверждении Порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза: приказ Минздрава России от 11.04.2025 № 190н [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система

«КонсультантПлюс».

–

URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_505511 – Текст: электронный.
(Дата обращения: 07.05.2026).

42. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом: приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 932н (ред. от 19.05.2023) [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143930 – Текст: электронный.
(Дата обращения: 07.05.2026).

43. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология»: приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н (ред. от 21.02.2020). [Электронный ресурс] // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144035 – Текст: электронный.
(Дата обращения: 07.05.2026).

44. Опухоли невыявленной первичной локализации. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 65 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/893_1 – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).

45. 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.

46. Особенности микробиоты нижних отделов респираторного тракта у пациентов с различными формами туберкулеза легких по данным исследования микробных маркеров / Т.В. Умпелева, О.В. Быстрова, А.С. Цвиренко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 90–97.

47. Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году / Л.В. Слогодская, Е.М.

- Богородская, Л.Ф. Шамуратова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102. – № 6. – С. 20–30.
48. Особенности туберкулезной инфекции у детей и подростков (опыт региона) / Т.И. Морозова, Е.Н. Александрова, Т.Ю. Салина [и др.] // Медицинский совет. 2025. – Т. 19. – № 9. – С. 124–132.
49. Острые миелоидные лейкозы. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 102 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/586_3 – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
50. Острый лимфобластный лейкоз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 278 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/529_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).
51. Острый промиелоцитарный лейкоз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2025. – 90 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/915_1 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).
52. Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве / Л.В. Слогоцкая, Е.М. Богородская, Л.Ф. Шамуратова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 12. – С. 14–21.
53. Паспорт диспансерного наблюдения детей и подростков, завершивших терапию по поводу злокачественного новообразования / Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 1. – С. 146–153.
54. Поддубная, Л.В. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0-17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу / Л.В. Поддубная, Е.П. Шилова, И.Ю. Игошина // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 9. – С. 31–37.

55. Попкова, Г.Г. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях / Г.Г. Попкова, С.В. Смердин, М.А. Плеханова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 37–41.
56. Последствия поздней диагностики лимфом у детей / Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.А. Батманова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 166–174.
57. Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей / Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 108–116.
58. ПЭТ/КТ в детской онкологии / М.М. Дунайкин, Е.Д. Киреева, К. Чаурасия [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 3. – С. 115–123.
59. Рак щитовидной железы. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 99 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/74_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
60. Ранняя диагностика туберкулеза с использованием теста Xpert MTB/Rif Ultra / Е.Ю. Носова, М.А. Свириденко, А.А. Хахалина [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 22–29.
61. Ретроспективная оценка результатов иммунодиагностики туберкулёза у детей / Н.А. Волкова, И.В. Михеева, А.А. Мельникова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101. – № 1. – С. 52–60.
62. Румянцев, А.Г. Основные достижения в развитии детской онкологии, гематологии и иммунологии в Российской Федерации, реализованные сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 1991–2021 гг. / А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8. – № 2. – С. 131–141.

63. Самородов, Н.А. Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких / Н.А. Самородов, Ж.Х. Сабанчиева, И.В. Васильев // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 2. – С. 16–20.
64. Саркомы мягких тканей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 186 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/76_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).
65. Современные методы лучевой диагностики туберкулеза легких / Ю.А. Чаадаева, Н.А. Горбунов, А.П. Дергилев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 14–20.
66. Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей / С.С. Никитин, Н.Б. Гусева, А.А. Карцева [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 17. – С. 231–237.
67. Соловьев, А.Е. Абдоминальный туберкулез у детей / А.Е. Соловьев, И.В. Васин, Е.А. Ефимов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 12. – С. 78–84.
68. Солопова, Г.Г. Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в Центре детской гематологии/онкологии / Г.Г. Солопова, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 35–47.
69. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под редакцией кол.: А.Д. Каприна [и др.]. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с.
70. Сочетание туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и острого лимфобластного лейкоза у ребенка / М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая, Е.Б. Васильева [и др.] // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 89–96.

71. Сравнение различных режимов сканирования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у детей с лимфомой Ходжкина / Ю.Н. Ликарь, Е.Д. Киреева, А. Кайлаш [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 3. – С. 28–34.
72. Сравнительное исследование шести иммунологических тестов для диагностики туберкулеза у различных групп пациентов / А.А. Гордеев, М.А. Плеханова, С.В. Смердин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103. – № 3. – С. 94–102.
73. Стогова, Н.А. Клинико-морфологические аспекты сочетания туберкулёза и рака лёгких / Н.А. Стогова // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 1. – С. 75–79.
74. Стогова, Н.А. Латентная туберкулёзная инфекция у больных с онкологической патологией по данным кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным / Н.А. Стогова // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 4. – С. 739–744.
75. Туберкулез и злокачественные новообразования легких: современное состояние проблемы / Н.В. Чумоватов, Н.А. Черных, О.Г. Комиссарова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 122–127.
76. Туберкулез у детей и подростков: электронная хрестоматия / И.А. Васильева, Л.Е. Паролина, О.Н. Отпущенникова [и др.]. – Москва, 2023. – 195 с.
77. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2026. – 165 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/507_4 – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.08.2026).
78. Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями / М.Ю. Максимова, Н.А. Синева, Н.П. Водопьянов [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 11. – С. 42–49.
79. Ускова, Н.Г. Первичные злокачественные опухоли легких у детей (обзор литературы) / Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.С. Грачев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2025. – Т. 12. – № 1. – С. 48–54.
80. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 99 с. – URL:

https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/151_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).

