Введение

Среди многих микроорганизмов, сопутствующих человеку в его эволюционном развитии есть очень древний вид - это микобактерии, которые превратились для человека в естественный фактор среды обитания. Некоторые из этих бактерий (микобактерии туберкулёза - МБТ) могут вызывать очень тяжёлое заболевание - туберкулёз, заболевание, которое до появления первых антибиотиков в 20 веке было неизлечимым и чаще всего приводило к смерти. С вероятностью приближающейся к 100% каждый человек в своей жизни сталкивается с МБТ, что при стечении ряда обстоятельств может привести к развитию заболевания.

Одним из средств профилактики туберкулёза является вакцинация.

Известно, что специфическая профилактика туберкулёза - вакцинация БЦЖ - может обеспечивать защиту только от тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза (туберкулёзного менингита и диссеминированной формы) и только у детей до 2-3 лет, при этом вакцинация не защищает от заражения микобактериями и от развития лёгочного туберкулёза, и соответственно не влияет на эпидемиологическую ситуацию.

Однако даже эта защита не обладает высокой эффективностью.

В настоящее время видные российские учёные и медики (академик Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор Пальцев М.А. (22), главный фтизиатр РФ академик РАМН М.И. Перельман (23)) высказывают своё сожаление по поводу отсутствия действенной вакцины против туберкулёза и низкой эффективности БЦЖ.

Вместе с тем, при низкой эффективности вакцина БЦЖ остаётся лидером по тяжести осложнений. Что связано с низким качеством вакцин, ошибками при их введении, состоянием здоровья детей, а также с наличием факторов вирулентности, обнаруженных не так давно в составе вакцины БЦЖ.

Последний фактор делает вакцину действительно опасной, особенно для детей с иммунодефицитами, ферментопатиями и генетической склонностью к туберкулёзу.

Наиболее частыми осложнениями после вакцинации БЦЖ являются регионарные лимфадениты, которые выявляются в 20 случаях на 100 тыс. привитых детей.

Наиболее опасными поствакцинальными осложнениями являются: туберкулёз костей (остит), который выявляется в 9,7 случае на 100 тыс. привитых детей, и генерализованная БЦЖ-инфекция, которая фиксируется в одном случае на 1 млн. прививок.

При этом заболеваемость туберкулёзом ребёнка в младенческом возрасте в целом по России составляет 7 на 100 тыс., что составляет около 0,007%, в возрасте 0-14 лет 15 детей на 100 тыс. (0,015% от указанной возрастной группы). По Вологодской области заболеваемость туберкулёзом для детей 0-14 лет в 2008 году составила 6,7 на 100 тыс. (0,0067%).

Туберкулёз является малоконтагиозным заболеванием для развития которого нужно соблюдение ряда условий: ребёнок должен иметь генетическую предрасположенность к заболеванию, сопутствующие тяжёлые патологии, общее снижение иммунитета, в условиях длительного массированного заражения. Статистически достоверно установлено, что у лиц, контактирующих с бактериовыделителями по 8 часов ежедневно в течение 6 месяцев, риск заражения составляет 50%. В одинаковой с ними степени рискуют и те, кто находится в контакте с больными постоянно - 24 часа в сутки в течение двух месяцев (8).

Вероятность заболевания туберкулёзом снижается, если ребёнок не состоит на учёте в группе "контакта".

Более того, вероятность заболевания снижается ещё сильнее, если ребёнок проживает в регионе с относительно благоприятной эпидемиологической обстановкой по туберкулёзу, если среди его кровных родственников не было больных этим заболеванием, а также, если ребёнок родился в благополучной с экономической и социальной точки зрения семье.

Кроме очевидных для клиницистов осложнений после вакцинации БЦЖ учёными установлены её скрытое патогенное влияние на организм вакцинируемого, в первую очередь это касается системы иммунитета.

Установлено, что в результате вакцинации БЦЖ развивается вторичный иммунодефицит, характеризующийся снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов, снижением их функциональной активности, угнетением выработки интерферона и интерфероновой гипореактивностью, угнетением функции NK-клеток, изменениями в системе неспецифической реактивности - угнетением активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов.

Вклад перечисленных механизмов в повышение инфекционной заболеваемости детей очевиден - это и респираторные вирусные инфекции, и гнойничковые и гнойно-септические заболевания, кишечные и грибковые инфекции.

В свою очередь, данные инфекционные болезни непосредственно влияют на развитие всех органов и систем ребёнка, особенно в период младенчества.

Также получены данные о влиянии вакцинации на развитие аутоиммунных заболеваний, что связано с нефизиологическим путём введения вакцины, а также с наличием в составе вакцины БЦЖ перекрёстно-реагирующих антигенов с тканями организма, а также с мутацией в иммунокомпетентных клетках, приводящей к утрате аутотолерантности.

Данные, полученные на испытуемых-добровольцах, вакцинированных БЦЖ, свидетельствуют об увеличении числа лимфоцитов с цитогенетическими аномалиями уже через двое суток после иммунизации. Исследования проведены на взрослых людях и на детях. Доказано, что БЦЖ способна вызвать изменения в хромосомном аппарате лейкоцитов.

Всё перечисленное предрасполагает детей к развитию аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов.

Вакцинация БЦЖ также влияет на морфологию иммунных органов. Установлено, что тканевые изменения в коже и региональных подмышечных лимфатических узлах, возникающие после внутрикожного введения вакцины БЦЖ, напоминают гистоморфологическую картину продуктивно-клеточного специфического воспаления, наблюдаемую при очаговых, ограниченных инфильтративных формах туберкулеза, а также у больных туберкулёзом внутригрудных и периферических лимфоузлов.

Так как вышеописанные изменения в организме ребёнка происходят в самый ответственный период его жизни (период новорожденности и младенчества), можно с уверенностью утверждать, что вакцинация БЦЖ имеет не только краткосрочные, но и отдалённые патологические последствия.

Последние десять лет, несмотря на достаточно стабильное экономическое состояние страны и успехи медицины, болезненность детей (0-14 лет) выросла в Вологодской области с 1999 года на 53 % и составила за 2009 год 315 тыс. болезней на 100 тыс. детей, когда в 1999 году этот показатель был 206 тыс. болезней. Статистически по три болезни приходится на каждого ребёнка (15).

Инфекционные заболевания только органов дыхания составляют 56% от всей болезненности - 175 тыс. болезней на 100 тыс. детей.

Рост болезненности на 53% это очевидный показатель возрастающей иммунной недостаточности детей.

Необоснованная антигенная нагрузка иммунной системы детей раннего возраста является, по мнению ряда авторитетных учёных, одним из факторов снижения резистентности детей к инфекционным заболеваниям, развития аллергий, аутоиммунных и нервных расстройств.

Поэтому в настоящее время нужно первоочередное внимание обратить на укрепление естественного иммунитета детей, что является профилактикой не только широко распространённых заболеваний, но и тех от которых детей вакцинируют.

Известно, что в соответствии с российским законодательством вакцинация не считается обязательной и проводится только с письменного согласия законных представителей ребёнка.

Что это значит? Это значит, что ответственность за решение о вакцинации ребёнка принимают на себя родители. Однако, в отсутствии системы определённых научно-обоснованных критериев родители часто не могут принять действительно разумное и взвешенное решение.

Исследователь считает, что в настоящее время, с учётом данных современных исследований является особо актуальным изложение взвешенной позиции по специфической профилактике туберкулёза, и определение основных критериев для принятия решения о вакцинации детей.

Кроме того, я считаю, что данная тема слабо проработана в современной литературе.

Цель исследовательской работы: установить необходимые и достаточные критерии для принятия родителями обоснованного решения о вакцинации своих детей противотуберкулёзной вакциной (БЦЖ).

Поставленная цель раскрывается через решение следующих задач:

1. Изучить основные характеристики и специфику возбудителя туберкулёза (микобактерии туберкулёза)

2. Раскрыть процесс инфицирования и развития туберкулёза.

. Раскрыть механизм формирования специфического иммунитета к МБТ в ходе инфицирования и вакцинации БЦЖ.

. Исследовать особенности иммунного ответа детского организма на вакцинацию БЦЖ.

. Изучить возможные осложнения после вакцинации БЦЖ.

Результаты исследования имеют высокую значимость и прикладную ценность. Разработанные исследователем критерии могут быть использованы как медицинским персоналом, так и родителями в процессе принятия решения о вакцинации.

В ходе работы были использованы следующие методы исследования: изучение и анализ научных публикаций и документов, обобщение, интервью, статистический, системный и логический методы анализа.

1. Возбудитель туберкулёза и его свойства

.1 Морфология возбудителя туберкулёза

Возбудителями туберкулёза являются кислотоустойчивые бактерии рода Mycobacterium. Всего известно около 90 видов микобактерий. Они широко распространены в почве, воде, среди людей и животных. Однако туберкулёз у человека вызывает условно выделенный комплекс, включающий в себя Mycobacterium tuberculosis (человеческий вид), Mycobacterium bovis (бычий вид), Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis BCG (БЦЖ-штамм бычьего вида), Mycobacterium microti, Mycobacterium canettii. В последнее время к нему отнесены Mycobacterium pinnipedii, Mycobacterium caprae, филогенетически имеющие отношение к Mycobacterium microti и Mycobacterium bovis.

В эпидемиологическим плане наибольшую опасность для людей представляет микобактерия человеческого туберкулёза - Mycobacterium tuberculosis.

Микобактерии туберкулёза (МБТ) относятся к прокариотам (в их цитоплазме нет высокоорганизованных органелл аппарата Гольджи, лизосом). Отсутствуют также характерные для части прокариотов и некоторых других видов микобактерий плазмиды, обеспечивающие для микроорганизмов динамику генома. Несмотря на это МБТ способна к мутации, что обеспечивает, например, устойчивость особей к тем или иным антибиотикам.

Форма - слегка изогнутая или прямая палочка 1-10 мкм диаметром 0,2-0,6 мкм. Клетки с характерным свойством кислото- и спиртоустойчивой (на одной из стадий роста) окраски, являются аэрофилами и мезофилами (диапазон температур 37-42 °C), однако в процессе жизнедеятельности в неблагоприятных условиях метаболизм может измениться, а клетки трансформироваться в микроаэрофилы и даже становиться анаэробами. По потреблению кислорода и развитости оксидазных систем микобактерии схожи с истинными грибами. Описанный тип дыхания - не единственный источник образования АТФ. Кроме O2-терминальной, микобактерии могут использовать дыхательные цепи, переносящие электроны и оканчивающиеся нитратами (NO3-). Резервом дыхательной системы микобактерий является ещё и глиоксилатный цикл. Бескислородное (эндогенное) дыхание, проявляющееся в атмосфере с концентрацией кислорода менее 1%, стимулирует азидные соединения, которые уменьшают окисление пирувата или трегалозы. Такое разнообразие способов дыхания позволяют микобактерии развиваться в аэробных условиях лёгких и анаэробных условиях других органов человека. Однако избыточное насыщение кислородом внешней среды угнетает развитие МБТ, поэтому они чаще всего заселяют маловентилируемые верхушки лёгких.

Микобактерии неподвижны, не образуют спор и капсул.

Белки (туберкулопротеиды) являются главными носителями антигенных свойств МБТ и проявляют специфичность в реакциях повышенной чувствительности замедленного типа. К этим белкам относится туберкулин, используемый при постановке кожно-аллергических проб Манту. С полисахаридами связано обнаружение антител в сыворотке крови больных туберкулёзом. Липидные фракции способствуют устойчивости микобактерий к кислотам и щелочам. Благодаря кислотоустойчивой оболочке МБТ оказываются нечувствительными к действию большинства обычных антибиотиков.

туберкулёз иммунитет детский вакцинация

1.2 Метаболизм и развитие МБТ в разных условиях

МБТ практически не выделяют эндо- и экзотоксинов, поэтому при инфицировании ими ярких клинических симптомов как правило не возникает. По мере размножения МБТ и формирования повышенной чувствительности тканей к туберкулопротеидам возникают первые признаки инфицирования (положительная реакция на туберкулин).

МБТ размножаются простым делением на две клетки. Иногда размножение происходит почкованием, редко ветвлением.

Цикл деления - 14-18 часов - один раз в сутки. В связи с достаточно медленным размножением МБТ наружу попадает не так много возбудителей.

МБТ, поглощённые макрофагами в процессе фагоцитоза, сохраняют свою жизнеспособность длительное время и могут вызывать заболевание после нескольких лет бессимптомного существования.

МБТ могут образовывать L-формы, имеющие сниженный уровень метаболизма и ослабленную вирулентность. L-формы могут длительное время персистировать (сохраняться) в организме и индуцировать (вызывать) противотуберкулёзный иммунитет.

## 1.3 Жизнестойкость

МБТ очень устойчива в окружающей среде. Так, при температуре 23°С во влажном и тёмном месте она сохраняется до 7 лет. В тёмном и сухом месте (при высыхании мокроты больного или в пыли) МБТ сохраняется до 10-12 месяцев, в уличной пыли (т.е. в сухом и светлом месте) палочка Коха сохраняется до 2 месяцев, на страницах книг - до 3 месяцев, в воде - до 5 месяцев. В почве МБТ сохраняется до 6 месяцев, в сыром молоке - до 2 недель, в масле и сыре - до года. Но прямой солнечный свет убивает МБТ в течение полутора часов, а ультрафиолетовые лучи - за 2-3 минуты. Кипящая вода вызывает гибель МБТ во влажной мокроте через 5 минут, в высушенной - через 25 минут. Дезинфектанты, содержащие хлор, убивают МБТ в течение 5 часов.

Фактически с самого начала применения антибиотикотерапии возник феномен лекарственной устойчивости. Феномен потому, что микобактерия не имеет плазмид, а популяционная устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам традиционно описывалась в микробной клетке наличием R-плазмид. Однако, несмотря на этот факт, отмечалось появление или исчезновение лекарственной устойчивости у одного штамма МБТ. В итоге выяснилось, что за активацию или дезактивацию генов, отвевечающих за резистентность, ответственны IS-последовательности.

В настоящее время различают первичную и приобретённую лекарственную устойчивость МБТ.

К микроорганизмам с первичной устойчивостью относят штаммы, выделенные от пациентов, не получавших специфическую терапию или получавших препараты в течение месяца или менее.

При невозможности уточнения факта применения противотуберкулёзных препаратов используют термин "начальная устойчивость".

Если устойчивый штамм выделен у пациента на фоне противотуберкулёзной терапии, проводимой в течение месяца и более, устойчивость расценивают как "приобретённую".

Частота первичной лекарственной устойчивости характеризует эпидемиологическое состояние популяции возбудителя туберкулёза.

Приобретённая лекарственная устойчивость среди впервые выявленных больных считается результатом неудачного лечения - то есть действовали факторы, приводящие к снижению системной концентрации химиопрепаратов в крови и их эффективности, одновременно "запуская" в клетках микобактерий защитные механизмы.

В структуре лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза различают:

1. Монорезистентность - устойчивость к одному из противотуберкулёзных препаратов, чувствительность к другим препаратам сохранена. При применении комплексной терапии монорезистентность выявляют довольно редко и, как правило, к стрептомицину (в 10-15% случаев среди впервые выявленных больных).

2. Полирезистентность - устойчивость к двум и более препаратам.

. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) - устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно (независимо от наличия устойчивости к другим препаратам). Она сопровождается, как правило, устойчивостью к стрептомицину и др. В настоящее время МЛУ возбудителей туберкулёза стала эпидемиологически опасным явлением. Расчёты показывают, что выявление возбудителей с МЛУ более чем в 6,6% случаев (среди впервые выявленных больных) требует изменения стратегии Национальной противотуберкулёзной программы. В России, по данным мониторинга лекарственной устойчивости, частота МЛУ среди впервые выявленных больных составляет от 4 до 15%, среди рецидивов - 45-55%, а среди случаев неудачного лечения - до 80%.

. Суперустойчивость - множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (канамицин, амикацин, капреомицин). Туберкулёз, вызванный штаммами с суперустойчивостью, представляет прямую угрозу для жизни пациентов, так как остальные противотуберкулёзные препараты второго ряда не имеют выраженного антибактериального действия. С 2006 г. в некоторых странах организовано наблюдение за распространением штаммов микобактерий с суперустойчивостью. За рубежом принято обозначать этот вариант МЛУ, как XDR. В России этот штамм фтизиатры называют "монстр" - эта бактерия устойчива ко всем противотуберкулёзным препаратам, а заболевание, вызываемое ею - неизлечимо (11).

. Перекрёстная устойчивость - когда возникновение устойчивости к одному препарату влечет за собой устойчивость к другим препаратам. У M. tuberculosis, как правило, ассоциированные с устойчивостью мутации не взаимосвязаны. Особенно часто перекрёстную устойчивость выявляют внутри одной группы препаратов, например аминогликозидов, что обусловлено одинаковой "мишенью" данной группы препаратов. В ежегодном отчете ВОЗ отмечен резкий всплеск множественной полирезистентности среди "Пекинского"("Beijing") штамма. Общемировой тенденцией является снижение эффективности антибактериальных препаратов.

2. Эпидемиология

.1 Факторы, влияющие на заболеваемость туберкулёзом

Заболеть туберкулёзом здоровому человеку после одного или нескольких контактов с источником инфекции (человеком, больным туберкулёзом) практически не возможно. Туберкулёз развивается только при одновременном стечении ряда обстоятельств, основными из которых являются:

наличие генетической предрасположенности отдельного человека туберкулёзу;

наличие массированного и длительного инфицирования;

неудовлетворительное состояние иммунитета, наличие вредных привычек и сопутствующих тяжёлых заболеваний.

неудовлетворительные социально-бытовые условия и неполноценное питание.

.1.1 Генетическая резистентность человека к туберкулёзу

Для изучения влияния различных наследственных факторов в развитие и течение туберкулёза сотрудниками Центрального НИИ туберкулёза Министерства здравоохранения СССР в условиях экспедиции проведено комплексное генетико-эпидемиологическое и иммуногенетическое исследование на различных территориях нашей страны, отличающихся по географическому положению этнической принадлежности населения эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, с обследованием большого числа семей больных туберкулёзом лёгких, а также сплошным обследованием методом флюорографии. В результате экстраполяции полученных данных у населения с учётом контингентов диспансера рассчитана частота туберкулёза в различных возрастных группах и в целом для всего населения обследованных территорий, что позволило сопоставить распространённость заболевания в семьях и в изучаемых этнических популяциях.

Семейное накопление туберкулёза лёгких установлено среди различных групп родственников разной степени родства по отношению к пробандам. В семьях пробандов, которые болели деструктивными формами туберкулёза и являлись бактериовыделителями, частота туберкулёза среди родственников значительно превышала частоту заболеваний среди населения не только при наличие семейного контакта, но при отсутствии тесного контакта с пробандами. Частота туберкулёза в семьях, в которых пробанды болели малыми формами туберкулёза лёгких без установленного бактериовыделения, также была больше, чем среди населения сопоставимого возраста.

Кроме того, при изучении заболевания туберкулезом среди родственников пробандов второй степени родства, которые не состояли в семейном контакте с пробандами и другими больными родственниками, установлено, что частота туберкулеза среди населения соответствующего возраста была в 2-2,5 раза выше, чем среди всего населения того же возраста.

Несмотря на различные показатели заболеваемости туберкулёзом, неодинаковую периодичность флюорографического обследования населения, отличия в характере труда, быта и других факторов внешней среды, характер накопления туберкулёза легких среди родственников первой и второй степени родства не отличался в различных этнических популяциях, в которых проводилось исследование.

Из результатов проведенных исследований вытекает важный вывод: среди родственников больных туберкулёзом легких риск развития туберкулёза значительно выше, чем среди всего населения. Это позволило определить группы риска заболеваний туберкулёзом легких на основе генетико-эпидемиологического подхода в связи с наследственной предрасположенностью к туберкулёзу. Группа риска составляет не только лица, находящиеся в семейном контакте с бактериовыделителями, но и кровные родственники больных деструктивным и не деструктивным туберкулёзом, особенно первой степени родства, независимо от наличия или отсутствия контакта.

За многовековую историю человечества микобактерии туберкулёза (на евроазиатском континенте) превратились для людей в экологический фактор среды обитания и, естественно, что при этих условиях у человека выработались и генетически закреплённые определённые механизмы защиты от микобактерии туберкулёза (МБТ) - оформилась так называемая естественная резистентность к МБТ, благодаря которой большинство инфицированных МБТ или не заболевают туберкулёзом вообще, или излечиваются от первичных форм самостоятельно, но, как правило, с формированием остаточных изменений и т.д. (2)

Генетические факторы влияют на ответ иммунной системы при размножении микобактерий туберкулёза в организме человека. Сопротивляемость к туберкулезу генетически запрограммирована полигенным контролем. Резистентность к туберкулезу - доминантный признак, чувствительность (уязвимость) рецессивна, поэтому предрасположенность к туберкулезу отмечается при наличии гомозиготного состояния.

Исследованиями установлено, что лёгкие большинства людей сенсибилизированы к туберкулёзной инфекции филогенетически ещё до первой встречи с нею в онтогенезе(29).

В современное время для определения генетической чувствительности к туберкулёзу можно обратиться в Институт генетики, для изучения набора генов.

.1.2 Необходимость массированного инфицирования

Туберкулёз относится к малоконтагиозным заболеваниям, можно всю жизнь прожить в контакте с больным и не заболеть туберкулёзом, однако можно заболеть после короткого случайного контакта.

Статистически достоверно установлено, что у лиц, контактирующих с бактериовыделителями по 8 часов ежедневно в течение 6 месяцев (в детских или во взрослых коллективах), риск заражения составляет 50%. В одинаковой с ними степени рискуют и те, кто находится в контакте с больными постоянно, 24 часа в сутки, всего лишь 2 месяца. Особенно это относится к детям, живущим с больными туберкулёзом родственниками (8).

Известно, что необходимым условием для развития заболевания туберкулёзом является массированное и длительное инфицирование человека (сожительство, совместный труд с больным открытой формой туберкулёза). Чем больше доза попавшего в организм МБТ, чем продолжительнее и теснее контакт с больным, тем больше опасность заболеть. Данная специфика продиктована, как говорилось ранее, сравнительно медленным размножением (один раз в сутки), что тормозит распространение МБТ по организму и сокращает количество выделяемых больными возбудителей (их количество зависит от степени запущенности заболевания и состояния иммунитета больного). Это предоставляет возможность здоровому организму приобрести достаточно выраженный клеточный иммунитет, который окончательно формируется через 8 недель после попадания в организм МБТ. Что касается бактериовыделителя, то спустя две недели после начала лечения специфическими противотуберкулёзными средствами (при их эффективности) больные уже не заразны. Больные с закрытой формой инфекции не представляют опасности для окружающих (8).

Таким образом, чтобы заболеть первичным туберкулёзом нужно, чтобы до этого организм не контактировал с МБТ, т.е. должен отсутствовать иммунитет к туберкулёзу, на фоне продолжительного и массированного инфицирования.

Несмотря на необходимость для развития туберкулёза массированного заражения МБТ, нужно учитывать тот факт, что в случае наличия у человека таких вредных привычек, как алкоголизм, курение, а также серьёзных патологий, таких как иммунодефицит, хронические болезни лёгких с нарушением мукоцилиарного клиренса, перенесённые операции на лёгких, сахарный диабет, язва желудка, гепатит, то бывает достаточно одного контакта с источником инфекции (проникновение небольшого количества МБТ в организм) для развития заболевания.

.1.3 Другие факторы, влияющие на заболевание

Наибольшая заболеваемость туберкулезом приходится на население крупных городов (70%), а самую большую группу риска составляют беднейшие представители всех этнических групп. Бездомные (1,5%), заключённые в тюрьмах и изоляторах (12%), а также лица страдающие алкоголизмом и наркоманией, составляют группу повышенного риска.

Алкоголь и продукты его распада поражают лёгкие и бронхи. Возникающая под действием алкоголя повышенная проницаемость сосудов способствует проникновению в лёгочную ткань инфекции, в том числе и МБТ. Систематически употребляющие спиртные напитки чаще болеют бронхитом и воспалением лёгких. Болезни протекают у них очень тяжело, нередко сопровождаются тяжёлыми осложнениями. Склонность к алкоголизму генетически детерминирована. Известно, что дети, рождённые от родителей алкоголиков, либо в семье, где один из родителей склонен к алкогольной зависимости, с вероятностью 50% могут стать алкогольно-зависимыми. Поэтому такие дети попадают в группу риска по туберкулёзу.

## Пациенты с иммунодефицитом, включая ВИЧ-инфицированных (50% имеющих СПИД умирают от туберкулёза), также входят в группу риска. При иммунодефицитном состоянии не только вирулентная инфекция, но даже вакцина БЦЖ может вызвать генерализованное поражение.

## Значительному риску подвергаются члены семьи больного, хотя к врачу часто обращаются и обеспокоенные знакомые пациента. Лица, не имевшие постоянного и тесного контакта с пациентом, подвергаются меньшему риску заболевания.

## Большинство заболевших туберкулезом детей живут в социопатических семьях, главными мерами профилактики туберкулеза у них являются медико-социальные. Такие дети нуждаются в оформлении в санаторные детсады, школы-интернаты с проведением там общеукрепляющих мероприятий, при необходимости - противотуберкулезной терапии.

## В группу риска также входит персонал, работающий во фтизиатрических ЛПУ.

Главная помощница в борьбе с МБТ - иммунная система. Любые факторы, ослабляющие ее, делают организм беззащитным перед инфекцией. Среди них недосыпание, переутомление, стрессы, отсутствие физических нагрузок и пребывания на свежем воздухе, неправильное питание (особенно голодание), хронические инфекции и конечно, СПИД, лейкозы. Применяющиеся для лечения некоторых заболеваний цитостатики также угнетают иммунную систему.

Туберкулезная инфекция у детей развивается преимущественно на фоне снижения общей сопротивляемости организма. Течение туберкулезной инфекции, а также длительное лечение детей противотуберкулезными препаратами способствует снижению защитных сил организма и приводит к увеличению соматической заболеваемости детей.

По данным литературы риск инфицирования МБТ в 2 раза выше у часто болеющих ОРВИ, чем у здоровых детей того же возраста. Следовательно, повысить устойчивость организма и снизить риск заболеваемости туберкулезом можно путем защиты ребенка от наиболее часто встречаемых заболеваний в этом возрасте.

В иммунном организме туберкулёзная инфекция или не вызывает заболевания, или приводит к формированию "малых" форм туберкулёза.

Таким образом, обобщая выше сказанное, мы можем выделить следующие факторы, способствующие развитию туберкулёза:

. Длительное массированное инфицирование.

. Генетическая предрасположенность (чувствительность) к туберкулёзу.

. Состояние здоровья: иммунодефициты, СПИД, общее снижение резистентности организма, частые простуды, лёгочные заболевания и травмы, наличие сопутствующих заболеваний, в особенности таких, как сахарный диабет, язва желудка, гепатит.

. Образ жизни и привычки: бродяжничество, курение, алкоголизм.

. Нахождение в местах лишения свободы. Общение с больными с открытой формой туберкулёза.

. Экологические факторы: профессиональная деятельность, связанная с воздействием на органы дыхания производственной пыли (пневмокониозы) и токсичных веществ.

.2 Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу

.2.1 Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости туберкулёзом в России

Заболевание туберкулёзом распространено повсеместно. Подавляющее большинство населения рано или поздно заражается туберкулёзом, но в большинстве случаев заражение вызывает небольшие изменения без наклонности к прогрессирующему развитию болезни. Они даже ведут к повышению устойчивости организма - к появлению специфического иммунитета к МБТ.

Показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза медленно снижались с начала прошлого века до начала 90-х годов и значительно изменились в худшую сторону с 1985 (43,8 на 100 тысяч населения) по 1997 (73,8 на 100 тысяч населения) годы. Главными причинами такого ухудшения были глубокий экономический спад, военные конфликты, миграционные процессы, рост числа безработных и лиц без определенного места жительства, увеличение преступности, снижение жизненного уровня населения, лишение людей социальных гарантий, ухудшение экологической обстановки, рост числа лиц, зависимых от алкоголя и никотина. Таким образом, туберкулёз - социально-зависимое заболевание, а основным фактором, влияющим на эпидемическую ситуацию по туберкулёзу в целом по стране, является уровень благосостояния граждан.

Рассмотрим эпидемиологическое состояние по туберкулёзу в России за последние три года.

В 2007 г. в России зарегистрировано 117 738 больных впервые выявленным туберкулёзом в активной форме, что составляет 82,6 человека на 100 тыс. населения.

В 2009 г. в России зарегистрировано 105 530 случаев впервые выявленного активного туберкулеза (в 2008 г. - 107988 случаев). Показатель заболеваемости туберкулезом составил 74,26 на 100 тыс. населения (в 2008 у - 75,79 на 100 тысяч). (10)

Анализируя данные показатели можно прийти к выводу, что эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в России улучшается. Снижение заболеваемости туберкулёзом в 2009 году по сравнению с 2007 годом составило 10%.

По информации Минздравсоцразвития, в 2008 и 2009 г. в России было отмечено снижение смертности от туберкулеза (10).

В 2008 году среди впервые заболевших туберкулезом доля сельских жителей составила 30,5% (2007 год - 30,0%), заключенных и подследственных - 12,0% (2007 год - 11,7%), иностранных граждан - 2,1% (2007 год - 1,8%), лиц БОМЖ - 1,5% (2007 год - 1,0%).

В разрезе регионов ситуация выглядит следующим образом. Наиболее высокие показатели заболеваемости в 2009 г., как и в предыдущие годы, регистрировались в Дальневосточном (124,1), Сибирском (100,8), Уральском (73,6) федеральных округах. В пятнадцати субъектах Российской Федерации показатель заболеваемости в 1,5 и более раза превышает средний по стране: Еврейской автономной области (159,5), Амурской (114,4), Омской (112,0), Кемеровской (110,9), Иркутской (101,2), Новосибирской (98,10), Курганской (94,94), Сахалинской (94,06) областях, республиках Тыва (164,2), Бурятия (129,8), Хакасия (103,6), Алтай (97,45), Приморском (188,3) Хабаровском (110,0), Алтайском краях (102,1).

В 2007 г. в России заболело 3 422 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет и 2 195 подростков в возрасте 15-17 лет, что соответствует заболеваемости 16,4 на 100000 детей и 37,5 на 100000 подростков (15-17 лет).

В 2008 году заболело туберкулезом 3 203 детей в возрасте 0-14 лет (15,3 на 100000 населения данной группы) и 2 014 детей в возрасте 15-17 лет (38,2 на 100000).

В 2009 году заболело туберкулёзом 3111 детей в возрасте от 0-14 лет (14,8 на 100000), 1854 детей в возрасте 15-17 лет (37,4 на 100000).

