

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.Ф. Лугинова

**МЕТОДИКА ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ
ШТАММАМИ МИКОБАКТЕРИЙ
ТУБЕРКУЛЕЗА И С ПРОЯВЛЕНИЯМИ
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

Цель исследования. Разработать оптимизированную методику предупреждения развития локального туберкулеза у детей при инфицировании лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.

Материалы и методы. Объектом исследования явились статистические отчетные данные Республиканского противотуберкулезного диспансера за 2002-2004 гг. и дети в возрасте от 2 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы: 1-я (основная) – 80 детей получали ХП (превентивное лечение) в усиленном режиме. Они, в свою очередь, были разделены на 2 подгруппы: 1-я А – 40 детей из контактов с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, 1-я Б – 40 детей из контактов с больными, выделяющими МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью; 2-я (контрольная) – 40 детей, которые получали химиопрофилактику по стандартной методике.

Результаты. Определены частота инфицирования детей ЛУ штаммами МБТ и степень риска развития туберкулеза у данной категории детей. Впервые выявлены клиничко-лабораторные проявления и особенности реакции иммунной системы у детей при инфицировании ЛУ штаммами МБТ. Получены новые сведения об однотипности нарушений иммунологической реактивности у детей, инфицированных ЛУ штаммами МБТ и больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. Обосновано применение превентивного лечения в усиленном режиме в комплексе с иммунокорректором ликопид для предупреждения заболевания. Разработана схема дифференциальной диагностики инфицированности лекарственно-устойчивыми и чувствительными штаммами МБТ. Определена симптоматика иммунобиологических нарушений у детей при инфицировании ЛУ штаммами МБТ. Разработана методика их коррекции.

Заключение. Методика превентивного лечения оказалась более эффективной по сравнению со стандартной схемой химиопрофилактики, о чем свидетельствовали снижение туберкулиновой чувствительности по всем параметрам, существенная прибавка годового прироста весо-ростового показателя, снижение частоты острых респираторных инфекций, нормализация показателей иммунного статуса и отсутствие заболеваемости туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, дети, инфицирование, иммунитет, лекарственно-устойчивые (ЛУ) микобактерии туберкулеза (МБТ), химиопрофилактика (ХП), иммунокоррекция.

Purpose. To develop the optimized technique of the prevention of development of local tuberculosis in children infected with drug-resistant strains of tuberculosis mycobacteria (TMB).

Materials and methods. Object of research were statistical accounting data for 2002-2004 of the Republican antitubercular clinic, children at the age of 2 to 14 years who were divided into 2 groups: 1-st (basic): 80 children, received ХП (preventive treatment) in the strengthened condition. They were divided into 2 subgroups: 1-st A - 40 children from contacts with patients allocating DR strains of TMB. 1-st B - 40 children from contacts with patients allocating TMB with medicinal sensitivity, 2-nd (control): 40 children who received chemoprophylaxis by a standard technique.

Results. The frequency of children's infecting with DR strains of TMB and degree of risk of development of tuberculosis in the given category of children were determined. For the first time clinic laboratory displays and features of reaction of the immune system of children infected with DR strains of TMB were revealed. New data on uniformity of infringements of immunologic reactance in children, infected with DR strains of TMB and children suffering from drug-resistant tuberculosis was obtained. Application of preventive treatment in the strengthened condition in a complex with immunocorrector lycopid for the prevention of disease was proved. The scheme of differential diagnostics of infecting with drug-resistant and sensitive strains of TMB was developed. The symptomatology of immunobiologic infringements in children infected with DR strains of TMB was determined. The technique of its correction was developed.

Conclusion. The technique of preventive treatment appeared more effective in comparison with the standard scheme of chemoprophylaxis and as the result of it can be the decrease of tuberculosis sensitivity of all parameters, the essential increase of an annual gain of weight and body height parameters, the decrease in frequency of sharp respiratory infections, the normalization of parameters of the immune status and absence of tuberculosis morbidity.

Key words: tuberculosis, children, infecting, immunity, drug-resistant (DR), tuberculosis mycobacteria (TMB), chemoprophylaxis (CP), immunocorrection

Введение. В последние годы одной из ведущих проблем во фтизиат-

ЛУГИНОВА Евдокия Федоровна – к.м.н., с.н.с. НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), гл. внештатный фтизиопедиатр МЗ РС(Я).