81. Хронический миелоидный лейкоз. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 93 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/889_1 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).

82. Экстракраниальные герминогенные опухоли. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – 72 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/69_2 – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).

83. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации в период завершения пандемии COVID-19 / И.Б. Куликова, И.А. Васильева, А.В. Казаков [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103. – № 3. – С. 8–16.

84. Эпидемическая ситуация по туберкулёзу у детей в 2022 году / В.А. Аксёнова, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – Т. №1. – С. 360–378.

85. ¹⁸FDG PET/CT is Sensitive but not Specific for Malignancy: Two Cases of Disseminated Tuberculosis Mimicking Metastatic Cancer on Imaging and Clinical Presentation / M. Collin, B. Krug, M.C. Nollevaux [et al.] // Eur J Case Rep Intern Med. – 2025. – Vol. 11. – № 12 (7). – 005475.

86. A case of metachronous triple primary carcinoma complicated with pulmonary tuberculosis: Case report and review / Y. Chen, S. Luo, Q. Zheng [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2024. – Vol. 103. – № 38. – Art. e39638.

87. A clinical practice guideline for tuberculous meningitis / J. Donovan, F.V. Cresswell, E.W. Tucker [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2026. – Vol. 26. – № 2. – Art. e96–111.

88. A Comparative Study on the Mechanism of Delayed-Type Hypersensitivity Mediated by the Recombinant Mycobacterium tuberculosis Fusion Protein ESAT6-CFP10 and Purified Protein Derivative / X. Guo, W. Du, J. Li [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – Art. 16612.

89. A Simultaneous Presentation of Nasopharyngeal Carcinoma and Latent Cervical Tuberculosis: Insights into a Complex Case / I.D. Barcan, R.M. Closca, M. Rakitovan [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2025. – Vol. 15. – № 3. – Art. 357.
90. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation / P. Auguste, A. Tsertsvadze, J. Pink [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2016 – Vol. 20. – № 38. – P. 1–678.
91. Active Tuberculosis in Children Receiving Chemotherapy / I. Tadmori, S. Benmiloud, M. Habibi [et al.] // *Open Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 12. – P. 75–80.
92. Active Tuberculosis Risk Associated with Malignancies: A 4-Year Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital / P. Roy, K. Bala, J. Biswas [et al.] // *South Asian J Cancer*. – 2024. – Vol. 14. – № 4. – P. 771–776.
93. Al-Anazi, K.A. Infections caused by Mycobacterium tuberculosis in recipients of hematopoietic stem cell transplantation / K.A. Al-Anazi, A.M. Al-Jasser, K. Alsaleh // *Frontiers in Oncology*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1–11.
94. Analysis and use of health facility data: guidance for maternal, newborn, child and adolescent health programme managers // Geneva: World Health Organization. – 2023. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
95. Ashenafi, S. Reinventing the human tuberculosis (TB) granuloma: Learning from the cancer field / S. Ashenafi, S. Brighenti // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 1059725.
96. Association of multifocal Hodgkin's lymphoma and tuberculosis infection: A challenging entity / K. El Bouhmadi, Y. Oukessou, S. Rouadi [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2022. – Vol. 90. – Art. 106711.
97. Atre, T. T-cell exhaustion in pediatric B-ALL: current knowledge and future perspectives / T. Atre, G.S.D. Reid // *Front. Immunol.* – 2025. – № 16. – Art. 1531145.

98. Burden of tuberculosis among patients with cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis of global data / M. Assefa, M. Tigabie, A. Amare [et al.] // JNCI Cancer Spectr. – 2025. – Vol. 9. – № 4. – Art. pkaf062.
99. Cancer in Children and Adolescents // National Cancer Institute [Electronic resource] // National cancer institute. – 2026. – URL: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).
100. Cancer or Tuberculosis: A Comprehensive Review of the Clinical and Imaging Features in Diagnosis of the Confusing Mass / Y. Xiang, C. Huang, Y. He [et al.] // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – Art. 644150.
101. Cancer statistics, 2025 / R.L. Siegel, T.B. Kratzer, A.N. Giaquinto [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2025. – Vol 75. – № 1. – P. 10–45.
102. Case Report: Active tuberculosis infection in CAR T-cell recipients post CAR T-cell therapy: a retrospective case series / P. Zhang, L. Huang, M. Zheng [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1147454.
103. Case Report: Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Invasion of Extranodal Thyroid Tissue Mimicking Tuberculosis and Confounded by Similar Ultrasonic Appearance / Y. Wang, M. Chen, C. Ni [et al.] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – Art. 879295.
104. Case Report: pulmonary lymphoepithelial carcinoma mimicking tuberculosis / S. Zhan, C. Feng, K. Pang [et al.] // BMC Pulm Med. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – Art. 169.
105. Case Report: Reiterating the importance of tissue biopsy in the diagnosis of tuberculosis: lessons from a case of pediatric pulmonary tuberculosis complicated by Hodgkin's lymphoma / Y. Luo, X. Yang, J. Zhou [et al.] // Front Pediatr. – 2024. – Vol. 12. – Art. 1454657.
106. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Testing Guidance for Tuberculosis: Interferon-Gamma Release Assay [Electronic resource] // Tuberculosis. – 2024. – URL: <https://www.cdc.gov/tb/hcp/testing-diagnosis/interferon-gamma-release-assay.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 31.07.2026).

