

## **Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Изучена эффективность химиопрофилактики туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции. Высокая частота нарастания туберкулиновой чувствительности, стойкая гиперергическая туберкулиновая реакция после курса химиопрофилактики у детей из очагов лекарственно-устойчивого туберкулеза, неблагоприятное течение заболевания у детей из этой категории очагов позволяют сделать вывод о низкой эффективности ее стандартных режимов. В современных условиях целесообразно использование альтернативных схем из двух противотуберкулезных препаратов (воздействие на микроорганизм) и, что не менее важно, воздействие на центральное звено противотуберкулезного иммунитета макроорганизма – координацию взаимодействия между макрофагами и Т-лимфоцитами, киллерную активность фагоцитов.

**Ключевые слова:** химиопрофилактика туберкулеза у детей, стандартная и альтернативная схемы, очаг мультирезистентного туберкулеза.

В Республике Беларусь на фоне благоприятных показателей по детскому туберкулезу сохраняется высокий уровень заболеваемости детей в семейных очагах туберкулезной инфекции, в 30-50 раз превышающий заболеваемость остального детского населения. Тенденция к росту его в последние годы (от 129,8 на 100 000 детского населения в 2001г. до 224,7 – в 2005г.) свидетельствует о снижении эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детей в очагах туберкулеза и делает очевидной актуальность поиска новых методов профилактики заболевания. Аналогичная ситуация в соседних странах. В России заболеваемость туберкулезом детей в очагах составляет 500-600 на 100 000 детского населения, представляя одну из самых острых проблем фтизиопедиатрии [1, 2, 3]. Существуют различия в подходах к срокам (3-9 месяцев), количеству препаратов, используемых для химиопрофилактики туберкулеза в разных странах Европы и США [4, 5, 6]. В современных условиях необходимо более глубокое изучение проблемы, обоснование дифференцированного подхода к проведению противотуберкулезных мероприятий с выделением группы детей, имеющих наибольший риск развития тяжелых, лекарственно-устойчивых форм заболевания.

### **Материал и методы**

Основным критерием эффективности химиопрофилактики туберкулеза является динамика туберкулиновых реакций, анализ которой проведен у 143 детей из очагов туберкулеза с сохраненной чувствительностью возбудителя и 53 – при наличии лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) на фоне стандартной схемы химиопрофилактики (ХП) изониазидом. Оценена туберкулиновая чувствительность у 33 детей из очагов на фоне альтернативной схемы ХП из 2-х противотуберкулезных препаратов. Проведено сравнение спектра лекарственной чувствительности возбудителя у 116 больных детей из «контакта» и взрослых, явившихся источником инфекции. Определены показатели интерферонового статуса у 38 детей из очагов и здорового окружения.

## Результаты и обсуждение

После курса ХП снижение туберкулиновой чувствительности установлено у 40,6% детей из очага без лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя и только у 17,0% детей из очага резистентного туберкулеза ( $\chi^2=9,6$ ;  $p<0,01$ ). Случаи нарастания туберкулиновой чувствительности после ХП в лекарственно-резистентных очагах составили 24,5% против 7,6% в очагах без ЛУ МБТ ( $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,01$ ). Удельный вес гиперергических туберкулиновых реакций достоверно снизился только у детей из очагов без ЛУ МБТ (с 4,9% до 0,7%,  $\chi^2=4,6$ ;  $p<0,05$ ). Высокая частота «виража» (13,2%), нарастания туберкулиновой чувствительности, стойкая гиперергическая реакция после ХП свидетельствуют о низкой эффективности ее стандартных режимов у детей из очага лекарственно-устойчивого туберкулеза. Применение альтернативной схемы из 2-х противотуберкулезных препаратов с учетом спектра лекарственной чувствительности возбудителя привело к достоверному снижению туберкулиновой чувствительности у 32 (93,9%) детей из очага мультирезистентного туберкулеза.

Проведен сравнительный анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ у 116 больных детей из «контакта» и взрослых, явившихся источником инфекции. Дети из очага бактериовыделения лекарственно-чувствительных МБТ выделяли МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью. У 4 (19,1%) детей из очагов резистентного туберкулеза развился туберкулез без бактериовыделения, остальные 17 (80,9%) выделяли резистентную МБТ, причем спектр лекарственной устойчивости МБТ у источника и заболевшего ребенка совпадал полностью (у 47,1%) или частично (у 52,9%). Клинико-лабораторные характеристики туберкулеза у детей из наиболее неблагоприятных очагов: в асоциальной семье, с наличием ЛУ возбудителя и очагов, где больной умер от туберкулеза, свидетельствуют, что проведение стандартной химиопрофилактики не повлияло на заболеваемость и клиническое течение туберкулеза. Более того, среди больных туберкулезом детей, получавших ХП изониазидом, чаще регистрировались случаи ЛУ туберкулеза (у 6 из 10 бактериовыделителей), чем у не получавших (у 7 из 23), и отсутствовал эффект от терапии. У всех больных ЛУ туберкулезом детей, получивших курс ХП изониазидом до заболевания, констатирована устойчивость возбудителя к изониазиду.