рии становится рост числа больных с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [3, 5, 8, 10]. В настоящее время эффективность лечения таких больных намного ниже, а экономические затраты при

этом многократно превышают таковые по сравнению с лечением больных, выделяющих чувствительные штаммы МБТ [2, 6, 8]. Исследователи указывают на то, что чем больше численность больных с ЛУ МБТ, тем выше риск рас-

пространения инфекции среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания с первичной ЛУ МБТ [8, 12].

В условиях эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу среди взрослого населения число детей, впервые инфицированных МБТ, за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза [1]. По данным ряда авторов, у 5-10% инфицированных детей в течение первых двух лет со времени инфицирования имеется высокий риск развития активного туберкулеза [7]. Установлено, что дети и подростки, находящиеся в контакте с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, заболевают туберкулезом в 3-4 раза чаще, чем пациенты из очагов, в которых чувствительность МБТ у источника инфекции к противотуберкулезным препаратам (ПТП) была сохранена [9].

Между тем один из основных методов предупреждения туберкулеза – химиопрофилактика (ХП) – в последние годы не претерпел существенных изменений. В Приказе МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. указано, что режим и методика химиопрофилактики тубинфицированным детям определяются индивидуально с учетом факторов риска. При этом в приказе четко не определены факторы риска, методика и длительность превентивного лечения с учетом произошедших эпидемиологических изменений.

Известно много причин, приводящих к развитию локального туберкулеза у детей, одной из которых является ослабление общей сопротивляемости организма под влиянием специфических и неспецифических факторов. Об этом свидетельствует тот факт, что свыше 80% впервые заболевших туберкулезом детей имеют различную сопутствующую патологию, в том числе 1/3 из них относится к категории часто болеющих [1].

Состояние общей сопротивляемости организма во многом определяется иммунным статусом, а исход туберкулезного процесса в значительной мере зависит от состояния механизмов системной и местной иммунной защиты [4]. Исследователи считают, что определение характера изменений функционирования иммунитета необходимо для разработки адекватных методов коррекции этих нарушений [11].

Тем не менее в доступной литературе нет сведений об уровне инфицированности детей ЛУ штаммами МБТ,

отсутствуют работы, посвященные изучению защитных сил организма детей и его адаптационных возможностей при указанном инфицировании. Объективное подтверждение соматических нарушений, клинико-лабораторных проявлений и особенностей состояния иммунной системы у детей при инфицировании данными штаммами МБТ позволяют решать вопросы дифференциальной диагностики. Отсутствие эффективности ХП, проведенной по стандартной схеме у детей из числа контактов с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, также требует ее совершенствования. В настоящее время, когда повсеместно наблюдается рост численности больных, выделяющих такие штаммы возбудителя, решение данного вопроса приобретает особую актуальность и требует поиска эффективных методов профилактики заболевания для данной категории детей, что и послужило основной целью проведения данной работы.

Материалы и методы. Проведен анализ показателя инфицированности МБТ среди детского населения Республики Саха (Якутия) за 2002-2004 гг. по данным годовых отчетов Республиканского противотуберкулезного диспансера. Дополнительно собрана информация из 20 районов и г. Якутска об инфицированных МБТ детях, имевших контакт с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ. Проведено наблюдение за 120 инфицированными МБТ детьми в возрасте от 2 до 14 лет, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 80 детей, получавших превентивное лечение в усиленном режиме в сочетании с иммунокорректором ликолипид, в том числе в 1-ю А подгруппу включены 40 детей из числа контактов с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, в 1-ю Б – 40 детей из контактов с больными, выделяющими МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 40 детей, получавших ХП по общепринятой схеме.

Результаты и обсуждение. В Республике Саха (Якутия) в 2002-2004 гг. массовой туберкулиновой диагностикой в среднем было охвачено 96% детского населения, из них 14% детей оказались инфицированными. Впервые инфицированные дети (вираж туберкулиновых проб) в 2002-2004 гг. в среднем составляли 1,3% от всего детского населения, данный показатель в последние годы имеет тенденцию роста.

Среди всего детского населения республики тубинфицированные дети, состоящие на диспансерном учете (VI-я группа), ежегодно составляют в среднем 2,6%. В 2002-2004 гг. в данной группе учета в среднем ежегодно наблюдалось более 6 тыс. детей, из них заболели туберкулезом 0,3%, что составило 17,3% от числа всех впервые выявленных больных туберкулезом детей.