107. Challenges of tuberculosis in cancer patients: insights from two hospitals in Madrid / P. Gijon, A. Fernandez-Cruz, M. Palma [et al.] [Electronic resource] // *Clinical and Translational Oncology*. – 2026. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-026-04439-w> – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2026).
108. Changes of C-reactive protein and Procalcitonin after four weeks of treatment in patients with pulmonary TB / M. Leboueny, A.C. Maloupazoa Siawaya, L.D.J. Bouanga [et al.] // *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. – 2023. – Vol. 31. – Art. 100348.
109. Chapter 4: Diagnosis of tuberculosis infection / J.R. Campbell, C. Pease, P. Daley [et al.] // *Canadian Journal of Respiratory. Critical Care, and Sleep Medicine*. – 2022. – Vol. 6. – S.1. – P. 49–65.
110. Chest CT Scan for the Diagnosis of Pediatric Pulmonary TB: Radiological Findings and Its Diagnostic Significance / D. Buonsenso, D. Pata, E. Visconti [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2021. – Vol. 9. – Art. 583197.
111. Chest Imaging for Pulmonary TB-An Update / M. Nel, Z. Franckling-Smith, T. Pillay [et al.] // *Pathogens* – 2022. – Vol. 11. – № 2. – Art. 161.
112. Childhood Cancers Misdiagnosed as Tuberculosis in a High Tuberculosis Burden Setting / J.K. van Heerden, A. van Zyl, H.S. Schaaf [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2021. – Vol. 40. – № 12. – P. 1076–1080.
113. Clinical profile and mortality predictors for tuberculosis disease among patients with solid tumours / C.A.G. Lira, D. Peixoto Bittencourt, C.D.S. Bicalho [et al.] // *Infect Dis. (Lond)*. – 2022. – Vol. 54. – № 11. – P. 804–809.
114. Coexistence of Hodgkin's Lymphoma and Tuberculosis in Two Young Adults: Diagnostic and Management Challenges / A. Putra, M.S. Hardianti, N. Nugrohowati [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 6. – Art. e85485.
115. Coexistence of rectal adenocarcinoma and rectal and lymph node tuberculosis: a case report with a limited narrative review / S. Shi, D. Li, P. Xu [et al.] // *Front Oncol.* – 2026. – Vol. 16. – Art. e1819975.

116. Coexistent abdominoperitoneal tuberculosis with endometrial cancer: A diagnostic and surgical challenge / M. Ashraf, W.A. Goh, E.M.X. Tan [et al.] // *Gynecol Oncol Rep.* – 2021. – № 37. – Art. 100848.
117. Coexisting Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis: A Comprehensive Review From Incidence to Management / W. Zhou, H. Lu, J. Lin [et al.] // *Cancer Rep (Hoboken).* – 2025. – Vol. 8. – № 5. – Art. e70213.
118. Coexistent Leukemia in an Adolescent Boy with Worsening Disseminated TB: Drug Resistance a Clinical Masquerade and Overhype! / S. Nanda, G. Krishnan, K. Goel [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2026. – Vol. 93 – Art. 777.
119. Combined use of a TST and the T-SPOT®.TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF- α treatment / Y.J. Jung, J. Lyu, B. Yoo [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16. – № 10. – P. 1300–1306.
120. Combining tuberculin skin test with follow-on interferon gamma release assay markedly improves screening of household contacts / C.K. Chan, C.C. Leung, S.S. Huang [et al.] // *Thorax.* – 2025. – Vol. 80. – № 9. – P. 650–657.
121. Comparison of clinical and imaging features between pulmonary tuberculosis complicated with lung cancer and simple pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / W. Sun, L. Zhang, J. Liang [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2022. – Vol. 2 – № 150. – Art. e43.
122. Complications of Cancer Therapy in Children: A Comprehensive Review of Body Imaging Findings / E.J. Snyder, A. Sarma, R. Krishnasarma [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography.* – 2023. – Vol. 4. – № 5. – P. 833–843.
123. Cong, C.V. Primary lymphatic tuberculosis in children–Literature overview and case report / C.V. Cong, T.T. Ly, N.M. Duc // *Radiol Case Rep.* – 2022. – Vol. 17. – № 5. – P. 1656–1664.
124. Cure All framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer: increasing access, advancing quality, saving lives [Electronic resource] // Geneva: World Health Organization. – 2021. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/347370/9789240025271-eng.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 05.05.2026).