Таком образом, в 2008 году по сравнению с 2007 годом среди детей в возрасте 0-14 лет заболеваемость снизилась на 6,1% (с 16,4 до 15,3 на 100 тысяч детей в возрасте 0-14 лет). В 2009 году по сравнению с 2008 годом также произошло снижение заболеваемости. В возрасте 0-14 лет заболеваемость снизилась на 3,9% (с 15,4 до 14,8 на 100 тысяч детей в возрасте 0-14 лет).

Средневзвешенная заболеваемость за 2007-2009 годы составила среди детей (0-14 лет) 15,5 на 100 тысяч.

Среди младенцев до года в 2007 году заболеваемость составила 7,21 на 100 тысяч младенцев, в возрасте 1-2 лет - 15,51; 3-6 лет - 22,56 (10).

Таким образом, вероятность заболевания ребёнка в младенческом возрасте в целом по России в 2007 году составила 0,007%, в возрасте 1-2 года 0,015%, в возрасте 3-6 лет 0,022%.

Усреднённая вероятность заболевания туберкулёзом за 2007-2009 годы среди детей в возрасте 0-14 лет составила 0,0155% указанной возрастной группы.

В разрезе регионов наибольшие уровни заболеваемости туберкулезом среди детей зарегистрированы в Калининградской области (65,0 на 100 тысяч населения), Республике Северная Осетия-Алания (45,6 на 100 тысяч населения) и в Республике Алтай (43,8 на 100 тысяч населения). Самые низкие - в Мурманской области (3,3 на 100 тысяч населения).

В 2008 году заболеваемость туберкулезом мужчин составила 128,7 на 100 тысяч мужчин , а женщин - 47,5 на 100 тысяч женщин. Женщины болеют туберкулезом в 2,7 раза реже мужчин.

В 2008 году заболели туберкулезом из контакта 2 242 человека, в том числе 479 детей и 196 подростков (2007 год - соответственно 3 850 - 1 061 - 381 человек). От всех заболевших туберкулезом лица, наблюдавшиеся в противотуберкулезной службе как имеющие контакт с больными туберкулезом, составили 2,3% (2007 год - 4,0%), среди детей - 15,6% (2007 год - 32,3%), среди подростков - 10,2% (2007 год - 18,3%).

Соответственно, вероятность заболевания детей (0-14 лет), не имеющих постоянного контакта с больными туберкулёзом родственниками, меньше на 24% общей вероятности и составляет - 0,01178%.

В 2008 году заболело 236 сотрудников противотуберкулезной службы (2007 год - 241 сотрудник). Показатель заболеваемости туберкулезом сотрудников службы (292,1 на 100 тысяч сотрудников) в 3,6 раза больше, чем показатель заболеваемости взрослых в среднем по России.

На конец 2008 года в учреждениях здравоохранения системы Минздравсоцразвития России состоит на учете (форма №33) 270 544 больных активным туберкулезом, в том числе 4 164 детей в возрасте 0-14 лет и 2 368 детей в возрасте 15-17 лет, 113 882 человек с бактериовыделением (42,1%), 32 319 человек с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (11,9%).

Возрос показатель общей распространенности множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) - на 8,3% (с 17,2 до 18,6 на 100 тысяч населения), в том числе наблюдавшихся в противотуберкулезной службе менее 1 года - на 13,8% (с 2,9 до 3,3 на 100 тысяч населения), наблюдавшихся более 1 года - на 7,0% (с 14,3 до 15,3 на 100 тысяч населения).

Растет доля больных с МЛУ - 23,4% от больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ (2007 год - 21,4%; 2007 год - 24 445 человек, 2008 год - 26 448 человек), в том числе доля больных с МЛУ среди больных туберкулезом органов дыхания, состоявших на учете менее 1 года - 10,7% (2007 год - 9,8%; 2007 год - 4 149 человек, 2008 год - 4 700 человек) (12).

.2.2 Анализ эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в Вологодской области

В целом по Вологодской области эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу, в сравнении с общероссийскими показателями, достаточно благоприятная.

В 2009 году общая заболеваемость в области была ниже, чем по России в два раза и составила 36,1 человека на 100 тыс. населения против 74, 26 человека на 100 тыс. населения по России. Практически такая же ситуация была и в 2008 году.

Данный показатель изменяется с 1993 года по 2009 год с минимальной отметки 23,7 человек на 100 тыс. населения в 1993 году до максимальной за период - 43,1 человека в 2004 году. В остальные годы данного периода показатель заболеваемости в области не поднимался выше 39 человек на 100 тыс. населения, и все годы был существенно ниже общероссийских.

Таким образом, эпидемиологическая ситуация в Вологодской области по туберкулёзу стабильна, без тенденций к ухудшению.

В 2008 году заболеваемость среди детей (0-14 лет) по области составила 6,7 на 100 тыс. детей данной группы, что ниже общероссийского уровня на 56,5% (15,4), среди подростков (15-17 лет) этот показатель составил 2,1 человек на 100 тыс. подростков, что ниже общероссийского уровня на 94,2% (36,1).

Таким образом, вероятность заболевания туберкулёзом для детей 0-14 лет в 2008 году по Вологодской области составила 0,0067%, а подростков (15-17 лет) - 0,0021%.

Вероятность заболевания детей, не имеющих постоянного контакта с больными туберкулёзом родственниками, меньше на 24% общей вероятности и составляет по Вологодской области для детей (0-14 лет) - 0,005%.

Наиболее благоприятно в разрезе районов и городов области выглядит ситуация по туберкулёзу в городе Череповце. Общая заболеваемость туберкулёзом в городе в 2009 году составила 35,3 человека на 100 тыс. жителей, что ниже областного показателя (36,1) на 2%, а общероссийского (82,6) ниже на 57,3%. В 2008 и 2007 годах разница была ещё существеннее. Например, в 2008 году показатель общей заболеваемости туберкулёзом в Череповце был меньше областного на 24,4%, а общероссийского на 65,4%.

Для сравнения по районам заболеваемость в 2008 году составила 44,6 человек на 100000 населения (29,5 в Череповце), а в 2009 - 40,3 человека на 100000 населения (36,1 в Череповце). В основном это связано с высоким уровнем жизни в городе и с сокращающимся каждый год количеством ветхого жилья.

Общая болезненность, т.е. количество официально установленных лиц больных туберкулёзом в городе Череповце, составила в 2008 году 217 человек, а в 2009 году - 232 человека. По состоянию на 01.01.2010 года в туберкулёзном диспансере города состоят на учёте 25 детей и 3 подростка. Информации о выявлении детей в городе Череповце, больных туберкулёзом, за исследуемый период с 2007 по 2009 год не получено.

По половому признаку среди больных туберкулёзом имеется следующее распределение: 83% - мужчины, 17% женщины. Таким образом, женщины в г. Череповце болеют реже мужчин в 4,8 раза.

Около 50% больных являются безработными, около 70 % злоупотребляют алкоголем, все больные имеют сопутствующие патологии (сахарный диабет, язва желудка, гепатит и др.). Подавляющее большинство больных туберкулёзом - лица от 30 лет.

3. Патогенез туберкулёза

### 3.1 Первичное инфицирование микобактериями туберкулеза и скрытое течение туберкулёзной инфекции

МБТ являются естественным фактором среды обитания человека и естественно велика вероятность встречи с этим возбудителем.

Такая встреча может закончиться двумя исходами: при полном благополучии МБТ проникают в организм, но не размножаются там, а вызывают иммунный ответ; при неблагоприятных обстоятельствах МБТ начинают активно размножаться и вызывают заболевание - первичную туберкулёзную инфекцию.

Первичное заражение человека МБТ обычно происходит аэрогенным путем (воздушно-капельный и воздушно-пылевой). Другие пути проникновения - алиментарный (через пищу), контактный и трансплацентарный - встречаются значительно реже.

Система дыхания защищена от проникновения микобактерий мукоцилиарным клиренсом. Нарушение мукоцилиарного клиренса при остром и хроническом воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов, а также под воздействием технической пыли и токсических веществ делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, после чего вероятность инфицирования и заболевания туберкулёзом значительно увеличивается.

Возможность заражения алиментарным путём обусловлена состоянием стенки кишечника и его всасывающей функции.

Возбудители туберкулёза не выделяют какой-либо экзотоксин, который мог бы стимулировать фагоцитоз. Возможности фагоцитоза микобактерий на этом этапе ограничены, поэтому присутствие в тканях небольшого количества возбудителя проявляется не сразу. Микобактерии находятся вне клеток и размножаются медленно, и ткани некоторое время сохраняют нормальную структуру. Это состояние называется "латентный микробизм". Независимо от начальной локализации они с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, после чего лимфогенно распространяются по организму - происходит первичная (облигатная) микобактериемия. Микобактерии задерживаются в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (лёгкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, ампуллярно-фимбриональные отделы маточных труб, увеальный тракт, глаза). Поскольку возбудитель продолжает размножаться, а иммунитет ещё не сформировался, популяция возбудителя значительно увеличивается.

Тем не менее, в месте скопления большого числа микобактерий начинается фагоцитоз. Сначала возбудителей начинают фагоцитировать и разрушать полинуклеарные лейкоциты, однако безуспешно - все они гибнут, вступив в контакт с МБТ, из-за слабого бактерицидного потенциала.

Затем к фагоцитозу МБТ подключаются макрофаги. Однако МБТ синтезируют АТФ-положительные протоны, сульфаты и факторы вирулентности (корд-факторы), в результате чего нарушается функция лизосом макрофагов. Образование фаголизосомы становится невозможным, поэтому лизосомальные ферменты макрофагов не могут воздействовать на поглощённые микобактерии. МБТ располагаются внутриклеточно, продолжают расти, размножаться и всё больше повреждают клетку-хозяина. Макрофаг постепенно погибает, а микобактерии вновь попадают в межклеточное пространство. Этот процесс называется "незавершённым фагоцитозом".

### 3.2 Приобретённый клеточный иммунитет

В основе приобретённого клеточного иммунитета лежит эффективное взаимодействие макрофагов и лимфоцитов. Особое значение имеет контакт макрофагов с Т-хелперами и Т-супрессорами. Макрофаги, поглотившие МБТ, экспрессируют на своей поверхности антигены микобактерий (в виде пептидов) и выделяют в межклеточное пространство интерлейкин <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BB%D0%B5%D0%B9%D0%BA%D0%B8%D0%BD>-1, который активирует Т-лимфоциты. В свою очередь Т-хелперы взаимодействуют с макрофагами и воспринимают информацию о генетической структуре возбудителя. Сенсибилизированные Т-лимфоциты выделяют хемотаксины, гамма-интерферон и интерлейкин-2, которые активируют миграцию макрофагов в сторону расположения МБТ, повышают ферментативную и общую бактерицидную активность макрофагов. Активированные макрофаги интенсивно вырабатывают активные формы кислорода и перекись водорода. Это так называемый кислородный взрыв; он воздействует на фагоцитируемый возбудитель туберкулёза. При одновременном воздействии L-аргинина и фактора некроза опухолей-альфа образуется оксид азота NO, который также обладает антимикробным эффектом. В результате всех этих процессов разрушительное действие МБТ на фаголизосомы ослабевает, и бактерии разрушаются лизосомальными ферментами. При адекватном иммунном ответе каждое последующее поколение макрофагов становится всё более иммунокомпетентным. Выделяемые макрофагами медиаторы активируют также B-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов, однако их накопление в крови на устойчивость организма к МБТ не влияет. Но выработка B-лимфоцитами опсонирующих антител, которые обволакивают микобактерии и способствуют их склеиванию, является полезной для дальнейшего фагоцитоза.

Повышение ферментативной активности макрофагов и выделение ими различных медиаторов может вести к появлению клеток гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к антигенам МБТ. Макрофаги трансформируются в эпителиоидные гигантские клетки Лангханса, которые участвуют в ограничении зоны воспаления. Образуется экссудативно-продуктивная и продуктивная туберкулёзная гранулёма, образование которой свидетельствует о хорошем иммунном ответе на инфекцию и о способности организма локализовать микобактериальную агрессию. На высоте гранулематозной реакции в гранулеме находятся Т-лимфоциты (преобладают), B-лимфоциты, макрофаги (осуществляют фагоцитоз, выполняют аффекторную и эффекторную функции); макрофаги постепенно трансформируются в эпителиоидные клетки (осуществляют пиноцитоз, синтезируют гидролитические ферменты). В центре гранулёмы может появиться небольшой участок казеозного некроза, который формируется из тел макрофагов, погибших при контакте с МБТ.

Реакция ГЗТ появляется через 2-3 недели после инфицирования, а достаточно выраженный клеточный иммунитет формируется через 8 недель. После этого размножение микобактерий замедляется, общее их число уменьшается, специфическая воспалительная реакция затихает. Но полной ликвидации возбудителя из очага воспаления не происходит. Сохранившиеся МБТ локализуются внутриклеточно (L-формы) и предотвращают формирование фаголизосомы <http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A4%D0%B0%D0%B3%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0&action=edit&redlink=1>, поэтому недоступны для лизосомальных <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0> ферментов. Такой противотуберкулёзный иммунитет называется нестерильным, при этом не имеет значения в результате инфекции или вакцинации МБТ проникает в организм. Оставшиеся в организме МБТ поддерживают популяцию сенсибилизированных Т-лимфоцитов и обеспечивают достаточный уровень иммунологической активности. Таким образом, человек может сохранять МБТ в своем организме длительное время и даже всю жизнь. При ослаблении иммунитета возникает угроза активизации сохранившейся популяции МБТ и заболевания туберкулёзом (9).

Иммунитет к МБТ снижается при СПИДе, сахарном диабете, язвенной болезни, злоупотреблении алкоголем и длительном применении наркотиков, а также при голодании, стрессовых ситуациях, беременности, лечении гормонами или иммунодепрессантами.

В случае недостаточной активации макрофагов фагоцитоз неэффективен, размножение МБТ макрофагами не контролируется и потому происходит в геометрической прогрессии. Фагоцитирующие клетки не справляются с объёмом работы и массово гибнут. При этом в межклеточное пространство поступает большое количество медиаторов и протеолитических ферментов, которые повреждают прилежащие ткани. Происходит своеобразное "разжижение" тканей, формируется особая питательная среда, способствующая росту и размножению внеклеточно расположенных МБТ.

Большая популяция МБТ нарушает баланс в иммунной защите: количество Т-супресоров растёт, иммунологическая активность Т-хелперов падает. Сначала резко усиливается, а затем ослабевает ГЗТ к антигенам МБТ. Воспалительная реакция приобретает распространённый характер. Повышается проницаемость сосудистой стенки, в ткани поступают белки плазмы, лейкоциты и моноциты. Формируются туберкулёзные гранулёмы, в которых преобладает казеозный некроз. Усиливается инфильтрация наружного слоя полинуклеарными лейкоцитами, макрофагами и лимфоидными клетками. Отдельные гранулёмы сливаются, общий объём туберкулёзного поражения увеличивается. Первичное инфицирование трансформируется в клинически выраженный туберкулёз.

В целом риск развития туберкулёза у впервые инфицированного человека составляет около 8% в первые 2 года после заражения, постепенно снижаясь в последующие годы.

Необходимо помнить, что, несмотря на клиническое или рентгенологическое выздоровление, с микробиологических позиций выздоровления от туберкулёза не происходит (9).

.3 Особенности туберкулёза у детей

Обычно, у детей, туберкулез протекает более тяжело, чем у взрослых. Связано это с особенностями иммунной системы организма ребенка, которая не способна сразу ограничить очаг инфекции.