В 2002-2004 гг. численность инфицированных детей, имевших контакт с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, составила 352 чел. Частота инфицирования ЛУ штаммами МБТ в очагах туберкулезной инфекции в 2002-2004 гг. в среднем составила 19,8%. В течение первых 2 лет наблюдения в противотуберкулезном диспансере впервые заболело туберкулезом 12% инфицированных детей, имевших контакт с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ. Этот показатель заболеваемости значительно превышал среднереспубликанский. В очагах с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, которой принято считать, по определению ВОЗ, ЛУ МБТ на рифампицин и изониазид, заболеваемость детей составила в 2003 г. 602,0 на 100 тыс., в 2004 г. – 854,7, что выше более чем в 10 раз среднереспубликанского показателя.

Все дети были инфицированы МБТ и имели контакт с больными туберкулезом-бактериовыделителями. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее изучение анамнестических данных, характера контакта, лекарственной чувствительности МБТ источника заражения, оценку динамики и характера туберкулиновой чувствительности, весо-ростового прироста, частоты острых вирусных инфекций и обострений хронических очагов инфекции. Подробно изучалась медицинская документация, представленная педиатрическими и фтизиатрическими участками.

Существенной разницы в возрастно-половой и этнической принадлежности в группах наблюдения не отмечено. Установлено, что в основном дети инфицировались МБТ внутри семьи (88,3%). Среди источников заражения детей преобладали родители (36,7%).

Анализ характера лекарственной чувствительности МБТ у источников заражения детей показал, что у 47 (39,1%) из них отмечено сохранение чувствительности МБТ ко всем специфическим препаратам. ЛУ МБТ к ПТП

наблюдалась в целом у 73 (60,9%) источников заражения детей. При этом у 14 (19,2%) из них была монорезистентность, у 38 (52%) – полирезистентность, у 21 (28,8%) – МЛУ МБТ. ЛУ МБТ наблюдалась почти ко всем ПТП, которыми в настоящее время детям проводится ХП (изониазид, этамбутол, рифампицин).

Установлены средние сроки нарастания у детей туберкулиновой чувствительности (на 6 мм и более) со времени выявления контакта с больным туберкулезом. В 1-й А группе наблюдения они составили $24,7 \pm 5,0$ мес., в 1-й Б – $26,4 \pm 3,9$, во 2-й – $36,6 \pm 5,5$ мес. ($p > 0,05$).

Учитывая, что от качества вакцинации и ревакцинации БЦЖ зависит степень защиты от туберкулезной инфекции, мы оценивали охват вакцинацией и ревакцинацией против туберкулеза и эффективность иммунизации у наблюдаемых пациентов по формированию поствакцинального знака. Существенных различий в частоте формирования поствакцинального рубчика в сравниваемых группах не выявлено. Отмечены различия среднего размера поствакцинального рубчика в группах наблюдения. В 1-й А группе он составил $3,5 \pm 0,3$ мм, в 1-й Б и во 2-й – соответственно $4,2 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,8$ мм ($p > 0,05$).

Для уточнения эффективности проведенных ранее курсов ХП по стандартной методике мы анализировали данные медицинских документов. Стало известно, что из 120 детей ХП получал 101 (84,2%), не получали 19 (15,8%) детей. В целях ХП детям в основном назначался один из препаратов ГИНК (фтивазид или изониазид). Так, фтивазид получали 63 (62,4%) ребенка, изониазид – 38 (37,6%). В то же время известно, что монотерапия является одной из причин развития ЛУ у МБТ.

Установлено, что у подавляющего большинства наблюдаемых детей туберкулиновая чувствительность была умеренной (89,2%). Средний размер папулы на пробу Манту с 2 ТЕ в 1-й А группе составил $11,3 \pm 0,7$ мм, в 1-й Б – $13,1 \pm 0,8$, во 2-й – $10,7 \pm 1,5$ мм ($p > 0,05$). Изучение динамики туберкулиновой чувствительности у детей показало, что у 13 (10,8%) детей, несмотря на ранее проведенные курсы ХП, туберкулиновая чувствительность сохранялась гиперергической. В 1-й А группе таких детей было 6 (15%), в 1-й Б – 5 (12,5%), во 2-й – 2 (5%). Рост туберкулиновой чувствительности несмотря на ранее проведенные курсы ХП отмечен в 1-й А группе у 25 (62,5%),

в 1-й Б – у 28 (70%), во 2-й – у 25 (62,5%) детей. Средние сроки нарастания туберкулиновой чувствительности в 1-й А группе составили $2,3 \pm 0,4$ года, в 1-й Б – $1,8 \pm 0,2$, во 2-й – $3,0 \pm 0,5$ лет ($p > 0,05$). Кроме того установлено, что 80% пациентов имели адекватный тип реакции на туберкулин (80%) и лишь 20% – неадекватный. Частота распределения больных с неадекватными типами реакций на туберкулин была следующей: в 1-й А группе они составили 25% (12), в 1-й Б – 5% (2), во 2-й – 30% (10). У 12 детей из 1-й А группы наблюдения, имевших неадекватные типы реакций на туберкулин, в 7 (58,3%) случаях отмечен уравнивательный, в 5 (41,6%) – парадоксальный, в 1-й Б группе в 2 (100%) случаях – уравнивательный, во 2-й группе у 8 (80%) – уравнивательный, у 2 (20%) – парадоксальный типы реакций.