125. Diagnostic accuracy and predictive value of the QuantiFERON-TB gold plus assay for tuberculosis in immunocompromised individuals: a prospective TBnet study / M. Sester, N. Altet-Gomez, Å.B. Andersen [et al.] // *Lancet Reg. Health Eur.* – 2025. – Vol. 57. – Art. 101416.
126. Diagnostic performance of biomarkers for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis / J.H. Jeong, S.R. Shim, S. Han [et al.] // *Front Microbiol.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1506127.
127. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test / N. Altet-Gómez, M. De Souza-Galvao, I. Latorre [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 37 – № 5. – P. 1166–1174.
128. Diagnostic Value of Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis in the Immunocompromised Population / Y. Yang, H.J. Wang, W.L. Hu [et al.] // *Diagnostics (Basel)* – 2022. – Vol. 12. – № 2. – Art. 453.
129. Dubois, M. Tuberculosis in Pediatric Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Recipients / M. Dubois, A. Dixit, G. Lamb // *Glob Pediatr Health.* – 2021. – Vol. 15 – № 8. – Art. e2333794X20981548.
130. Early Mycobacterial Antigens in the Immunodiagnosis of Latent Tuberculosis Infection / A. Utegenova, L. Kassayeva, B. Turdalina [et al.] // *Pathogens.* – 2026. – Vol. 15. – № 2. – Art. 181.
131. Effects of the conventional antitumor therapies' surgery, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy on regulatory T lymphocytes in cancer patients / P. Lissoni, F. Brivio, L. Fumagalli [et al.] // *Anticancer Research.* – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 525–530.
132. European Conference on Infections in Leukaemia group. Mycobacterial infections in adults with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplants: guidelines from the 8th European Conference on Infections in Leukaemia / A. Bergeron, M. Mikulska, J. De Greef [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22. – № 12. – P. e359–e369.

133. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in *Bacillus Calmette–Guérin*-vaccinated healthy volunteers / I.A. Vasilyeva, V.A. Aksenova, A.V. Kazakov [et al.] // *Front. Med.* – 2023. – № 10. – P. 1042461.
134. Expression level of NSE, S100B and NPY in children with acute miliary phthisis and secondary tubercular meningitis / C.X. Zhang, D.J. Zhang, Y.L. Wang [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20. – № 8. – P. 1474–1478.
135. Extranodal Intra-abdominal Histiocytic Sarcoma Initially Diagnosed as Abdominal Tuberculosis / G.L.A. Salazar Gonzalez, V. Gonzalez Quiroz, C.F. Vallejo Rico [et al.] // *Cureus.* – 2026. – Vol. 7. – № 18 (7). – Art. e112203.
136. Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities [Electronic resource] // Geneva: World Health Organization. – 2022. – 88 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055056> – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
137. Gaps in Pediatric Tuberculosis Detection, Diagnosis and Association with Timely Treatment at Kerugoya County Referral Hospital, In Kirinyaga County, Kenya / N.K. Njue, M. Samuel, D. Nderu [et al.] // *International Journal of Scientific and Research Publications.* – 2025. – Vol. 15. – № 6. – P. 141–161.
138. GBD 2023 Childhood Cancer Collaborators. Global burden of cancer in children and adolescents aged 0-19 years, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 // *Lancet.* – 2026. – Vol. 407. – № 10536. – P. 1360–1373.
139. GCO Cancer Today [Electronic resource] // World Health Organization. – 2026. – URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&group_populations=1&age_end=3&populations=900&types=0_1&sort_by=value1&key=asr&values_position=out&sexes=1_2/ – Текст: электронный. (Дата обращения: 21.08.2026).
140. Global burden and trend of tuberculosis in children and adolescents (under 15 years old) from 1990 to 2021, with projections to 2040 / Y. Liang, J. Wang, J. Yang [et al.] // *Front Public Health.* – 2025. – Vol. 13. – Art. 1578658.
141. Global burden of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents / Y. Zhong, H. Xie, F. Cai [et al.] // *Pediatr Res.* – 2025. – Vol. 98. – № 3. – P. 901–908.

142. Global cancer statistics for children: Two decades of change and projections to 2050 / W. Li, S. Huang, Q. Chen [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2026. – Vol. 76. – № 2. – Art. e70069.
143. Global incidence, mortality and temporal trends of cancer in children: A joinpoint regression analysis / J. Huang, S.C. Chan, C.H. Ngai [et al.] // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 2. – P. 1903–1911.
144. Global incidence of childhood cancer by subtype in 2022: a population-based registry study / M. Wang, Y. Bi, Y. Fan // *EClinicalMedicine.* – 2025. – Vol. 16. – № 89. – Art. 103571.
145. Global status report on cancer 2026: the future we choose together [Electronic resource] // World Health Organization. – 2026. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240123977/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 27.07.2026).
146. Hodgkin's Lymphoma Mimicking Lumbar Spine Tuberculosis / H.J. Djossou, M.A. Ghassem, H. Toufik [et al.] // *Case Rep Rheumatol.* – 2022. – Vol. 25. – P. 5298960.
147. Hodgkin's Lymphoma Presenting as Multiple Cavitory Lung Lesions / E. Jain, A.H. Al-Tarbsheh, J. Oweis [et al.] // *Eur J Case Rep Intern Med.* – 2021. – Vol. 8. – № 12. – Art. 003024.
148. Imaging recommendations and algorithms for pediatric tuberculosis: part 1–thoracic tuberculosis / N.D.P. Concepcion, B.F. Laya, S. Andronikou [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2023. – Vol. 53. – P. 1773–1781.
149. Immune function in childhood cancer survivors: a Children's Oncology Group review / G.M.T. Guilcher, L. Rivard, J.T. Huang [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2021. – Vol. 5. – № 4. – P. 284–294.
150. Impact of active tuberculosis on treatment decisions in cancer / C.K. Nair, M. Avaronnan, P.K. Shenoy [et al.] // *Curr Probl Cancer.* – 2021. – Vol. 45. – № 2. – Art. 100643.
151. Impact of T-cell immunity on chemotherapy response in childhood acute lymphoblastic leukemia / Y. Li, X. Yang, Y. Sun [et al.] // *Blood.* – 2022. – Vol. 140. – № 13. – P. 1518–1532.