У детей иммунная системы окончательно не сформирована и потому активность иммунитета снижена - это возрастная особенность организма ребенка. По этой причине организм ребенка является более восприимчивым по отношению к различным инфекциям, чем организм взрослого человека. Одновременно с взрослением ребенка взрослеет и его иммунная система, а сам ребенок приобретает естественную защиту по отношению ко многим микробам.

У детей до 2-х лет сразу после заражения возможно массивное распространение инфекции: милиарный туберкулез, туберкулезный менингит, туберкулезный сепсис и пр. У детей постарше иммунная система успевает локализовать инфекцию на уровне легких и потому у них чаще развивается туберкулез легких.

Факторы риска заражения и развития туберкулеза у детей в первую очередь включают нарушения питания, недостаток витаминов, плохие условия жизни, хроническое переутомление.

Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов - это самая частая форма туберкулеза у детей (в структуре форм составляет 75-90%) (16).

4. Диагностика туберкулёза

Диагностика туберкулёза в России проводится путём массовых обследований населения: детей с помощью пробы Манту, взрослых - методом флюорографии. В странах Запада, согласно рекомендациям ВОЗ, основной упор делается на микроскопическое исследование мазков мокроты и выявление роста культуры микобактерий при бактериологическом посеве на специальные среды (8). Диагностика туберкулёза является, кроме того, ещё и профилактическим мероприятием, позволяющим выявить, изолировать и пролечить больных открытым туберкулёзом лёгких.

Туберкулинодиагностика. Кожно-аллергическая проба "Диаскинтест".

Туберкулинодиагностика (постановка пробы Манту) основана на определении туберкулиновой аллергии - повышенной чувствительности организма к туберкулину, наступившей вследствие заражения вирулентными микобактериями туберкулеза или вакцинации БЦЖ.

Очищенный туберкулин в стандартном разведении представляет собой смесь фильтратов убитых нагреванием культур микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего видов, осажденных трихлоруксусной кислотой, обработанных этиловым спиртом и эфиром для наркоза, растворенных в фосфатно-буферном растворе с твином-80 в качестве стабилизатора и фенолом в качестве консерванта.

Действующее начало - аллерген - туберкулопротеин, вызывает при постановке внутрикожной туберкулиновой пробы у инфицированных или вакцинированных лиц специфическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа в виде местной реакции - гиперемии и инфильтрата (папулы). Препарат предназначен для массовой туберкулинодиагностики, с целью:

а) с целью отбора контингента для ревакцинации БЦЖ, а также перед первичной вакцинацией детей в возрасте 2 месяца и более.

б) для диагностики туберкулеза, в том числе для раннего выявления начальных и локальных форм туберкулеза у детей и подростков.

в) для определения инфицирования микобактериями туберкулеза.

Препарат вводят строго внутрикожно. Результат пробы Манту оценивают через 72 ч путем измерения размера инфильтрата (папулы) в мм. Прозрачной линейкой с миллиметровыми делениями измеряют и регистрируют поперечный (по отношению к оси предплечья) размер инфильтрата. Гиперемию учитывают только в случае отсутствия инфильтрата. При постановке проб Манту, реакция считается:

отрицательной - при полном отсутствии инфильтрата (папулы) и гиперемии или при наличии уколочной реакции (0-1 мм);

сомнительной - при инфильтрате размером (2-4 мм) или только гиперемии любого размера без инфильтрата;

положительной - при наличии инфильтрата диаметром 6 мм и более; - гиперергической - у детей и подростков считается реакция с диаметром инфильтрата 17мм и более, у взрослых - 21 мм и более, а также визикулонекротические реакции независимо от размера инфильтрата с лимфангоитом или без него.

Противопоказания для постановки туберкулиновой пробы: распространенные кожные заболевания, эпилепсия, острые, хронические инфекционные и соматические заболевания в период обострения, аллергические состояния (ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, аллергии с выраженными кожными проявлениями в период обострений). Проба Манту ставится через 1 месяц после исчезновения всех клинических симптомов или сразу после снятия карантина. Не допускается проведение пробы Манту в тех детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям. Профилактические прививки могут повлиять на чувствительность к туберкулину. Исходя из этого, туберкулинодиагностику необходимо планировать до проведения профилактических прививок против различных инфекций. В случае, если профилактическая прививка была проведена, то туберкулинодиагностика должна осуществляться не ранее, чем через 1 месяц после прививки.

С целью выявления противопоказаний врач (медицинская сестра) в день постановки туберкулиновых проб проводят опрос и осмотр подвергаемых пробе лиц.

Прививка БЦЖ сильно запутывает интерпретацию теста Манту. У большинства привитых реакция положительная, а у части - даже сверхположительная, в результате, с одной стороны, совершенно здорового человека могут подвергать неоднократному рентгеновскому облучению (флюорография), профилактической химиотерапии антибиотиками, психическим нагрузкам и стрессам, а, с другой стороны, наоборот, затрудняет диагностику истинного туберкулёза, если он не развился ещё до достаточной для сверхотчётливой реакции стадии.

Сами фтизиатры единодушно жалуются на низкую информативность пробы Манту, это уже ни для кого давно не секрет... Из официального заявления ВОЗ: "мы всё ещё не располагаем простым чувствительным тестом, который позволил бы отличить ... больных активной формой туберкулёза ... от лиц, ранее вакцинированных БЦЖ".

Это заявление ВОЗ было в 1990 году. Однако в настоящее время в России всё большее распространение получает диагностикум туберкулёза под названием "Диаскинтест", работающий, в отличие от пробы Манту, с точностью приближающейся к 100%.

Диаскинтест - инновационный внутрикожный диагностический тест, в основе которого лежит - комбинация из двух рекомбинантных белков, которые отсутствуют у M.bovis BCG и большинства непатогенных микобактерий, за счет чего тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Техника постановки и учета результатов (наличие и измерение папулы через 72 ч. после реакции) идентичны пробе Манту, что делает его использование удобным для медперсонала лечебных учреждений.

Тест позволяет четко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией M.tuberculosis, поствакцинальный иммунитет (БЦЖ) и неспецифические реакции, возникающие при инфицировании непатогенными микобактериями.

Диаскинтест:

• имеет высокий профиль безопасности;

• высоко специфичен - не вызывает положительных реакций у здоровых и вакцинированных БЦЖ лиц, в отличие от туберкулина, вызывающего положительную реакцию в этих случаях;

• высоко чувствителен - все больные активным туберкулезом и лица с высоким риском развития туберкулеза дают положительную реакцию на препарат;

• позволяет судить об активности процесса и контролировать эффективность терапии туберкулеза;

• у лиц (в том числе детей), излеченных от туберкулеза - реакции отрицательные.

Флюорография.

С целью выявления туберкулёза используется также флюорографический метод рентгенодиагностики лёгких и органов грудной клетки, при котором рентгеновское изображение объекта переносится с флюоресцирующего экрана на фотоплёнку относительно небольших размеров. Применяют для выявления заболеваний органов грудной клетки, преимущественно при массовых обследованиях (скрининге). По сравнению с рентгенографией эта методика требует меньших затрат, менее информативна, создаёт относительно меньшую лучевую нагрузку.

Обычная плёночная флюорография обеспечивает дозу около 0,5-0,8 миллизиверта (млЗв).

С целью выявления различных патологий лёгких, в том числе выявления лиц, больных туберкулёзом, рекомендуется проходить флюорографическое обследование не реже 1 раза в год (с 15 лет).

Микроскопия.

Этот метод прост, доступен, позволяет быстро дать ответ. В мазках, окрашенных по Цилю-Нильсену, можно выявить красные палочки на голубом фоне. Недостатком этого метода является его небольшая чувствительность (ввиду очень медленного роста микобактерии могут не попасть в мазок, их можно выявить при содержании 100000-500000 микобактерий в 1 мл материала).

Бактериологический метод диагностики.

При отрицательном микроскопировании применяют микробиологический метод. Бактериологическое исследование позволяет выделять и идентифицировать МБТ. Материалом для исследования служат преимущественно мокрота при лёгочном туберкулёзе и прочие среды при внелёгочной его локализации. Бактериовыделение МБТ является не только признаком инфекции, но и фактором заражения окружающих, что важно в эпидемиологическом плане. Недостаток этого метода состоит в том, что из-за медленного роста МБТ первые колонии на классических средах образуются спустя 4-8 недель после посева. В настоящее время имеются более избирательные среды, позволяющие вырастить колонию в течение двух недель, однако не все лаборатории имеют их в наличии (8).

Иммуноферментный анализ (ИФА). В ряде случаев, когда флюорография нежелательна или провести её невозможно (беременные женщины, лежачие больные и пр.), проводят исследование ИФА, который выявляет антитела к МБТ в крови. Позволяет определить степень активности процесса, оценить эффективность лечения. Информативность ИФА высока и в случаях внелёгочной локализации туберкулёза.

Наиболее безопасным, достоверным и информативным из перечисленных методов диагностики туберкулёза является метод ИФА.

Его преимущества:

1. В организм не вводятся антигены, соответственно, отсутствует риск развития анафилактического шока и аутоиммунных расстройств.

2. Можно определить степень активности патологического процесса.

. Отсутствует радиоактивное облучение.

. Высокая информативность метода.

## 5. Профилактика туберкулёза

5.1 Неспецифическая профилактика туберкулёза

## Наиболее эффективными неспецифическими профилактическими мероприятиями в отношении туберкулёза являются:

## . Своевременная диагностика туберкулёза (массовые диагностические метода: постановка кожно-аллергических проб, проведение флюорографии грудной клетки и лёгких).

## . Изоляция больных открытой формой туберкулёза от общества и их своевременное высокоэффективное лечение

## . Контроль групп риска по туберкулёзу.

## . Пропаганда здорового образа жизни, борьба с курением, алкоголизмом и наркоманией.

## . Улучшение социально-бытовых условий жизни населения и экономической ситуации в стране.

Питание - это и профилактика, и лечение туберкулеза. Недостаток витаминов, белков и минеральных веществ в питании людей до середины прошлого века являлся основной причиной снижения иммунитета и восприимчивости к инфекционным заболеваниям, в частности к туберкулёзу.

Рациональное питание предусматривает сбалансированное сочетание белков, жиров, углеводов, минеральных солей и витаминов. Для больных туберкулезом необходимо в сутки 2 г белка на 1 кг массы больного, из них 50-60% должен составлять белок животного происхождения, он необходим для противотуберкулезного иммунитета. Кроме того, белок является пластическим материалом и стимулятором энергетических и окислительных процессов в организме, способствует усвоению витаминов. Недостаток белка в рационе больного приводит к обострению процесса. Избыток жиров и углеводов для больного туберкулезом нежелателен. Жиров в сутки достаточно 100 г - 80% животного жира (сливочное масло) и 20% - растительного масла. Животный жир содержит витамины А, Е, D, фосфолипиды и бета-каротин (провитамин А). Углеводы для больного туберкулезом являются заменимыми компонентами питания и выполняют в организме энергетическую роль. Общее количество углеводов в пище больного должно составлять 500-550 г, из которых 75-80% - крахмала и 20-25% - сахара. Источники крахмала - зерновые продукты, овощи (картофель), а сахаров - сахар, конфеты, варенье, повидло, фрукты. Овощи и фрукты содержат клетчатку и пектиновые вещества. Клетчатка создает объем, способствует появлению чувства насыщения и стимулирует моторную функцию желудка и кишечника. Пектиновые вещества способствуют выводу из организма токсинов, аллергенов, канцерогенов, тяжелых металлов. Поэтому в рационе больного очень важны яблоки, фрукты, картофель и другие овощи. Помимо белков, жиров и углеводов, пища больного туберкулезом должна содержать минеральные соли и витамины. Из минеральных веществ особенно важны кальций и фосфор в соотношении 1:1,5. Главные источники кальция и фосфора: молоко, кефир, творог, сыр, хлеб. Микроэлементы содержатся в овощах, фруктах, ягодах, бобовых, овсяной крупе.

Энергетическая ценность рациона для больных туберкулезом детей должна быть на 15-30% выше, чем для здоровых. При наличии интоксикации калорийность рациона повышается еще на 15-30%. Режим питания больного туберкулезом ребенка должен включать не менее 4-х приемов основной пищи и дополнительных приемов молочнокислых продуктов, фруктовых соков или свежих фруктов. Перерывы между отдельными приемами пищи - 3,5-4 ч, а перерыв между ужином и завтраком - 12 ч. В основной завтрак следует получать 25% энергетической ценности пищи, в дополнительный завтрак - 5%, в обед - 40%, в полдник - 10%, в ужин - 20%.

Витаминотерапия необходима больному туберкулезом, особенно в условиях длительной химиотерапии, истощающей и без того ослабленное интоксикацией витаминное депо организма. В сутки больному туберкулезом необходимо 1-1,5 г витамина С, 5 мг витамина В, 2 мг витамина В6. Следует шире использовать природные источники витаминов. Витамина В больше всего находится в пивных дрожжах, бобах, горохе. Витамина В6 - в картофеле, мясе, молоке, витамина С - во фруктах, ягодах (особенно в черной смородине), шпинате, салате.

Для детей, больных туберкулезом, а также получающих химиопрофилактику в связи с "угрожаемыми по туберкулезу" состояниями, очень важны жирорастворимые витамины А и D. Витамин А содержится только в животных продуктах: рыбий жир, печень (особенно трески и палтуса), куриные яйца, сливочное масло, сыр, сливки, молоко. Провитамин А содержится в моркови, зеленом луке, шиповнике, облепихе, рябине, щавеле. Норма витамина А для детей разного возраста - от 2 до 6 мг в сутки. Витамин D регулирует фосфорно-кальциевый обмен. Он содержится в тех же продуктах, что и витамин А, а также синтезируется в коже под влиянием солнечных лучей. Потребность в нем составляет 500 МЕ в сутки. Для нормального функционирования ферментных систем организма необходимы и другие витамины: витамин Е, которого особенно много в растительных маслах, витамин К (в капусте, тыкве), витамин В1 (в зерновых продуктах), а также рибофлавин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, липоевая кислота, витамин В12.

При недостатке витаминов в пищевых продуктах и повышенной потребности в них их назначают в виде отдельных и комбинированных форм и в биодобавках.

.2 Специфическая профилактика туберкулёза

Одним из видов профилактики туберкулёза на сегодняшний день является вакцинация БЦЖ (BCG).

С начала истории вакцинации БЦЖ считалось, что она позволяет защитить человека от всех форм туберкулёза, однако, в 80-е годы было доказано, что вакцина БЦЖ не влияет на заражение МБТ и развитие заболевания. Вместе с тем было высказано предположение, что вакцина защищает человека от тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза. Однако к концу прошлого века было доказано, что вакцинация БЦЖ защищает от тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза только младенцев и детей младшего возраста, не оказывая никакого влияния на течение заболевания детей после 3-х лет и взрослых.

Согласно ВОЗ: "БЦЖ - единственная существующая в настоящее время вакцина против туберкулёза, обеспечивает защиту от туберкулёзного менингита и диссеминированной формы у младенцев и детей младшего возраста".

БЦЖ - бацилла Кальметта - Герена (Bacillus Calmette - Guérin) - вакцина <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0> против туберкулёза <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D1%91%D0%B7>, приготовленная из штамма ослабленной живой Mycobacterium bovis, которая утратила вирулентность для человека, будучи специально выращенной в искусственной среде. Показатель жизнеспособности вакцины БЦЖ находится в пределах 10-30 млн/мг, одна прививочная доза содержит от 500 тыс. до 1,5 млн. жизнеспособных клеток. Это не позволяет использовать ее для щадящей первичной иммунизации детей группы повышенного риска с отягощенным постнатальным периодом (недоношенность, перинатальная энцефалопатия, гнойно-септическая инфекция).