Анализ сопутствующей патологии показал, что 50% в 1-й А группе составила часто болеющая категория детей, что в 2 раза больше, чем в других группах наблюдения. Наиболее часто жалобы предъявляли дети в 1-й А (27,5%) и 2-й группах (25%). У них также наиболее часто наблюдались симптомы интоксикации, соответственно 30 и 25%. Тем не менее выраженных симптомов интоксикации в группах наблюдения не отмечено. В подавляющем большинстве случаев жалобы и симптомы интоксикации были обусловлены сопутствующими заболеваниями.

Из табл. 1 следует, что у детей из 1-й А группы по сравнению с детьми из 1-й Б отмечается более выраженное снижение как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, хотя разница была не достоверной. Но по сравнению со здоровыми детьми у детей из контактов с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, отмечено достоверное снижение в 1,5 раза уровня CD3, CD16, CD20 и соотношения CD4/CD8.

С учетом вышеизложенного нарастание или стойкое сохранение монотонного характера туберкулиновой

чувствительности в течение 2 и более лет, наличие неадекватных реакций на туберкулин (уравнивательный тип), наличие в анамнезе патологии верхних дыхательных путей и частых респираторных заболеваний (более 4 раз в год) у инфицированных детей, снижение показателей CD3, CD16, CD20, соотношения CD4/CD8 в 1,5 раза и наличие умеренных симптомов интоксикации можно считать признаками вероятного инфицирования ЛУ штаммами МБТ.

В целях повышения эффективности лечения нами предложено проведение детям с вышеуказанными изменениями превентивного лечения в усиленном режиме в комплексе с иммунокорректором ликолипид. Такое лечение было назначено 15 детям из 1-й А и 15 детям из 1-й Б групп наблюдения. Группу контроля составили 40 детей из 2-й группы, которые получали ПТП по общепринятой схеме, т.е. один из препаратов ГИНК в течение 3 мес. в профилактических дозировках.

В основной группе дети получали комбинацию из 2 ПТП в лечебных дозировках с учетом их переносимости. В лечении использовали комбинации изониазида с пиразинамидом, изониазида с этамбутолом или рифампицином. Изониазид давали по 12 мг/кг, пиразинамид – по 25, этамбутол – по 25, рифампицин – по 10 мг/кг массы тела. Ликолипид назначался только тем детям, у которых были сдвиги в показателях иммунного статуса, и детям, которые отнесены к категории часто болеющих. Препарат применялся по 1 мг в сутки один раз в день в течение 10 дней.

Для выявления частоты и характера побочных реакций на ПТП проводился ежемесячный контроль показателей общего анализа крови и мочи, функций печени, почек. Применение 2 ПТП в лечебных дозировках тубинфицированным детям не вызвало появления существенных изменений в показателях функционального состояния пече-

Таблица 1

Состояние иммунного статуса детей в группах наблюдения до лечения

Показатель	1-я А группа (n=15), % М $\pm$ м	1-я Б группа (n=15), % М $\pm$ м	Показатели здоровых детей, % М $\pm$ м (n=15)
CD3	$49,3 \pm 1,3^*$	$54,6 \pm 1,9$	$57,4 \pm 2,2$
CD4	$32,7 \pm 2,0$	$34,8 \pm 0,7$	$44,3 \pm 2,1$
CD8	$21,8 \pm 1,5$	$23,9 \pm 1,1$	$22,2 \pm 1,4$
CD16	$9,2 \pm 0,9^*$	$12,3 \pm 1,5$	$13,2 \pm 1,0$
CD20	$9,9 \pm 1,0^*$	$12,9 \pm 1,4$	$14,2 \pm 0,8$
CD4/CD8	$1,32 \pm 0,1^*$	$1,43 \pm 0,08$	$2,0 \pm 0,06$

* Достоверность различий по сравнению со здоровыми неинфицированными детьми.