152. Implementation of a Routine Screening Program for Latent Tuberculosis Infection among Patients with Acute Leukemia at a Canadian Cancer Center / R. Taha, S. Kothari, F. Foroutan [et al.] // *Curr Oncol.* – 2022. – Vol. 29. – № 12. – P. 9325–9334.
153. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update // Geneva: World Health Organization. – 2022. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
154. Incidence and Risk of Lung Cancer in Tuberculosis Patients, and Vice Versa: A Literature Review of the Last Decade / S. Bhowmik, N.C. Mohanto, D. Sarker [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2022. – Art. 1702819.
155. Incidence of tuberculosis in advanced lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a nationwide population-based cohort study / H.W. Kim, J.S. Kim, S.H. Lee // *Lung Cancer.* – 2021. – Vol. 158. – P. 107–114.
156. Increasing Use Of Interferon Gamma Release Assays Among Children ≥ 2 Years of Age in a Setting With Low Tuberculosis Prevalence / J.I. Campbell, M. Tabatneck, M. Sun [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2022. – Vol. 41. – № 12. – P. e534–e537.
157. Integrated management of childhood illness (IMCI) [Electronic resource] / World Health Organization. – 2026. – URL: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/integrated-management-of-childhood-illness> – Текст: электронный. (Дата обращения: 31.07.2026).
158. Interferon Gamma Release Assay Results and Testing Trends Among Patients Younger Than 2 Years Old at Two US Health Centers / M.E. Tabatneck, W. He, G.S. Lamb [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2023. – Vol. 4. – № 3. – P. 189–194.
159. Interferon-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with cancer / D.C. Stefan, A. Dippenaar, A.K. Detjen [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14. – № 6. – P. 689–694.
160. Isolated cerebellar tuberculoma mimicking a malignant posterior cranial fossa tumor in a healthy child: A rare case report from Tanzania / S. Koipapi, H. Rabiell, J. Tendai [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2023. – Vol. 110. – Art. 108709.
161. Jaganath, D. Tuberculosis in Children / D. Jaganath, J. Beaudry, N. Salazar-Austin // *Infect Dis Clin North Am.* – 2022. – Vol. 36. – № 1. – P. 49–71.

162. Kamboj, M. The risk of tuberculosis in patients with cancer / M. Kamboj, K.A. Sepkowitz // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 42. – № 11. – P. 1592–1595.
163. Latent infection screening and prevalence in cancer patients born outside of Australia: a universal versus risk-based approach? / G. Reynolds, G. Haeusler, M.A. Slavin [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2021. – Vol. 29. – № 11. – P. 6193–6200.
164. Lin, H. Diagnostic utility of LDH, CA125 and CYFRA21-1 in tuberculosis pleural effusion // H. Lin, L. Ni // *Med Clin (Barc).* – 2022. – Vol. 158 – № 2. – P. 70–72.
165. Lymphnode tuberculosis in a 4-year-old boy with relapsed ganglioneuroblastoma: a case report / K. Van de Loo, S. Balzer, C.R. MacKenzie [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2018. – Vol. 18. – № 105. – P. 1-4.
166. Meta-analysis of tuberculosis incidence and risk in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. H Ming, B Fu, X Chen [et al.] // *Front Oncol.* – 2026. Vol. 16. – Art. 1723997.
167. Multisystemic Tuberculosis Masquerading as Aggressive Cardiac Tumor Causing Budd-Chiari Syndrome Disseminated to the Brain Resulting in Death of a Six-Year-Old Boy / E.S. Al-Akhali, S.A. Alshoabi, H.F. Muslem [et al.] // *Pathogens.* – 2025. – Vol. 14. – № 8. – Art. 772.
168. Nolt, D. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment / D. Nolt, J.R. Starke // *Pediatrics.* 2021. – Vol. 148. – № 6. – e2021054663.
169. Non-Hodgkin Lymphoma and Tuberculosis Coexisting in the Same Cervical Lymph Node: A Case Report / A. Taha, S. Alzhrani, N. Aljafari [et al.] // *Cureus.* – 2025. – Vol. 17. – № 12. – Art. e98957.
170. Ophelia syndrome followed by tubercular meningitis in a patient with relapsed Hodgkin lymphoma, could MR imaging have saved his life? / S.K. Goddu Govindappa, C.P. Adiga, V. Srinarahari [et al.] // *Acta Neurol Belg.* – 2023. – Vol. 123. – № 5. – P. 1993–1996.
171. Oral swabs with a rapid molecular diagnostic test for pulmonary tuberculosis in adults and children: a systematic review / E.C. Church, K.R. Steingart, G.A. Cangelosi [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2024. – Vol. 12. – № 1. – P. e45–e54.