Вакцина вводится внутрикожно с 1962 года. Данный метод введения выбран не случайно. Бактерии БЦЖ поглощаются иммунными клетками кожи (макрофагами соединительной ткани) и либо перевариваются ими, либо погибают вместе с клетками спустя некоторое время. Кожа, т.е. довольно грубая ткань - плохая питательная среда для любых микробов, так как ни воздуха, ни нормального питания, ни нужной температуры микробы не получают. Таким образом, кожа - последнее место, где микобактерия способна жить и размножаться, и именно поэтому для прививки БЦЖ выбран внутрикожный способ. Однако вместе с тем медициной признано, что штаммы БЦЖ всё-таки проникают в организм человека в составе макрофагов и продолжительно персистируют в организме, изменяя лимфоидную ткань и поддерживая напряжённость иммунитета (25,26). К тому же известно, что кожа новорожденных тонкая, структура ее незрелая, рН недостаточная, вследствие чего кожные покровы имеют повышенную проницаемость и восприимчивость к инфекциям.

В соответствии с "Национальным календарём профилактических прививок" БЦЖ ставят в роддоме при отсутствии противопоказаний в первые 3-7 дней жизни ребенка.

Кроме собственно вакцины БЦЖ с недавнего времени используют её разновидность - БЦЖ-М.

БЦЖ-М (Vaccinum tuberculosis (BCG-M) cryodesiccatum) предназначена для щадящей активной специфической профилактики туберкулеза недоношенных новорожденных с массой тела 2000 г и выше, а также детей, не получивших вакцинацию в роддоме по медицинским противопоказаниям и подлежащих вакцинации в детских поликлиниках. Показатель жизнеспособности данной вакцины БЦЖ находится в пределах 20-30 млн/мг, одна прививочная доза содержит от 500 тыс. до 750 тыс. жизнеспособных клеток, что обеспечивает высокий уровень иммунологической активности препарата при меньшей его реактогенности и позволяет снизить частоту поствакцинальных осложнений.

Вакцина БЦЖ-М представляет собой живые микробактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия.

Живые микробактерии штамма БЦЖ-1, размножаясь в организме привитого, приводят к развитию длительного иммунитета к туберкулезу.

Считается, что иммунитет после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М сохраняется в течение 7-10 лет. В 7 и 14 лет при отрицательной реакции Манту и отсутствии противопоказаний проводят ревакцинацию. Иммунитет после ревакцинации сохраняется 5-6 лет.

В настоящее время в г. Череповце из-за хотя и редких, но тяжёлых осложнений после вакцинации БЦЖ, в роддомах новорожденным вводят только вакцину БЦЖ-М.

Отбор подлежащих прививкам предварительно проводит врач (фельдшер) с обязательной термометрией в день прививки, учетом медицинских противопоказаний и данных анамнеза, с обязательным клиническим исследованием крови и мочи. Противопоказания для новорожденных:

. Недоношенность - масса тела при рождении менее 2000 г;

. Внутриутробная инфекция;

. Гнойно-септические заболевания;

. Гемолитическая болезнь новорожденных (среднетяжелая и тяжелая формы);

. Тяжелая родовая травма с неврологической симптоматикой;

. Генерализованные кожные поражения;

. Острые заболевания;

. Генерализованная инфекция БЦЖ, выявленная у других детей в семье.

. Иммунодефициты различной этиологии, СПИД.

Через 4-6 недель при первом введении вакцины и уже на первой неделе после ревакцинации на месте инъекции появляется пятно, затем инфильтрат (участок ткани, увеличенный в объеме и повышенной плотности) диаметром не более 5-10 мм. В дальнейшем там образуется пузырек-гнойничок (его размер также не должен превышать 10 мм) с прозрачным, а затем мутным содержимым, потом - корочка. Через 5-6 месяцев у большинства детей остается нежный поверхностный рубчик длиной 3-10 мм, который к году принимает свой окончательный вид. Появление рубца свидетельствует о состоявшейся прививке (о перенесенном локальном кожном туберкулезе) и о выработке организмом специфической защиты против микобактерий туберкулёза.

Рассмотрим подробнее процесс выработки специфического иммунитета к туберкулёзу и его особенности.

Поступив в организм ребёнка, микобактерии БЦЖ частично распространяются в лимфу и кровь в составе макрофагов и, естественно, размножаются, хотя и ослаблены. Каждые сутки количество штаммов БЦЖ удваивается. Вакцина (БЦЖ и БЦЖ-М) содержит в себе минимум 500 тыс. живых бактерий. Через сутки их будет уже миллион, через двое суток - 2 млн. и т.д. Иными словами, в организме новорождённых имеет место БЦЖ-бактеремия, которая будет нарастать у каждого ребёнка по-разному.

В конце концов, через определённое время у ребёнка "возбуждается" своя реакция повышенной чувствительности замедленного типа - ПЧЗТ. Вакцинация БЦЖ проводится именно с этой целью - с целью возбуждения этой наследственно детерминированной реакции.

Большинство антигенов БЦЖ и микобактерий туберкулёза человеческого типа идентичны, благодаря этому вакцинация БЦЖ вызывает приобретённый нестерильный иммунитет, перекрёстно-специфичный в отношении микобактерий человеческого типа.

Этот иммунитет проявляется в том, что у вакцинированных инфицирование экзогенными микобактериями не приводит к их гематогенному и лимфожелезистому распространению - происходит сдерживание размножения проникших микобактерий и их локализация.

Таким образом, вакцинация БЦЖ совершенно не влияет на заболеваемость туберкулёзом, однако формирует способность организма локализовать возбудителя, предотвращая тем самым распространение МБТ по всему организму.

Известно, что антитела, вырабатываемые организмом к МБТ, не влияют на развитие микобактерий, главную же роль в подавлении развития МБТ играет фагоцитоз, т.е. активность клеточного иммунитета. При этом, клеточный иммунитет не является долговременным и его нужно постоянно поддерживать.

Поддержание иммунитета осуществляется за счёт его не стерильности после вакцинации БЦЖ. Понятие не стерильности подразумевает постоянное наличие в организме возбудителя, что поддерживает иммунитет на достаточном уровне. МБТ сохраняется в организме человека путём проникновения внутрь макрофагов, при фагоцитозе. Таким образом, часть штаммов БЦЖ локализуются внутриклеточно (L-формы). Оставшиеся в организме штаммы БЦЖ поддерживают достаточный уровень напряжения иммунитета. Таким образом, человек может сохранять штаммы БЦЖ в своем организме длительное время и даже всю жизнь (25,26).

Аллергическая реакция на пробу Манту как раз зависит от срока вегетирования в организме штамма БЦЖ. Именно наличие этой реакции запутывает интерпретацию пробы, не позволяя клиницистам сделать однозначный вывод о наличии или отсутствии развития истинного туберкулёза. Считается, что жизнь БЦЖ в организме ограничена 4-7 годами (16).

.2.1 Эффективность иммунопрофилактики туберкулёза

Известно, что вакцина БЦЖ не даёт 100% гарантии от развития тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза у детей младшего возраста. Показатели эффективности БЦЖ достаточно сильно разнятся от 0% до 78% в зависимости от региона, этноса и штамма (42).

Академик Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор Пальцев М.А. от лица Московской академии медицинских наук им. И.М. Сеченова в своём докладе на 7-ом съезде Российских фтизиатров, 3-5 июня 2003 года, отметил следующее: "Вакцинопрофилактика туберкулеза с использованием широко известной вакцины БЦЖ в последнее время обнаружила отсутствие сколько-нибудь выраженной эффективности" (22).

Главный фтизиатр РФ академик РАМН М.И. Перельман: "Существующая противотуберкулезная вакцина, которой человечество за неимением лучшего пользуется 80 лет, откровенно слаба. К сожалению, хорошего иммунитета она не обеспечивает" (23).

Вакцинация БЦЖ как обязательная мера профилактики туберкулёза сохраняется в 59 странах мира. Остальные 132 страны по причине недостаточной эффективности БЦЖ вакцины и наличия серьёзных осложнений в настоящее время отказались от вакцинации БЦЖ, либо рекомендуют вакцинацию представителям групп риска.

Например, в ФРГ <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F> иммунизация групп риска проводилась со времени завершения Второй мировой войны до 1998 года <http://ru.wikipedia.org/wiki/1998\_%D0%B3%D0%BE%D0%B4>. В 1998 <http://ru.wikipedia.org/wiki/1998> г. Институт Роберта Коха выпустил бюллетень, отменяющий рекомендацию БЦЖ. В качестве обоснования отмены называются "спокойная эпидемиологическая ситуация, отсутствие надёжных доказательств эффективности БЦЖ, нередкие тяжёлые побочные эффекты".

В США вакцинацию проводят только в группах повышенного риска.

По причине низкой эффективности БЦЖ российские ученые в настоящее время занимаются разработкой вакцин нового поколения. Разработки по производству новой вакцины ведутся в настоящее время на базе нескольких институтов, в том числе на базе Центрального НИИ туберкулеза (10).

.2.2 Поствакцинальные осложнения

Проведенный учёными Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова ПЦР-анализ различных штаммов БЦЖ, полученных из различных источников показал, что препараты БЦЖ, используемые в разных странах, существенно отличаются друг от друга. Штаммы БЦЖ, используемые в России, в отличие от зарубежных содержат в своем составе факторы вирулентности (патогенности) (22).

Рассматривая БЦЖ в качестве профилактики туберкулёза нужно понимать, что вакцина БЦЖ содержит живые аттенуированные бактерии и в результате ее использования могут развиться побочные реакции и осложнения.

Причинами поствакцинальных реакций являются: биологические свойства штамма БЦЖ, количество жизнеспособных микробных клеток в прививочной дозе, нарушения техники внутрикожного введения вакцины, неправильный отбор детей, подлежащих вакцинации, возраст ребенка, сопутствующие заболевания, измененная реактивность детей, качество вакцины и др.

Неблагоприятные последствия прививки БЦЖ принято называть БЦЖ-инфекцией или БЦЖит (BCG disease, BCGitis): Осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ (по классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулёзом ВОЗ в 1984 г.):

· Категория 1: локальные поражения (подкожные инфильтраты (1,5% от всех осложнений), холодные абсцессы (37,8%), язвы (3,3%) и регионарные лимфадениты (49,1%).

· Категория 2: персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы (4,9%) ).

· Категория 3: диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, отмечаемое при врождённом иммунодефиците (0,8%).

· Категория 4: пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулёма, высыпания) (4,6%). (14)

По данным Л.А. Митинской (13), поствакцинальные осложнения встречаются в 0,02% случаев после вакцинации и в 0,001% случаев после ревакцинации.

Исходя из того, что вероятность осложнения после вакцинации БЦЖ составляет 0,02%, рассчитаем вероятности каждой группы осложнений. Итак, согласно расчету вероятность осложнения в виде регионарного лимфаденита составляет 0,01%, остита (туберкулёза костей) - 0,001%, генерализованного поражения с летальным исходом - 0,00016%.

На основании ст. 17 п. 1 Закона "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" от 17 сентября 1997 года сведения о поствакцинальных осложнениях подлежат государственному статистическому учёту.

Однако в процессе исследований в рамках данной работы статистических данных о поствакцинальных осложнениях в городе Череповце и Вологодской области получено не было по причине отсутствия такого учёта, либо из-за того, что по каким-то причинам данная информация является закрытой (для служебного пользования).

По данным справочника "Иммунопрофилактика-2009" тяжелые осложнения, так называемые остеиты, инфекционные воспаления кости, зафиксированы за 2002-2003 годы в 226 случаях, что составляет 9,7 случая на 100 тыс. А наиболее тяжёлая форма осложнений, равнозначная инвалидности, генерализованная БЦЖ-инфекция, фиксируется ещё реже: один случай на 1 млн. прививок. (24)

Таким образом, в сравнении с данными Л.А. Митенской (13) (оститы -0,001%) фактически оститов в качестве осложнений после БЦЖ выявлено (0,0097%), что больше заявленного практически в 10 раз и это в ситуации применения, в том числе, и вакцины БЦЖ-М.

Традиционно считается доказанным возникновение осложнения вакцинации БЦЖ в случае, если был выделен вакцинный штамм, однако, на практике это возможно лишь в случае, если имеет место холодный абсцесс или периферический лимфаденит. В этом случае возможна прямая пункция очага и выделение возбудителя. Однако в большинстве случаев сделать это не представляется возможным, поэтому приходится при диагностике осложнения вакцинации БЦЖ ориентироваться прежде всего на данные анамнеза и клинические данные. Не следует забывать, что подтвержденные случаи анализируются, однако подтверждение происходит методом культуральной диагностики, путем выявления специфического набора резистентности к антибактериальным препаратам. Секционный материал (например, при гибели ребенка) на посев не подается, а гистологическим методом подтверждается только общий диагноз - туберкулез. Доказать БЦЖит далеко не всегда удаётся из-за проведённой терапии, лечения антибиотиками, в связи с чем, провести успешное типирование микобактерий БЦЖ крайне сложно. Именно по этому статистика осложнений после БЦЖ не является репрезентативной и, вполне вероятно, существенно заниженной.

Однако, не имея других данных, исследователь считает достаточным и корректным использовать данные опубликованные в справочнике "Иммунопрофилактика-2009" (24).

Для сравнения: вероятность заболевания туберкулёзом ребёнка в младенческом возрасте в целом по России составляет около 0,007%, в возрасте 0-14 лет - 0,015% от указанной возрастной группы. По Вологодской области вероятность заболевания туберкулёзом для детей 0-14 лет в 2008 году составила 0,0067%. Что ниже общероссийского уровня больше чем в 2 раза.

Гипотетически вакцина БЦЖ, возможно, снизила процент тяжёлых осложнений у детей до 3-х лет. Хотя, даже при отсутствии вакцинации вероятность, что из заболевших детей кто-то заболеет тяжёлой формой внелёгочного туберкулёза, является достаточно низкой.

Указанная статистика заболеваний учитывает детей от 0 до 14 лет, а риск развития тяжёлых внелёгочных форм в основном связан с возрастом детей до 3-х лет.

К тяжёлым формам туберкулёза, от которых должна защищать ребёнка вакцина БЦЖ, как раз относится остит (туберкулёз костей), который, согласно статистики, выявляется по России у 9,7 детей из 100 000 привитых в качестве осложнения после вакцинации.

Таким образом, для отдельного ребёнка в среднем по России и по Вологодской области в частности описана ситуация низкой вероятности заболевания туберкулёзом при достаточно высоком риске получения осложнений после вакцинации БЦЖ. Вероятность заболевания туберкулёзом снижается, если ребёнок не состоит на учёте в группе "контакта". Более того, вероятность заболевания снижается ещё сильнее, если среди его кровных родственников не было больных туберкулёзом, а также, если ребёнок родился в благополучной с экономической и социальной точки зрения семье (Таблица 1).

В Череповце рождается примерно 4000 детей в год. Однако в процессе исследования, получены данные о наличии двух довольно тяжёлых случаев осложнений после вакцинации БЦЖ - один факт остита и факт диссеминированного туберкулёза с летальным исходом. Последний факт, если верить статистике (1 случай на 1 млн прививок) должен быть единственным за 250 лет существования Череповца с учётом постоянной рождаемости (4000 детей в год).