ни и они в процессе лечения оставались в пределах нормы.

Эффективность лечения оценивали по 5 критериям: снижению чувствительности к туберкулину и переходу инвертированных реакций в адекватные; увеличению среднегодового прироста весо-ростового показателя; снижению суммарной частоты острых респираторных заболеваний за 1 год наблюдения; нормализации показателей иммунного статуса и отсутствию заболевания туберкулезом в течение ближайших 2 лет с момента проведения лечения.

В результате проведенного комплексного лечения в 1-й А группе наблюдения достигнуто снижение туберкулиновой чувствительности в 80% случаев, в 1-й Б – в 86,7, во 2-й группе – в 75%.

После лечения инвертированные реакции на туберкулин в 1-й А группе исчезли в 67,5% случаев, в 1-й Б – в 62,5, во 2-й – в 77,5%. Следует также отметить, что монотонная туберкулиновая чувствительность сохранялась в 1-й А группе наблюдения у 3 (7,5%), во 2-й – у 6 (15%) больных к окончанию курса превентивного лечения.

Из табл. 2 следует, что после проведенного лечения в 1-й А группе наблюдения отмечено достоверное снижение туберкулиновой чувствительности на все 4 концентрации туберкулина, в 1-й Б группе – на 3, во 2-й – на 2. В 1-й А группе достоверно снизилась чувствительность на 100%-ную концентрацию туберкулина, средний размер папулы до лечения составил $8,6 \pm 1,0$ мм, после лечения – $5,5 \pm 0,7$ мм, разница достоверная ($p < 0,05$). На 25%-ный туберкулин средний размер папулы до лечения составил $6,2 \pm 0,9$,

после лечения $-3,7 \pm 0,7$ мм, разница достоверная ($p < 0,05$). На 5 и 1%-ный туберкулин также отмечено снижение чувствительности, средний размер папулы до и после лечения соответственно составил $4,5 \pm 0,8$ и $2,3 \pm 0,5$, $1,9 \pm 0,4$ и $0,4 \pm 0,2$ мм, разница достоверная ($p < 0,05$). В 1-й Б и 2-й группах наблюдения достоверного снижения чувствительности на 100%-ный туберкулин не наблюдалось.

Определяли порог туберкулиновой чувствительности до и после лечения. При этом выявлено, что он был высоким до лечения у детей, контактировавших с бактериовыделителями ЛУ штаммов МБТ, по сравнению с другими группами детей. Также установлено, что до назначения лечения в 1-й А группе на 5-е разведение туберкулина положительно реагировали 6 детей, после лечения – 8, на 6-е разведение – соответственно 18 и 9, на 7-е – 19 и 13, на 8-е – 14 и 8, на 9-е до лечения – 8, после лечения – ни у кого не зарегистрирована положительная реакция. В 1-й Б группе на 5-е разведение положительно реагировали до лечения 6, после лечения – 6, на 6-е – соответственно 9 и 13, на 7-е – 20 и 15, на 8-е – 20 и 8, на 9-е – 5 и 2. Во 2-й группе наблюдения на 5-е разведение до лечения положительно реагировали 5 больных, после лечения – 6. На 6-е – соответственно 7 и 7, на 7-е – 9 и 5, на 8-е – 8 и 3, на 9-е – 3 до лечения, после лечения реакция у всех стала отрицательной.

В результате проведенного лечения наибольший годовой прирост показателя веса имели дети в 1-й А и 1-й Б группах наблюдения – $3,98 \pm 0,37$ и $3,43 \pm 0,33$ кг, чем дети из 2-й группы ($2,46 \pm 0,44$ кг), $p < 0,05$.

В 1-й А группе частота острых респираторных заболеваний в течение первого года наблюдения после проведенного курса лечения снизилась с $3,3 \pm 0,4$ раз в год до $2,6 \pm 0,4$, в 1-й Б – с $3,8 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,2$ раз в год ($p > 0,05$). Приведенные цифры свидетельствуют о том, что проведенное лечение позволило снизить частоту заболеваемости ОРЗ в 1,2 раза.