172. Pediatric Tuberculosis: A Review of Evidence-Based Best Practices for Clinicians and Health Care Providers / M. Mitur-Lesiuk, M. Dubaj, M. Raniewicz [et al.] // *Pathogens*. – 2024. – Vol. 13. – № 6. – Art. 467.
173. Perkins, J.L. Immune Dysfunction After Completion of Childhood Leukemia Therapy / J.L. Perkins, A. Harris, T.C. Pozos // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2017. – Vol. 39. – № 1. – P. 1–5.
174. Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in children and adolescents at risk of tuberculosis: a cross-sectional multicentre study / A. Soler-Garcia, A. Gamell, T. Pérez-Porcuna [et al.] // *Thorax*. – 2022. – Vol. 77. – № 12. – P. 1193–1201.
175. Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus assays in paediatric tuberculosis: a multicentre PTBNET study / D. Buonsenso, A. Noguera-Julian, R. Moroni [et al.] // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78. – № 3. – P. 288–296.
176. Performance of the T-SPOT.TB test in patients with indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus results: Proposal for an algorithm for the diagnosis of Latent Tuberculosis Infection / M. Pagnoncelli, M. Arosio, A. Genovesi [et al.] // *Le. Infez. Med.* – 2024. – Vol. 32. – P. 525–531.
177. Post-Tuberculosis Sequelae and Active Tuberculosis in Lung Cancer: Imaging Patterns and Clinical Associations-A Retrospective Single-Center Cohort Study / C. Cioti, C. Tocia, N. Dervis [et al.] // *J Clin Med*. – 2026. – Vol. 15. – № 13. – P. 5063.
178. Primary pulmonary Hodgkin's lymphoma: A rare etiology mimicking pulmonary tuberculosis / W.C. Chiu, S.H. Chen, B.J. Chen [et al.] // *Pediatr Neonatol*. – 2021. – Vol. 62. – № 5. – P. 569–570.
179. Progress towards the WHO Global Initiative for Childhood Cancer target of 60% 5-year survival for all childhood cancers combined, 1990-2019 (CONCORD-4): a Cancer Survival Index derived for 68 countries by analysis of individual records for 613 021 children from 307 population-based cancer registries / C. Allemani, V. Di Carlo, N. Ssenyonga [et al.] // *Lancet*. 2026. – Vol. 407 (10536). – P. 1335–1359.
180. Pulmonary tuberculosis in children with Hodgkin's lymphoma / Z. Karakas, L. Agaoglu, B. Taravari [et al.] // *Hematol J*. – 2003. – Vol. 4. – № 1. – P. 78–81.

181. Recent advances in T-cell lymphoid neoplasms / A. Bigas, J.J. Rodriguez-Sevilla, L. Espinosa [et al.] // *Exp Hematol.* – 2022. – Vol. 106. – P. 3–18.
182. Reddy, R. Concomitant Hodgkin's Lymphoma in a Patient with Tuberculous Spondylitis / R. Reddy // *J Microsc Ultrastruct.* – 2023. – Vol. 11. – № 4. – P. 242–244.
183. Risk Factors for false-negative T-SPOT.TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB / L. Pan, H. Jia, F. Liu [et al.] // *J Infect.* 2015. – Vol. 70. – № 4. – P. 367–380.
184. Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis / N.R. Meier, T. Volken, M. Geiger [et al.] // *Front Pediatr.* – 2019. – № 7. – Art. 208.
185. Risk Factors for Pulmonary Tuberculosis in Patients with Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study / K.M. Liao, C.C. Shu, F.W. Liang [et al.] // *J Cancer.* – 2023. – Vol. 14. – № 4. – P. 657–664.
186. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis/ M.P. Cheng, C.N. Abou Chakra, C.P. Yansouni [et al.] *Clin Infect Dis.* – 2017. – Vol. 64. – № 5. – P. 635–644.
187. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a nationwide observational study / S. Bae, Y-J. Kim, M. Kim [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* – 2021. – Vol. 9. – Art. e002960.
188. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis / C.C. Dobler, K. Cheung, J. Nguyen [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2017. – Vol. 50. – № 2. – Art. 1700157.
189. Screening and treatment of latent tuberculosis in patients with solid tumors and systemic cancer therapy / M. Borregón, D. Sánchez, E. Martínez // *Clin Transl Oncol.* – 2024. – Vol. 26. – № 9. – P. 2109–2115.
190. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children / B. Vonasek, T. Ness, Y. Takwoingi [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2021. – № 6. – Art. CD013693.

191. Shimamoto, H. Tuberculosis in patients with hematological malignancies / H. Shimamoto, S. Tominaga, Y. Shimamoto // *Kekkaku*. – 2007. – Vol. 82. – № 10. – P. 777–786.
192. Subclinical Tuberculosis in Children: Diagnostic Strategies for Identification Reported in a 6-year National Prospective Surveillance Study / N. Fritschi, A. Wind, J. Hammer [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2022. – Vol. 74. – № 4. – P. 678–684.
193. Successful Management of Active Tuberculosis During Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient With Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Review / M. Ahnach, Z. El Kodmiri, I. Mourabiti [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – Art. e82026.
194. Survival of Cancer Patients with Co-Morbid Tuberculosis in Thailand / P. Siewchaisakul, S. Nanthanangkul, C. Santong [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 2701–2708.
195. Symptom-based Screening Versus Chest Radiography for TB Child Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Vasiliu, R.A. Abelman, M. Casenghi [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2021. – Vol. 40. – № 12. – P. 1064–1069.
196. The Global TB Report [Electronic resource] // Geneva: WHO. – 2025. – URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 25.05.2026).
197. The Hidden Culprit: Abdominal Tuberculosis Masquerading as Ovarian Cancer in a 22-Year-Old Woman / S. Adam, S. Noreldeen, A. Hassan [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 11. – Art. e95959.
198. The Prevalence of Mycobacterium tuberculosis Infection Among Cancer Patients Receiving Chemotherapy in a Tertiary Care Center / M.A. Aldabbagh, A. Abughasham, G. Alansari [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – Art. e32068.
199. The Prognostic Role of the C-Reactive Protein and Serum Lactate Dehydrogenase in a Pediatric Series of Bone Ewing Sarcoma / G. Del Baldo, R. Abbas, M.A. De Ioris [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14. – № 13. – Art. 3064.