## Таблица 1. Риск заболеваемости туберкулёзом (%).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | 0-1 | 0-14  |
| 1 | Россия, риск заболеваемости туберкулёзом | 0,007 | 0,015 |
| 2 | Россия, риск заболеваемости туберкулёзом детей, не относящихся к группе контакта (24%) | ------ | 0,012 |
| 3 | Вологодская область, риск заболеваемости туберкулёзом  | ------ | 0,0067 |
| 4 | Вологодская область, риск заболеваемости туберкулёзом детей, не относящихся к группе контакта (24%) |  | 0,005 |

## Таблица 2. Риск получения осложнений после вакцинации БЦЖ (%).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Показатель | новорожденные |
| 1 | Риск получения остита в качестве осложнения БЦЖ (РФ) | 0,0097 |
| 2 | Риск получения регионарного лимфаденита в качестве осложнения БЦЖ (РФ) | 0,01 |
| 3 | Риск развития милиарного туберкулёза (РФ) | 0,00016 |
| 4 | Общий риск получения осложнений (РФ) | 0,02 |

Уже в 1991 году на всесоюзной научной конференции в Ленинграде учёными было обнародовано следующее: "изучением осложнений после БЦЖ мы занимаемся с 70-х; нами установлено, что количество больных БЦЖ-лимфаденитами на 20-40% превышает число детей до 7 лет со всеми формами туберкулёза и в 11-20 раз - детей с истинными лимфаденитами" (33).

Детей с туберкулезом костей и суставов (осложнения после вакцинации БЦЖ) направляют в специальную и единственную в стране хирургическую клинику в Петербурге (детское отделение НИИ фтизиопульмонологии).

.2.3 Влияние вакцинации БЦЖ на организм ребёнка

Принимая во внимание, что реакция на введение "живой" вакцины является своего рода "малой болезнью", нельзя исключить, что сопутствующая патология способствует возникновению осложнений, нарушая тем самым состояние общего иммунитета в этот период (5).

Как известно, целью вакцинации является формирование иммунологической памяти. В процессе иммунного ответа, как при вакцинации, так и при инфекционном процессе, формированию Т- и В- клеток памяти предшествует последовательная активация макрофагального, клеточного, гуморального звеньев иммунной системы, которая сопровождается закономерными изменениями в функционировании нейро-эндокринной, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма.

Другими словами, введение инфекционных агентов при вакцинации воспроизводит инфекционный процесс, являясь имитацией инфекционного заболевания, и закономерности инфекционного процесса, определяющие развитие осложнений при нём, распространяются и на вакцинальный процесс. Вакцинация, как и инфекционные заболевания у детей нередко осложняются гипертермическим и судорожным синдромом, развитием вторичного иммунодефицита с наслоением вторичной бактериальной инфекции, аллергическими, аутоиммунными, иммунокомплексными реакциями и заболеваниями (38).

Известно, что вакцинация БЦЖ проводится на третий день после рождения ребёнка.

Процесс выработки иммунитета захватывает наиболее важный период в жизни человека. В период новорожденности и младенчества все основные функции организма находятся в состоянии неустойчивого равновесия. Рождаясь, организм ребёнка выполняет огромный объём работы по адаптации к окружающему миру, по настройке жизнеобеспечивающих систем, органов чувств, иммунной системы. Колоссальную работу выполняет центральная нервная система. Именно в этот момент ребёнок нуждается в достаточной энергии и силе для развития и настройки работы своего организма.

Первый год - это целая жизнь для ребёнка, фундамент будущего физического и психического здоровья. И даже незначительные изменения условий окружающей среды могут быть причиной тяжёлых нарушений жизненных процессов.

Влияние вакцинации БЦЖ на иммунитет ребёнка.

В норме здоровый доношенный новорожденный ребенок имеет особое, отличное от взрослого, состояние иммунной системы, являющееся биологически целесообразным. Из стерильных условий внутриутробного развития ребенок переходит в мир, где на него с первой секунды жизни (и даже во время родов) обрушивается огромное количество ранее не знакомых ему антигенов. Однако природа распорядилась так, что состояние иммунной системы новорожденного малыша сдерживает избыточный иммунный ответ, который мог бы возникнуть на такую колоссальную антигенную стимуляцию. Это становится возможным за счет незрелости многих звеньев иммунитета и повышенной функции супрессорных (т.е. сдерживающих) факторов иммунитета.

У новорожденных детей активность большинства факторов неспецифической защиты снижена. Так, кожа новорожденных тонкая, структура ее незрелая, рН недостаточная, вследствие чего кожные покровы имеют повышенную проницаемость и восприимчивость к инфекциям.

У новорожденных защитная функция всех слизистых оболочек снижена, для них характерна высокая проницаемость и низкая активность бактерицидных веществ. Недостаточная кислотность желудочной среды и высокая проницаемость кишечной стенки определяет недостаточную сопротивляемость новорожденных к возбудителям инфекций и токсинам, попавшим с едой и питьем.

Лимфатические узлы функционально не зрелы, у них недостаточно выражена защитно-барьерная функция, практически не имеют капсулы до 1-3 лет. Только к 7-8 годам развитие лимфатического узла приближается к завершению.

Барьерная функция глоточного кольца на первом году жизни низкая.

У новорожденных детей значительно снижена активность завершающей фазы фагоцитоза, во время которой происходит переваривание и полное уничтожение возбудителя. Особенно это касается детей первых 6 месяцев жизни, у которых содержание лизоцима, лактоферрона, миелопероксидазы и др., участвующих в завершающей фазе фагоцитоза, очень низкое. Частично, именно поэтому у детей первых месяцев жизни велика склонность к заболеваниям, вызванным золотистым стафилококком, кишечной палочкой, грибами. Завершающая фаза фагоцитоза полностью созревает к двум годам жизни ребёнка.

Ребенок рождается с низкой активностью системы комплемента.

У новорожденных способность вырабатывать интерферон снижена, это определяет ослабленную степень защиты новорожденных детей от вирусных инфекций.

Особенностью новорожденных детей является наличие большого процента так называемых "невинных" лимфоцитов, т.е. необученных лимфоцитов, которые еще не встречались с антигенами (не сенсибилизированы).

Другой особенностью клеточного иммунитета новорожденных детей является сниженная киллерная активность Т-лимфоцитов. Полноценной реакции лимфоцитов на антигены мешает и избыточный уровень Т-лимфоцитов-супрессоров - клеток, которые подавляют иммунный ответ.

Такие особенности клеточного иммунитета необходимы для нормального развития плода во внутриутробном периоде в условиях постоянного взаимодействия с клетками и веществами материнского организма, а также для предотвращения чрезмерной реакции иммунной системы в ответ на высокую антигенную стимуляцию после рождения ребенка. С другой стороны, эти же особенности клеточного иммунитета новорожденного ребенка приводят к недостаточности иммунного ответа в ответ на вторжение инфекции.

Процесс развития и созревания иммунитета начинается внутриутробно, но наиболее мощный стимул к развитию иммунная система получает после рождения ребенка в результате воздействия значительной антигенной стимуляции. В первую очередь в этой роли выступают микроорганизмы, заселяющие кожу, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт.

Возрастная незрелость специфической и неспецифической защиты ребенка первых лет жизни определяет высокую восприимчивость его к инфекционным агентам и их токсинам (у новорожденных повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера; печень у детей до 3-х лет функционально не зрела, а у новорожденных детей резко снижена детоксическая функция печени). Это проявляется более легким возникновением инфекционного заболевания, более тяжелым его течением, большим риском развития осложнений и генерализации инфекции (т.е. вовлечения в нее многих систем организма) (19).

Достаточно выраженный клеточный иммунитет к МБТ у взрослого человека со зрелой иммунной системой формируется только через 8 недель. Как мы уже отметили, клеточный иммунитет ребёнка не является зрелым, поэтому формирование иммунитета к штамму БЦЖ занимает более продолжительный период. Формирующийся рубчик на плече ребёнка есть признак перенесённого локального заболевания кожным туберкулёзом, длительность борьбы с которым, у младенца составляет от 5- 6 месяцев.

Таким образом, путём вакцинации БЦЖ происходит ускорение созревания завершающей фазы фагоцитоза и организм становится более подготовленным к встрече с МБТ.

Вместе с тем, вместо 2-х лет созревание клеточного иммунитета проходит за пол года, т.е. в четыре раза быстрее, чем это заложено в природе человека. За счёт каких ресурсов происходит данное ускорение, за счёт отвлечения от каких процессов, как это влияет на другие процессы в организме, какое влияние оказывается при этом на органы иммунной системы, формируется ли при этом полноценный клеточный иммунитет, не страдает ли качество иммунитета?

В статье "Вакцинация детей - путь к онкозаболеваниям" профессор, онкоиммунолог Городилова В.В. задаёт такие же вопросы: "Я не встретила ни одной работы отечественных авторов, которая бы ответила на вопрос: что происходит с тимусом после БЦЖ... После БЦЖ начинается серьёзная перестройка природных особенностей иммунной системы, в первую очередь макрофагальной её составляющей, на живые микобактерии туберкулёза, являющиеся основой этой вакцины. Готова ли иммунная система младенца бороться со столь сильной нагрузкой? Этого же никто не изучал.... Подобная иммуномодуляция, если и требуется кому-то, то таких - единицы. Грубое нарушение тонкого защитного механизма путём постоянной "иммунотерапии" вызывает ускоренную потерю "иммуносилы", допускаю - инволюцию тимуса, не успевшего приступить к своим "обязанностям", открывая дорогу к онкозаболеваниям....".

Попробуем ответить на данные вопросы, используя работы авторитетных учёных.

Заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии и кафедрой педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, профессор, член-корреспондент Военно-медицинской академии Шабалов Н.П. в своей книге "Иммунизация и лейкоз у детей" прямо указывает на провоцирующую роль вакцин в проявлениях латентно протекающего лейкоза у детей, а также о тяжёлых обострениях лейкоза под влиянием вакцинации (44).

Доктор медицинских наук, профессор Тюрин Н.А., профессор Кузьменко Л.Г., к.м.н., аллерголог-иммунолог, пульмонолог Д.Ю. Овсянников на базе ДИКБ №6 УЗ САО г. Москвы изучали влияние вакцин на иммунитет детей и возникновение аутоиммунных заболеваний (38).

Они установили, что при введении различных бактериальных и вирусных вакцин происходят однотипные изменения в иммунной системе, которые носят двухфазный характер.

Первая фаза - имуностимуляция, сопровождающаяся увеличением числа циркулирующих лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов.

Вторая фаза - фаза транзиторного иммунодефицита. Она развивается через 2-3 недели после введения вакцины и характеризуется снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов, и снижения их функциональной активности - способности отвечать на митогены, синтезировать антитела. У ряда привитых отмечался выраженный иммунодефицит продолжительностью до 4,5 месяцев.

Определённый вклад в развитие поствакцинального иммунодефицита может вносить развивающийся при вакцинации общий адаптационный синдром, который сопровождается угнетением выработки интерферона, функции NK-клеток.

Помимо изменения численности и функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов, вакцинация вызывает изменения и в системе неспецифической реактивности - угнетение активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов, что особенно выражено в первые 15 дней после прививки, а также интерфероновую гипореактивность, длительностью до 6 месяцев.

Вклад перечисленных механизмов в повышение инфекционной заболеваемости детей очевиден.

Поствакцинальный вторичный иммунодефицит протекает тем тяжелее, чем у более иммунокомпрометированных лиц он развивается.

Совокупным действием указанных факторов могут объясняться и особенности структуры инфекционной заболеваемости у привитых. Характерная повышенная заболеваемость респираторными вирусными инфекциями в поствакцинальном периоде связана с развитием поствакцинального вторичного транзиторного Т-клеточного иммунодефицита, учитывая контроль данных инфекций Т-системой иммунитета.

В связи с тем, что Т-хелперам принадлежит центральная роль в организации и регуляции комплексного иммунного ответа, снижение их числа и функциональная недостаточность в поствакцинальном периоде могут индуцировать снижение активности системы фагоцитоза и В-звена иммунитета. Клинически это определяется высокой частотой бактериальных осложнений. Тяжёлые формы менингококковой и других пирогенных инфекций могут быть обусловлены развитием в раннем поствакцинальном периоде гипокомплентемии, способствующей проявлению этих инфекций у предрасположенных лиц с латентным дефицитом терминальных компонентов комплемента (38).

О таком воздействии говорит и онкоиммунолог профессор Городилова В.В.: "БЦЖ, как живые микобактерии туберкулёза, подавляют активность Т-системы у новорожденных, вызывая вторичную иммунологическую недостаточность - синдромы приобретённых иммунодефицитов (СПИДы). Вторичную иммунологическую недостаточность следует расценивать как конечный результат функционального расстройства и патологических изменений в иммунной системе детей" (26).

Академик РАМН Б.Ф. Семёнов, д.м.н. Варгин В.В. в публикации "Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации" прямо утверждают, что введение людям различных типов вакцин (инактивированных, живых) обязательно сопровождается развитием вторичных иммунодефицитов - иммунологических дефектов (36). Факты подтверждены неоднократно и другими авторами (37).

К.б.н. В.М. Варицева в своей статье "ФАКТОРЫ РИСКА СПИДа - последствия "величайшего медицинского открытия"" утверждает, что "после вакцинации БЦЖ новорожденных, в первую очередь активизируются разные гноеродные микроорганизмы (стрептококки, стафилококки и др.); им на смену приходят грамотрицательные (эшерихии, пневмококки, сальмонеллы, синегнойная палочка, протей и пр.), далее - по мере снижения иммунтета - вирусы: герпес, гепатит, онковирусы и т.д." (18).

Врач-фтизиатр высшей квалификационной категории, к.м.н. В.П. Сухановский в авторской статье(20) , отмечает следующее: "Как известно, в 1962 г. введена внутрикожная вакцинация БЦЖ. После этого появились дети раннего возраста, больные хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), у которых обязательно имел место левосторонний подмышечный лимфаденит-БЦЖ. В практике детских хирургов, особенно с 1965 г., стали появляться частые случаи деструктивных стафилококковых пневмоний, а в практике педиатров - дисбактериозы. Профессор Г.А. Самсыгина подтверждает сегодня - в 1996 г., что к концу 70-х годов частота бактериозов возросла в 15 раз… Несмотря на усилия педиатров, с использованием богатого арсенала новых лекарственных препаратов не удается снизить число гнойничковых и гнойно-септических заболеваний у детей первого года жизни".

Известно, что большинство вирусных и бактериальных инфекций протекает на фоне воспалительного процесса и повышенной температуры, что негативно отражается на функционировании и развитии головного мозга, особенно в младенческом и младшем детском возрасте, когда системы терморегуляции ещё не зрелы. Также влияние на развитие мозга оказывают дисбактериозы, вследствие потери организмом ребёнка жидкости. Развитие патогенной микрофлоры, вирусные инфекции, воспалительные реакции, нарушение пищеварения приводят к интоксикации организма. Вместе с тем известно, что у детей первого года жизни проницаемость гематоэнцефалического барьера повышена, а детоксическая функция печени снижена, соответственно, головной мозг ребёнка и другие его органы в меньшей степени защищены от токсинов, чем у взрослого человека.

Также получены данные о влиянии вакцинации на развитие аутоиммунных заболеваний.