### Таблица

Концентрация гамма-интерферона (пг/мл) в бронхоальвеолярном смыве и супернатантах интактных и индуцированных митогеном ФГА и антигеном туберкулином культур лимфоцитов детей из контакта (ТК) и здорового окружения (ЗО)

Группы детей	$\gamma$ -ИФН в бронхоальвеолярном смыве	спонтанная продукция $\gamma$ -ИФН	митогенспецифическая продукция $\gamma$ -ИФН	антигенспецифическая продукция $\gamma$ -ИФН
ЗО, n=16	28,7±4,0	52,3±9,6	719,8±97,7	39,6±12,7
ТК, n=22	25,5±4,9	17,5±4,1*	302,8±47,7***	12,9±2,9*
Доноры, n=15	.	11,2±5,2	1454,5±146,5	19,8±3,1

Примечание. \*- $p < 0,05$ ; \*\*\*- $p < 0,001$  – достоверность различий между показателями детей из очага и здорового окружения;

Главным медиатором резистентности к туберкулезу, повышающим киллерную активность макрофагов, является гамма-интерферон ( $\gamma$ -ИФН). Для детей, постоянно контактировавших с источником туберкулезной инфекции, характерен иммунный дисбаланс, в т. ч. супрессия всех видов продукции данного цитокина (табл.), что свидетельствует о неполноценности клеточного гамма-интерферонзависимого иммунного ответа. Спонтанная продукция  $\gamma$ -ИФН в супернатантах культур лимфоцитов детей из «контакта» составила 17,5±4,1 пг/мл, что в 3 раза ниже показателей детей из здорового окружения ( $p < 0,05$ ). Та же тенденция сохранялась в ответ на фитогемагглютинин (302,8±47,7 пг/мл и 719,8±97,7 пг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ) и на специфический антиген туберкулин (12,9±2,9 пг/мл у детей из «контакта» и 39,6±12,7 пг/мл в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Поэтому с целью повышения эффективности превентивной терапии туберкулеза целесообразно использование иммуномодулирующих препаратов, обладающих интерферониндуцирующей активностью.

#### Выводы

1. Проведение традиционной химиопрофилактики туберкулеза мало эффективно у детей из очага лекарственно-устойчивого туберкулеза, в асоциальной семье и очага, где больной умер от туберкулеза, что является основанием для пересмотра режимов и сроков профилактического применения химиопрепаратов. Учитывая высокую опасность развития тяжелых, в том числе генерализованных, форм туберкулеза у детей из таких очагов, сроки его проведения должны составлять от 2 до 6 месяцев.

2. Превентивная терапия двумя противотуберкулезными препаратами с учетом чувствительности МБТ у источника инфекции достоверно снизила туберкулиновую чувствительность у 93,9% детей из очага лекарственно-резистентного туберкулеза.

3. В условиях широкой распространенности лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза перспективным направлением является применение наряду с туберкулостатическими препаратами, обладающих иммуномодулирующей, в первую очередь интерферониндуцирующей, активностью.

### **Литература**

1. Аксенова К.И. Химиопрофилактика в очагах туберкулезной инфекции // Материалы юбил. сессии: 80-летие ЦНИИ туберкулеза РАМН. – М., 2001. – С.95 – 96.

2. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей // Пробл. туберкулеза. – 2003. – №1. – С.19 – 25.

3. Новикова Н.М., Силайкина С.Т. Современные аспекты туберкулезной инфекции у детей в Западной Сибири // Пробл. туберкулеза. – 2003.-№2. – С.17 – 19.

4. Jordan T.J., Levit E.M. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis: decision analysis considering ethnicity and gender. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 144, №6. – P. 1357-1363.

5. Raviglione M.C. The global epidemiology of tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol.5, №11, Suppl.1. – P.7-8.

6. Robert L. Cowie, Haley Bent. Treatment of latent tuberculosis infection: completion rates and adverse effects // 13th Annual Congress, Vienna: Eur. Respir. J. – 2003. – Vol.22, Suppl.45. – 526s.