200. The Roadmap towards ending TB among children and adolescents, 3rd edition [Electronic resource] // World Health Organization. – 2023. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084254/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 29.07.2026).
201. The utility of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis in patients with cancer / M.V. Batista, J. Sassine, F. Khawaja [et al.] // *Transpl Infect Dis.* – 2025. – Vol 27. – № 2. – Art. e14428.
202. The Xpert® MTB/RIF diagnostic test for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent and immunocompromised patients: Benefits and experiences over 2 years in different clinical contexts / A.P.O. Tomaz, S.M. Raboni, G.M.B. Kussen [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 3. – Art. e0247185.
203. Towards attainment of the 2030 goal for childhood cancer survival for the World Health Organization Global Initiative for Childhood Cancer: An ecological, cross-sectional study / E.R. Smith, C. Cotache-Condor, H. Leraas [et al.] // *PLOS Glob Public Health.* – 2024. – Vol. 19. – № 4 (8). – Art. e0002530.
204. Tuberculosis Disease in Immunocompromised Children and Adolescents: A Pediatric Tuberculosis Network European Trials Group Multicenter Case-control Study / P. Rodríguez-Molino, M. Tebruegge, A. Noguera-Julian [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2024. – Vol. 79. – № 1. – P. 215–222.
205. Tuberculosis during lung cancer treatment: a case series / A. Tamura, M. Ikeda, M. Shimada [et al.] // *J Infect Chemother.* – 2022. – Vol. 28. – № 2. – P. 339–342.
206. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents / B. Tchakounte Youngui, B.K. Tchounga, S.M. Graham [et al.] // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11. – № 12. – Art. 1512.
207. Tuberculosis in oncology patients / D.C. Stefan, A.L. Kruis, H.S. Schaaf [et al.] // *Ann Trop Paediatr.* – 2008. – Vol. 28. – № 2. – P. 111–116.
208. Tuberculous bronchial stenosis: Diagnosis and role of interventional bronchoscopy / P. Goussard, S. Andronikou, B. Fourie [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2022. – Vol. 57. – № 10. – P. 2445–2454.
209. United Kingdom Health Security Agency (UKHSA). Tuberculosis in children aged 0 to 17 years, England, 2024 [Electronic resource] // London: UKHSA. – 2026. – URL:

<https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-in-england-2025-report/5-tuberculosis-in-children-aged-0-to-17-years-england-2024/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.08.2026).

210. Use of Interferon-Gamma Release Assays in Children <2 Years Old / N.A. Turner, A. Ahmed, C.A. Haley [et al.] // J Pediatric Infect Dis Soc. – 2023. – Vol. 12. – № 8. – P. 481–485.

211. Wang, C. Progress in mechanism-based diagnosis and treatment of tuberculosis comorbid with tumor / C. Wang, R.Q. Zou, G.Z. He // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1344821.

212. WBMT Progress Report 2025 [Electronic resource] // World Health Organization. – 2025. – URL: <https://www.wbmt.org/storage/2026/03/2025-WBMT-Progress-Report.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 31.07.2026).

213. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Electronic resource] // World Health Organization. – 2022. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764> – Текст: электронный. (Дата обращения: 05.05.2026).

214. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities, 2nd edition // Geneva: World Health Organization. – 2025. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

215. World TB Day 2026 [Electronic resource] // World Health Organization. – 2026. – URL: <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/2026> – Текст: электронный. (Дата обращения: 27.07.2026).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 - Динамика общего количества впервые выявленных (в/в) случаев туберкулеза и онкологических заболеваний среди детского населения РФ (0–17 лет) за 2013–2025 гг..... С. 26
2. Рисунок 2 - Дизайн и основные этапы исследования..... С. 61
3. Рисунок 3 – Нозологические формы онкологических заболеваний у пациентов в основной группе (абс.)..... С. 66
4. Рисунок 4 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов в основной группе с гемобластозами и солидными ЗНО, % (ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ТБ – туберкулез; ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких; ОТЛ – очаговый туберкулез легких; ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК – первичный туберкулезный комплекс)..... С. 80
5. Рисунок 5 – Способы выявления туберкулеза (ТБ), начало заболевания (ТБ) в основной (ОГ) и контрольной (КГ) группах (%)..... С. 89
6. Рисунок 6 – Динамика количества отрицательных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов в основной и контрольной группах (%)..... С. 91
7. Рисунок 7 – Динамика количества отрицательных реакций на пробу с АТР у пациентов в основной и контрольной группах (%)..... С. 95
8. Рисунок 8 - Доля положительных (а) и отрицательных реакций (б) на пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с АТР на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах (%).... С. 96
9. Рисунок 9 – Чувствительность иммунодиагностических тестов на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах (%)..... С. 100