Под действием возбудителей, находящихся в составе живых вакцин, может произойти изменение антигенов тканей макроорганизма, и приобретение ими новых антигенных свойств. В реализацию данного аутоиммунного механизма и не редко сопутствующего ему иммунокомплексного механизма, может вносить нефизиологический (по сравнению с естественной инфекцией) путь введения антигена при вакцинации, при котором повышается доступность последнего не только для лимфоидной ткани, но и для так называемых "фильтрующих тканей" (гломерулы, синовия суставов, околосуставные и кожные сосудистые сети). Это предрасполагает к развитию осложнений вакцинации.

Имеет также значение выработка аутоантител и формирование аутоагрессивных клонов Т-лимфоцитов, связанная с наличием перекрёстно-реагирующих антигенов в составе вакцин и у макроорганизма. Образование аутоантител к различным органам было зарегистрировано у людей после вакцинации против кори, столбняка, брюшного тифа, полиомиелита, туберкулёза, причём максимум накопления антител приходится на период со 2 по 4 неделю после вакцинации. По времени это совпадает с регистрацией различных поствакцинальных иммунопатологических состояний. Перекрёстно-реагирующие антигены были обнаружены у вирусов полиомиелита, кори, микобактерий туберкулёза, а также в составе ряда вакцин (АКДС, БЦЖ и др.)

Выработка аутоантител может быть результатом мутации в иммунокомпетентных клетках, приводящей к утрате аутотолерантности. Возможность данного механизма, общего для аутоиммунных расстройств, нельзя исключить и при вакцинации, учитывая выраженные изменения в геноме клеток макроорганизма, возникающие после вакцинации живыми вакцинами (38).

Скрытое, неявное исследование воздействий живых вакцин на иммунную систему и генетику человека изучали профессор генетики Ильинских Н.Н., профессор микробиологии Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. (34,35) В 2005 году вышла в свет научная работа "Цитогенетическая патология", в которой они объединили все идеи, касающиеся защиты генома человека от мутагенного влияния условий окружающей среды, в том числе инфекций и вакцинаций. В ходе исследований установлено, что с позиций нарушения цитогенетического гомеостаза как мутагенной опасности наисерьёзнейшее внимание привлекают бактериальные заболевания, оказывающие на организм человека продолжительное воздействие, в частности, туберкулёз. Данные, полученные на испытуемых-добровольцах, вакцинированных БЦЖ, свидетельствуют об увеличении числа лимфоцитов с цитогенетическими аномалиями уже через двое суток после иммунизации. Исследования проведены на взрослых людях и на детях. Доказано, что БЦЖ способна вызвать изменения в хромосомном аппарате лейкоцитов. Установленная закономерность проявляется в крови как больных туберкулёзом, так и вакцинированных БЦЖ. Результаты подтверждены и в условиях in vitro - в культуре клеток лейкоцитов (34, 35, 40).

Всё перечисленное предрасполагает детей к развитию иммунокомплексных, аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов.

Как и любая инфекционная болезнь, вакцинация БЦЖ не проходит

бесследно для организма.

Тканевые изменения в коже и региональных подмышечных лимфатических узлах, возникающие после внутрикожного введения вакцины БЦЖ, напоминают гистоморфологическую картину продуктивно-клеточного специфического воспаления, наблюдаемую при очаговых, ограниченных инфильтративных формах туберкулеза, а также у больных туберкулёзом внутригрудных и периферических лимфоузлов. Сходство патоморфологических изменений в лимфатических узлах вследствие вакцинации и в раннем периоде туберкулезной инфекции нашло отражение в ряде источников литературы [25, 26].

В соответствии с концепцией З.А. Лебедевой [27], непосредственно после заражения опытных животных микобактериями туберкулеза в начале инкубационного периода, независимо от локализации входных ворот инфекции, развивается период ранней бактериемии, который сопровождается генерализацией МБТ. С позиции феномена З.А. Лебедевой можно объяснить развитие вакцинального лимфаденита не только на стороне вакцинации, но и в противоположной (правой) подмышечной зоне. При гистологическом исследовании лимфатических узлов у животных, подверженных вакцинации, выявляются изменения, сходные с наблюдаемыми у животных при заражении МБТ [25].

Известно, что важной особенностью первичного туберкулеза является чрезвычайная редкость распада в зоне воспалительного процесса. Первичная каверна вследствие распада легочного компонента первичного комплекса - большая редкость.

Вместе с тем, доктор медицинских наук, профессор Норейко Б.Н. утверждает, что её (первичной каверны) развитие возможно только у вакцинированных детей и подростков. У невакцинированных детей деструктивные формы первичного туберкулеза практически не развиваются. Это объясняется тем, что первичный иммунный ответ проявляется реакциями немедленного типа. Когда созревает клеточная фаза иммунного ответа при первичном туберкулезе, то в ней принимают участие прежде всего Т-лимфоциты, которые выполняют не только функцию сборщиков иммунной информации, но могут быть и киллерами. Поэтому инфильтрат у ребенка или подростка представляет собой чаще лимфоцитарную гранулему.

Профессор считает, что вакцинация БЦЖ является по всем признакам - первичным туберкулёзом, и, соответственно, несёт в себе все вышеописанные последствия. Исходя из опытов над животными, проводимыми под руководством З.А. Лебедевой (25, 27), Норейко Б.Н. объясняет свою позицию следующим образом: "Напряженность вакцинального иммунитета может угасать и изменяться мгновенно, поскольку прививочный штамм БЦЖ в организме вакцинированных животных подвергается биотрансформации в многообразный каскад L-форм МБТ. Изменчивость вакцинального штамма БЦЖ в организме привитых животных сопровождается адекватным патоморфозом тканевых изменений в зоне первичного аффекта и железистого компонента первичного туберкулезного комплекса. В соответствии с нашими данными [30, 31], первичный туберкулезный комплекс (ПТК) как клиническая форма ТБ стал редким явлением. Это объясняется тем, что ПТК вакцинального генеза формируется в коже плеча и подмышечных лимфоузлах, причем местные воспалительные изменения в ответ на первое в жизни ребенка введение вакцины БЦЖ проявляются спустя 6-8 недель, что соответствует продолжительности инкубационного (доаллергического) периода первичного туберкулеза. Исходя из нашей концепции [26] вакцинальный процесс - иммунологический эквивалент раннего периода первичной инфекции. В связи с этим прививочный лимфаденит является наиболее очевидным маркером ответа иммунной системы на вакцинацию" (32).

Первичные формы туберкулеза склонны к спонтанному излечению, вторичные - нет. Это потому, что при первичном туберкулезе в борьбе с инфекцией принимает участие вся иммунная система человека, включая и кроветворные органы (костный мозг), а в борьбе с локальной инфекцией при вторичном туберкулезе участвуют только те ткани, которые поражены заболеванием.

Первичный туберкулез может быть только у тех детей и подростков, которые по каким-то причинам были отведены от вакцинации, не были инфицированы и в течение всей жизни отрицательно реагировали на внутрикожное введение туберкулина.

Кажущаяся незащищенность невакцинированного организма (она на самом деле имеет место в инкубационном периоде туберкулеза) в конечном итоге способствует тому, что первичная инфекция, расселяясь по организму, проигрывает сражение, так как прямым следствием ранней диссеминации МБТ является синхронное включение всех центральных и периферических иммунных систем, мобилизация их на мощный иммунный ответ клеточного типа, в котором принимают участие моноциты, тканевые гистиоциты и гигантские клетки Лангханса.

Внутрикожное введение вакцины гарантирует изменение иммунного ответа у всех привитых детей. Развитие поствакционального иммунитета приводит к тому, что все случаи туберкулеза у детей и подростков стали протекать по сценарию вторичного иммунного ответа клеточного типа, в арсенале которого заложена программа отторжения очага казеозного некроза.

Норейко Б.Н. отмечает также, что у ревакцинированных детей и подростков в случае заболевания возникают вторичные формы туберкулеза, которые часто сопровождаются распадом легочной ткани и прогрессированием заболевания.(28)

Влияние вакцинации БЦЖ на нервную систему ребёнка.

Самое интенсивное развитие головного мозга ребёнка происходит в первый год его жизни, протекающий в большинстве случаев после вакцинации БЦЖ под знаком "малой болезни".

За девять первых месяцев жизни ребёнка масса его головного мозга удваивается, за три года с момента рождения - утраивается.

С психологической точки зрения ребёнок рассматривает мир через призму тех процессов, которые в нём протекают, и навсегда запечатлевает это видение и своё отношение к этому миру глубоко в своей памяти. При этом, даже гниющий и зудящий рубчик на плече уже будет менять картину мира, как и развивающаяся в теле ребёнка БЦЖ- бактериемия.

Известно, что в первые месяцы жизни болевые эффекты и эффекты дискомфорта по причинам недоразвитости центральной нервной системы размыты по телу, не имея чёткой локализации. Поэтому, если у ребёнка что-то болит (зудит), то ощущение боли (зуда) распространяется по всему телу, что навсегда запечатлевается нервной системой. К тому же кожа новорожденного обладает повышенной чувствительностью. С точки зрения психологии уколы в младшем возрасте могут быть причиной повышенной агрессивности людей в зрелом возрасте.

Учитывая, что вакцинация БЦЖ, являясь сама "малой болезнью", снижает защитные силы организма ребёнка, провоцируя при этом кишечные расстройства, гнойничковые инфекции, ОРВИ, то может возникнуть привыкание нервной системы к состоянию болезненности, а само состояние болезненности при этом может ассоциироваться у ребёнка с нормальной жизнью и очевидной неизбежностью, что может создавать все предпосылки к развитию многих ранее в истории не диагностируемых в таком количестве заболеваний, связанных с болезнями чаще всего неизвестной этиологии (например, аутоиммунные заболевания, вегетососудистая дистония, аллергия, психические заболевания, иммунодефициты).

Очевидно, что нервная система вакцинированного на третий день после родов ребёнка, не будет иметь достаточно оформленного и закреплённого в ЦНС образа здоровья как такового и здорового функционирования всего организма. Учитывая прямую зависимость здоровья человека от здоровья его психики и от его взглядов на жизнь, можно полагать, что человек привыкший болеть и быть больным будет по принципу соответствия притягивать в свою жизнь ситуации связанные с болезнями, а не имея представления о состоянии "я здоров", ЦНС не сможет привести человека в состояние отсутствия каких-либо болезней. Болезнь при этом прочно вписывается в картину мира данного человека, сопровождая его от момента рождения до самой смерти.

В процессе исследовательской работы не найдены данные о научных исследованиях отдалённых последствий вакцинации. Однако можно с большой долей уверенности предполагать, что последствия будут иметь место, так как вышеописанные изменения в организме ребёнка происходят в самый ответственный период его жизни, который является фундаментом его будущего здоровья.

5.2.4 Показания для специфической профилактики туберкулёза

Чтобы разобраться с вопросом, каких детей рекомендуется вакцинировать БЦЖ, коротко рассмотрим ещё раз условия развития заболевания:

1. Должно быть массированное и длительное инфицирование ребёнка (сожительство, совместный досуг с больным открытой формой туберкулёза).

2. Ребёнок должен быть генетически чувствителен к туберкулёзу.

. И у него должна быть снижена резистентность организма, ослаблена иммунная система (частые простудные заболевания, тяжёлые, хронические заболевания, сахарный диабет, язва желудка, СПИД, голодание, дефицит белков и витаминов в пище, социально-бытовая неустроенность, нарушенный мукоцилиарный клиренс органов дыхания).

Известно, что система фагоцитоза у детей полностью созревает к 2-3 годам, с этого времени ребёнок не нуждается в специфической защите, так как уже сам может быстро вырабатывать иммунитет в отношении МБТ. В особенности это касается детей, имеющих генетическую устойчивость к туберкулёзу, лёгкие которых филогенетически с рождения сенсибилизированы к МБТ.

К тому же даже в возрасте до 2-3-х лет при попадании микобактерий в организм детей генетически устойчивых к туберкулёзу, также как и в случае с вакцинацией БЦЖ, организм может ускорить созревание фагоцитоза, успешно локализовав микобактерии и не допустить тем самым развития тяжёлых форм туберкулёза.

Но всё же, с целью профилактики заражения МБТ нужно ограничить длительное общение детей до 2-3-х лет с незнакомыми людьми, а также продолжительное посещение мест массового скопления людей. Это относится и к вакцинированным и к не вакцинированным детям. Обе группы детей имеют одинаковый риск заражения МБТ и развития лёгочного туберкулёза.

Каких-либо психологических проблем для ребёнка это не вызовет, так как по заверению психологов до трёх лет дети нуждаются только в обществе родителей и близких родственников и совершенно не нуждаются в активных социальных контактах.

Учитывая, что обычно социальные контакты ребёнка до 2-3-х лет достаточно ограничены, то при условии отсутствия туберкулёза у его родственников и друзей семьи, заражение МБТ и развитие заболевания мало вероятно.

Вместе с тем, МБТ достаточно устойчива во внешней среде и ребёнок рано или поздно всё равно встретится с ней. Однако, случайная встреча здорового генетически устойчивого к туберкулёзу ребёнка с МБТ в отсутствии массированного инфицирования приводит к быстрому подавлению развития микобактерий с формированием специфического иммунитета.

Итак, ребёнок попадает в группу риска по туберкулёзу если:

по линии любого родителя есть кровные родственники, болевшие туберкулёзом;

у семьи плохие жилищные условия (пыль, мало места, повышенная влажность, холод, подвальные помещения...);

родители материально не обеспечены, ребёнок, возможно, не будет получать полноценного питания;

в семье есть больные диабетом, язвой желудка, гепатитом, иммунной недостаточностью, генетическими заболеваниями, связанными с патологией внутренних органов, особенно лёгких (предрасположенность ко многим болезням генетически запрограммирована в генах);

члены семьи часто болеют ОРВИ, особенно, если слабость иммунитета является наследственной особенностью (дети, часто болеющие ОРВИ, входят в группу риска по туберкулёзу);

родители ведут асоциальный образ жизни, больны алкоголизмом, курят, употребляют наркотики;

ребёнок, в первые два года жизни, будет вынужден постоянно посещать места скопления людей, а также выезжать или жить в регионе с высоким уровнем заболеваемости туберкулёзом, где он может длительно контактировать с лицами с открытой формой туберкулёза.

При условии отсутствия противопоказаний такому ребёнку рекомендуется вакцинация от туберкулёза.

Таким образом, необходимость в специфической защите от туберкулёза имеют единицы - это абсолютно здоровые, но генетически предрасположенные к туберкулёзу и (или) имеющие высокий риск постоянного контакта с больными этим заболеванием (родители или родственники ребёнка) дети. По данным ВОЗ такую необходимость имеет один ребёнок из ста.

Соответственно, родителям следует разобраться в вопросе: относится ли их семья и соответственно ребёнок к группе риска по туберкулёзу, и уже исходя из этого, принимать ответственное решение о вакцинации своего ребёнка.

Со стороны педиатрической и противотуберкулёзной служб должны быть обязательно проведены следующие мероприятия:

. Оценка иммунного статуса ребёнка, путём проведения иммунологического обследования.

. Генеалогический и генетический анализ - т.е. составление генетического паспорта ребёнка, устанавливающее наличие или отсутствие у ребёнка врождённой генетической устойчивости к туберкулёзу.

Только на основании этих данных можно определить можно ли и нужно ли вакцинировать конкретного ребёнка.

Заключение

В ходе работы были использованы следующие методы исследования: изучение и анализ научных публикаций и документов, обобщение, интервью, статистический, системный и логический методы анализа.

В результате исследования установлено, что специфическая профилактика туберкулёза - вакцинация БЦЖ - может обеспечивать защиту только от тяжёлых форм внелёгочного туберкулёза (туберкулёзного менингита и диссеминированной формы) и только у детей до 2-3 лет, при этом вакцинация не защищает от заражения микобактериями и от развития лёгочного туберкулёза, и соответственно не влияет на эпидемиологическую ситуацию.

Однако даже эта защита не обладает высокой эффективностью.

В настоящее время видные российские учёные и медики (академик Российской академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор Пальцев М.А. (22), главный фтизиатр РФ академик РАМН М.И. Перельман (23)) высказывают своё сожаление по поводу отсутствия действенной вакцины против туберкулёза и низкой эффективности БЦЖ.

Вместе с тем, при низкой эффективности вакцина БЦЖ остаётся лидером по тяжести осложнений. Что связано с низким качеством вакцин, ошибками при их введении, состоянием здоровья детей, а также с наличием факторов вирулентности, обнаруженных не так давно в составе вакцины БЦЖ.

Последний фактор делает вакцину действительно опасной, особенно для детей с иммунодефицитами, ферментопатиями и генетической склонностью к туберкулёзу.

Наиболее частыми осложнениями после вакцинации БЦЖ являются регионарные лимфадениты, которые выявляются в 20 случаях на 100 тыс. привитых детей.

Наиболее опасными поствакцинальными осложнениями являются: туберкулёз костей (остит), который выявляется в 9,7 случае на 100 тыс. привитых детей, и генерализованная БЦЖ-инфекция, которая фиксируется в одном случае на 1 млн. прививок.

При этом заболеваемость туберкулёзом ребёнка в младенческом возрасте в целом по России составляет 7 на 100 тыс., что составляет около 0,007%, в возрасте 0-14 лет 15 детей на 100 тыс. (0,015% от указанной возрастной группы). По Вологодской области заболеваемость туберкулёзом для детей 0-14 лет в 2008 году составила 6,7 на 100 тыс. (0,0067%).

Туберкулёз является малоконтагиозным заболеванием для развития которого нужно соблюдение ряда условий: ребёнок должен иметь генетическую предрасположенность к заболеванию, сопутствующие тяжёлые патологии, общее снижение иммунитета в период заражения, в условиях длительного массированного заражения. Статистически достоверно установлено, что у лиц, контактирующих с бактериовыделителями по 8 часов ежедневно в течение 6 месяцев, риск заражения составляет лишь 50%. В одинаковой с ними степени рискуют и те, кто находится в контакте с больными постоянно - 24 часа в сутки в течение двух месяцев (8).

Таким образом, для отдельного ребёнка в среднем по России и по Вологодской области в частности описана ситуация низкой вероятности заболевания туберкулёзом при достаточно высоком риске получения осложнений после вакцинации БЦЖ. Вероятность заболевания туберкулёзом снижается, если ребёнок не состоит на учёте в группе "контакта".

Более того, вероятность заболевания снижается ещё сильнее, если ребёнок проживает в регионе с относительно благоприятной эпидемиологической обстановкой по туберкулёзу, если среди его кровных родственников не было больных этим заболеванием, а также, если ребёнок родился в благополучной с экономической и социальной точки зрения семье.

Кроме очевидных для клиницистов осложнений вакцинации БЦЖ учёными установлены скрытые патогенные влияния БЦЖ на организм вакцинируемого, в первую очередь это касается системы иммунитета.

Установлено, что в результате вакцинации БЦЖ развивается вторичный иммунодефицит, характеризующийся снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов, снижением их функциональной активности, угнетением выработки интерферона и интерфероновой гипореактивностью, угнетением функции NK-клеток, изменениями в системе неспецифической реактивности - угнетением активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов.

Вклад перечисленных механизмов в повышение инфекционной заболеваемости детей очевиден - это и респираторные вирусные инфекции, и гнойничковые и гнойно-септические заболевания, кишечные и грибковые инфекции.

В свою очередь, данные инфекционные болезни непосредственно влияют на развитие всех органов и систем ребёнка, особенно в период младенчества.

Также получены данные о влиянии вакцинации на развитие аутоиммунных заболеваний, что связано с нефизиологическим путём введения вакцины, с наличием в составе вакцины БЦЖ перекрёстно-реагирующих антигенов с тканями организма, а также с мутацией в иммунокомпетентных клетках, приводящей к утрате аутотолерантности.

Данные, полученные на испытуемых-добровольцах, вакцинированных БЦЖ, свидетельствуют об увеличении числа лимфоцитов с цитогенетическими аномалиями уже через двое суток после иммунизации. Исследования проведены на взрослых людях и на детях. Доказано, что БЦЖ способна вызвать изменения в хромосомном аппарате лейкоцитов.

Всё перечисленное предрасполагает детей к развитию иммунокомплексных, аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов.

Вакцинация БЦЖ также влияет на морфологию иммунных органов. Установлено, что тканевые изменения в коже и региональных подмышечных лимфатических узлах, возникающие после внутрикожного введения вакцины БЦЖ, напоминают гистоморфологическую картину продуктивно-клеточного специфического воспаления, наблюдаемую при очаговых, ограниченных инфильтративных формах туберкулеза, а также у больных туберкулёзом внутригрудных и периферических лимфоузлов.

Так как вышеописанные изменения в организме ребёнка происходят в самый ответственный период его жизни (период младенчества), можно с уверенностью утверждать, что вакцинация БЦЖ имеет не только краткосрочные, но и отдалённые патологические последствия.

Последние десять лет, несмотря на достаточно стабильное экономическое состояние страны и успехи медицины болезненность детей (0-14 лет) выросла в Вологодской области с 1999 года на 53% и составила за 2009 год 315 тыс. болезней на 100 тыс. детей, когда в 1999 году этот показатель был 206 тыс. болезней. Статистически по три болезни приходится на каждого ребёнка (15).

Инфекционные заболевания только органов дыхания составляют 56% от всей болезненности - 175 тыс. болезней на 100 тыс. детей.

Рост болезненности на 53% это очевидный показатель возрастающей иммунной недостаточности детей.

Необоснованная антигенная нагрузка иммунной системы детей раннего возраста является, по мнению ряда авторитетных учёных, одним из факторов снижения резистентности детей к инфекционным заболеваниям, развития аллергий, аутоиммунных и нервных расстройств.

Поэтому в настоящее время нужно первоочередное внимание обратить не на массированную иммунизацию вакцинами практически исчезнувших болезней, либо болезней с малой вероятностью возникновения, а на укрепление естественного иммунитета детей, что является профилактикой не только широко распространённых заболеваний, но и тех от которых детей вакцинируют.

Необходимость в специфической защите от туберкулёза имеют единицы - это абсолютно здоровые дети, но генетически предрасположенные к туберкулёзу и имеющие высокий риск постоянного контакта с больными этим заболеванием (родители или родственники ребёнка). По данным ВОЗ в специфической профилактике от туберкулёза нуждается примерно один ребёнок из ста. Поэтому, учитывая нередкие тяжёлые поствакцинальные осложнения, а также наличие научных данных об однозначно негативном влиянии вакцины БЦЖ на организм ребёнка, вакцинопрофилактика туберкулёза должна быть индивидуальна и осуществляться строго по показаниям. Эффективная вакцинопрофилактика при этом зависит не только от качества препарата, но и от качества организма.

Поэтому, непосредственно перед вакцинацией должна быть осуществлена обязательная оценка здоровья и иммунного статуса ребёнка, а также проведены генетические исследования. Это позволяет грамотно ответить на вопросы: можно ли и нужно ли вводить вакцину каждому конкретному ребёнку.

На основании этих исследований педиатрическая служба может рекомендовать родителям провести вакцинацию их ребёнка.

В процессе принятия решения о вакцинации, родители, учитывая данные генетического и иммунологического исследования определяют, относится ли их семья и их ребёнок к группе риска по туберкулёзу. Критерии, исходя из которых, принимается данное решение, следующие:

. Наличие у ребёнка кровных родственников, болевших туберкулёзом;

. Благоприятность жилищных условий;

. Материальная обеспеченность семьи и возможность обеспечения полноценного питания ребёнка;

. Наличие в семье кровных родственников больных диабетом, язвой желудка, гепатитом, иммунной недостаточностью, генетическими заболеваниями, связанными с патологией внутренних органов, особенно лёгких;

. Частота заболевания членов семьи ОРВИ;

. Образ жизни родителей, наличие вредных привычек, таких как алкоголизм, курение, наркомания.

. Наличие в контакте семьи лиц ведущих асоциальный образ жизни, болеющих или болевших туберкулёзом.

. Будет ли ребёнок вынужден в первые два года жизни часто посещать места скопления людей, либо проживать в регионе с высоким уровнем заболеваемости, где может длительно контактировать с лицами больными туберкулёзом.

Также для принятия решения о вакцинации родители должны быть обеспечены полной и достаточной информацией об эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, о факторах влияющих на заболеваемость, о специфике этого заболевания, о специфике иммунитета, формируемого вакциной, тяжести и риске поствакцинальных осложнений, об общем влиянии вакцины на организм ребёнка, а также об эффективности вакцинации.

Только с учётом всех изложенных позиций можно говорить о действительно осознанном, грамотном и взвешенном подходе к решению вопроса о вакцинации ребёнка, в полной мере учитывающем принцип "не навреди".

Литература

1. Статья: "Туберкулез - убийца бедных и не только их" <http://ostrov.socspb.ru/articles/tuberculosis/tuberculosis109.phtml>

. Статья в журн. "Педиатрия", 1984, №7 Статья в журн. "Педиатрия", 1996, №6 Врач-фтизиатр высшей квалификационной категории, к.м.н. В. П. Сухановский.

. М.И. Перельман. Консультант врача. Фтизиатрия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

. А.Н. Чистович Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. - М.: Медицина, 1973. - С. 18-20.

. Современные подходы к вакцинации против туберкулеза В.А. Аксенова НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова Минздрава РФ 2002 год.

.

. Н.В. Прозоркина, Л.А. Рубашкина, Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии Ростов-на-Дону: Феникс, 2012.

. Романова Е.А. Туберкулёз. Диагностика, методы лечения и профилактика / Е.А. Романова. - М.: АСТ; Владимир: ВКТ, 2008.

. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

. Справка: "Туберкулёз в России". РИА Новости (24 марта 2010).<http://www.rian.ru/spravka/20100324/215923278.html>

. Справка: "В России более 37 тысяч человек ежегодно умирает от туберкулеза". РИА Новости (22.03.2006)

<http://rian.ru/society/20060322/44669650.html>

. "Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2008 году" Справка подготовлена Федеральным Центром мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ФГУ "ЦНИИОИЗ" <http://www.tbpolicy.ru/topics/?id=27>

. Митинская Л.А. Противотуберкулезная ревакцинация БЦЖ, М. 1975.

. Марцифина О. "Прививка БЦЖ"

<http://www.u-mama.ru/read/article.php?id=1309>

. "Основные показатели деятельности учреждений здравоохранения Вологодской области за 2009 год" Департамент здравоохранения Вологодской области. Официальный сайт. <http://www.volmed.org.ru>

. Медицинский вестник <http://www.linmed.ru/readarticle.php?article\_id=62>

. В.М. Варицева "Факторы риска СПИДа - последствия "величайшего медицинского открытия"

## http://www.magichild.ru/vaccine/privivki/privivki\_z6.html

## 18. Прививки: мифы и реальность: Основы вакцинологии / Г.П. Червонская. - М.: Б.и., 2002. - 415 с.

## 19. "Защита беззащитных. Особенности иммунитета новорожденных"/Нароган М., педиатр, к.м.н., Научный центр здоровья детей РАМН. http://www.ourbaby.ru/articles/article.aspx?id=1514

## . Обилие поствакцинальных осложнений как причина детской инвалидности / Червонская Г.П. - Москва: Гомеопатическая медицина, 2007.

## . В.В. Городилова профессор, онкоиммунолог "Вакцинация детей - путь к онкозаболеваниям", Журнал "Антирак" http://www.antirak-center.ru/index.php?catid=36&page=218

## . Туберкулёз сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. - М.: Изд-во "БИНОМ", 2003. - 352 с.

## . Фармацевтический вестник, 2003 г. №11

## . Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика-2009 : справочник / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.М. Федоров . - 9-е изд., доп . - М., 2009 . - 174 с.

## . Земскова З.С., Дорожкова И.Н. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. - М.: Медицина, 2010. - 224 с.

## . Норейко Б.В. Иммунологические аспекты фтизиатрии. - Севастополь: Вебер, 2003. - 231 с.

## . Лебедева З.А. О патогенезе туберкулеза как общем заболевании организма // Проблемы туберкулеза. - 1952. - №6.

## . Норейко Б.В. статья "О последствии вакцинации БЦЖ новорождённых" газета "Новости медицины и фармации", Донецк, №12 (140) 2003г

## . И.П. Журило, В.Н. Грона, В.К. Литовка, К.В. Латышов, П.А. Лепихов, А.Ю. Гунькин, Кафедра детской хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, областная детская клиническая больница г. Донецка / Вопросы детской хирургии, интенсивной терапии и реанимации в практике педиатра Журнал "Здоровье ребенка" / 3(12) 2008

## . Норейко Б.В. К вопросу о классификации туберкулеза // Укр. пульмон. журн. - 1998. - №1. - С. 14-16.

## . Норейко Б.В., Шумляева Т.М., Кириллова Т.В. Первичный туберкулезныйnn комплекс // Здоровье ребенка. - 2012. - №3. - С. 83-85.

## . Поствакцинальные изменения подмышечных лимфатических узлов у подростков в отдаленные сроки после первичной вакцинации БЦЖ Норейко Б.В., Шумляева Т.М., Грейлих Д.А., Гришун Ю.А., Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Областная клиническая туберкулезная больница, г. Донецк Журнал "Здоровье ребенка" 5 (26) 2010

## . Поствакцинальные осложнения: патогенез, профилактика, лечение: Материалы Всесоюзной научно-практической конференции. Ленинград, 19-21 ноября 1991 г.

## . Ильинских Н.Н., Бочаров Е.Ф., Ильинских И.Н. Инфекционный мутагенез. Новосибирск: Наука, 1984.

## . Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 2012,

## . Семенов Б.Ф., Варгин В.В. Иммуномодуляция при вирусных инфекциях и вакцинации // Итоги науки и техники. ВИНИТИ. Серия "ВИРУСОЛОГИЯ". М., 1989, т. 17, с. 38.

## . Краскина Н.А. а) В сб.: Критерии оценки иммунологической эффективности и безопасности бактерийных вакцин. М., 1976; б) Клеточные и молекулярные механизмы противоинфекционного иммунитета. М., 1983; в) Новые подходы к оценке безвредности вакцинных препаратов: VI съезд ВОЭМП, 1991, Нижний Новгород.

## . Л.Г. Кузьменко, Н.А. Тюрин, Д.Ю. Овсянников "Патология вакцинального процесса у детей" Вестник Воссийского университета дружбы народов Серия "Медицина", 2009, №2 с. 40-60.

## . Шабалов Н.П. Иммунизация и лейкоз у детей. // Вопросы гематологии в педиатрии. Сб.4. - Л., ЛПМИ, 2009.

## . Ильинских И.Н., Новицкий В.Б., Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Ткаченко С.Б. "Инфекционная кариопатология" Томск: изд. Томского университета, 2005.

## . Календарь прививок - ошибка медицины ХХ века: основы вакцинологии / Г.П. Червонская. - Москва: Волшеб. ребенок, 2012.

## 42. Bailey GVJ, Narain R, Mayurnath S, Vallisliayee SRS, GuldJ. Tuberculosis prevention trial, Madras Inj J Med Res 72 (suppl) Jul 1980:1-74