10. Рисунок 10 - Частота отрицательных результатов тестов *in vivo* и *in vitro* на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной (а) и контрольной (б) группах (%)..... С. 101
11. Рисунок 11 - Распространенность туберкулезного процесса у пациентов в основной группе в зависимости от методов выявления (%)..... С. 103
12. Рисунок 12 - Результаты кластерного анализа (линия графика красного цвета – исход – туберкулез у больных с онкологическими заболеваниями, синего цвета – туберкулез без сочетания с онкологическими заболеваниями)..... С. 108
13. Рисунок 13 – Показания к морфологической верификации диагноза у пациентов в основной группе (%)..... С. 131
14. Рисунок 14 – Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями..... С. 136
15. Рисунок 15 – Продолжительность диагностического этапа до и после применения алгоритма выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями..... С. 142
16. Рисунок 16 - 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..... С. 143
17. Рисунок 17 – Визуализируемые патологические изменения в органах грудной полости по данным СКТ ОГП с внутривенным контрастированием у пациентки Д., 6 лет: а-г – легочный режим; д-е – медиастинальный режим; 1 – участки консолидации; 2 – узловые и узелковые изменения в правом легком; 3 – субсегментарный ателектаз; 4 – осумкованный плеврит; 5 – перикардит; 6 –

- трахеостома; 7 – центральный венозный катетер; 8 – назогастральный зонд; 9 – кальцинат во внутригрудных лимфатических узлах..... С. 145
18. Рисунок 18 – Визуализируемые патологические изменения в органах грудной полости по данным СКТ ОГП без контрастного усиления у пациента В., 17 лет: а – легочный режим; б – медиастинальный режим 1 - участки консолидации, узелки и микроузелки в правом легком; 2 – участок уплотнения во внутригрудном лимфатическом узле правой бронхопульмональной группы..... С. 148
19. Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах..... С. 63
20. Таблица 2 – Структура клинических форм туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 64
21. Таблица 3 – Возрастно-половая характеристика и нозологические формы онкологических заболеваний у пациентов в основной группе..... С. 67
22. Таблица 4 – Структура клинических форм туберкулеза в сочетании с разными нозологическими формами онкологических заболеваний у пациентов в основной группе..... С. 69
23. Таблица 5 – Клинические формы и фазы туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 78
24. Таблица 6 – Осложнения туберкулеза у пациентов в исследуемых группах..... С. 79
25. Таблица 7 – Проявления интоксикационного и астенического синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза..... С. 82
26. Таблица 8 – Проявления респираторного синдрома у пациентов в исследуемых группах на момент выявления туберкулеза..... С. 82

27. Таблица 9 – Данные физикального обследования органов дыхания у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 83
28. Таблица 10 – Характеристика параспецифических реакций у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 84
29. Таблица 11 – Методы выявления туберкулеза у пациентов в исследуемых группах..... С. 88
30. Таблица 12 – Сравнительный анализ динамики местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 90
31. Таблица 13 – Оценка местной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л: размер гиперемии и инфильтрата (мм) у пациентов в исследуемых группах в динамике..... С. 92
32. Таблица 14 – Сравнительный анализ динамики местной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 94
33. Таблица 15 – Оценка местной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР): размер гиперемии и инфильтрата (мм) у пациентов в исследуемых группах в динамике..... С. 97
34. Таблица 16 – Сравнительный анализ результатов IGRA-тестов (T-SPOT.TB) в основной и контрольной группах С. 99
35. Таблица 17 – Распространенность туберкулеза у пациентов в основной группе в зависимости от методов выявления..... С. 102
36. Таблица 18 – Клинические проявления туберкулеза, статистически значимо чаще отмеченные у детей и подростков с онкологическими заболеваниями..... С. 104
37. Таблица 19 – Результаты анализа критериев диагностики туберкулеза у детей и подростков с онкологическими заболеваниями при множественной линейной регрессии..... С. 106

38. Таблица 20 – Микробиологическая диагностика туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 112
39. Таблица 21 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 113
40. Таблица 22 – Характеристика данных микробиологического исследования бронхоальвеолярного лаважа и промывных вод бронхов у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 115
41. Таблица 23 – КТ-признаки патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах на момент выявления туберкулеза у пациентов в исследуемых группах..... С. 117
42. Таблица 24 – Характеристика размеров и плотности внутригрудных лимфатических узлов на момент выявления туберкулеза у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 118
43. Таблица 25 – Частота патологических изменений во внутригрудных лимфатических узлах по локализации в соответствии с классификацией IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) в основной и контрольной группах на момент выявления туберкулеза..... С. 119
44. Таблица 26 – Визуализируемые патологические изменения в легких по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 121
45. Таблица 27 – Патологические изменения в органах грудной полости, визуализируемые на рентгенограмме, у пациентов в исследуемых группах..... С. 123
46. Таблица 28 – Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 125
47. Таблица 29 – Результаты трахеобронхоскопии у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 127

48. Таблица 30 – Данные ЭКГ у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 128
49. Таблица 31 – Данные спирометрии у пациентов в основной и контрольной группах..... С. 129
50. Таблица 32 – Клинические формы и фазы туберкулеза у пациентов в подгруппах 1А и 1Б..... С. 138
51. Таблица 33 – Осложнения туберкулеза у пациентов в подгруппах 1А и 1Б..... С. 139
52. Таблица 34 – Характеристика онкологических заболеваний у пациентов в подгруппах 1А и 1Б..... С. 141