Изучение состояния иммунного статуса в группах наблюдения показало, что у детей из 1-й А группы наблюдения уровень CD3-клеток до лечения составил $49,3 \pm 1,3\%$, после лечения повысился до $56,2 \pm 1,7$, что по сравнению с показателями здоровых детей несколько ниже ($57,4 \pm 2,2$), но выше показателя детей, больных туберкулезом с ЛУ МБТ ($44,1 \pm 2,7\%$), $p < 0,05$. Уровень CD4 также в процессе лечения повысился с $32,7 \pm 0,2$ до $39 \pm 2,2\%$, но был ниже показателя здоровых детей ($44,3 \pm 2,1$) и выше показателя больных ЛУ туберкулезом ($31,4 \pm 1,4\%$), $p > 0,05$. Показатель CD8 до лечения составил $21,8 \pm 1,5$, после лечения – $24,5 \pm 1,7\%$, что несколько выше показателя здоровых ($22,2 \pm 1,4$) и больных детей ($21,0 \pm 1,8\%$), $p > 0,05$. Показатель CD16 у инфицированных ЛУ штаммами МБТ детей до лечения был $9,2 \pm 0,9$, после лечения – $11,7 \pm 1,1\%$, что несколько ниже показателя здоровых детей ($13,2 \pm 1,0$) и выше показателя больных детей ($10,1 \pm 1,7\%$), $p < 0,05$. Уровень В-лимфоцитов (CD20) у больных 1-й А группы наблюдения до лечения был достоверно ниже показателя здоровых детей, соответственно $9,9 \pm 1,0$ и $14,2 \pm 0,8\%$, после лечения этот показатель также оставался сниженным до $12,0 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Показатель ИРИ у данной группы детей к концу лечения повысился с $1,32 \pm 0,1$ до $1,54 \pm 0,06$, но по сравнению с показателем здоровых детей ($2,0 \pm 0,06$) сохранялся сниженным, хотя разница была не достоверной.

Следующим критерием, показывающим эффективность разработанного метода лечения, была частота развития локального туберкулеза у детей в течение ближайших 2 лет после окончания лечения. Из числа детей, получивших лечение на фоне иммунокорректора, никто в 1-й А и 1-й Б группах туберкулезом не заболел. Во 2-й группе наблюдения из 40 детей заболели туберкулезом 7 (17,5%), в том числе у 2 выявлена малая форма туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов.

Таким образом, превентивное лечение в усиленном режиме в комплек-

Таблица 2

Динамика туберкулиновой чувствительности по градуированной накожной пробе

Группы наблюдения	n	Концентрация туберкулина, %	Размер папулы, мм (M±m)		P
			до лечения	после лечения	
1-я А	15	100	$8,6 \pm 1,0^*$	$5,5 \pm 0,7$	$> 0,05$
		25	$6,2 \pm 0,9^*$	$3,7 \pm 0,7$	$> 0,05$
		5	$4,5 \pm 0,8^*$	$2,3 \pm 0,5$	$> 0,05$
		1	$1,9 \pm 0,4^*$	$0,4 \pm 0,2$	$> 0,05$
1-я Б	15	100	$8,2 \pm 1,2$	$6,2 \pm 0,8$	$< 0,05$
		25	$6,5 \pm 1,1^*$	$4,0 \pm 0,7$	$> 0,05$
		5	$3,9 \pm 0,9^*$	$2,1 \pm 0,5$	$> 0,05$
		1	$1,7 \pm 0,6^*$	$0,6 \pm 0,3$	$> 0,05$
2-я (контроль)	15	100	$8,4 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,9$	$< 0,05$
		25	$6,3 \pm 1,0^*$	$3,9 \pm 0,7$	$> 0,05$
		5	$3,7 \pm 0,8^*$	$1,7 \pm 0,5$	$> 0,05$
		1	$1,1 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,3$	$< 0,05$

* Разница достоверная.

се с липоидом позволяет у большинства детей предупредить развитие заболевания туберкулезом. Полученные результаты применения разработанного метода превентивного лечения туберкулеза у детей, инфицированных ЛУ штаммами МБТ, в комплексе с иммуномодуляторами показали его высокую эффективность по всем пяти критериям.

Выводы

1. Показатель инфицированности микобактериями туберкулеза среди детского населения РС (Я) составил в 2002-2004 гг. в среднем 14,3-15%. Ежегодно контингент детей, наблюдавшихся в VI группе диспансерного учета, составил более 2% всего детского населения республики, среди которых наибольший удельный вес имели дети с выражением туберкулиновых проб. Удельный вес детей с выражением туберкулиновых проб в среднем ежегодно составил 1,3% всего детского населения.

2. Туберкулез выявляется в среднем у 0,3% детей, наблюдавшихся в VI группе диспансерного учета, что составляет 17,3% среди всех впервые выявленных больных туберкулезом детей и свидетельствует о недостатках в профилактической работе среди этой группы детей и наличии у них высокой степени риска развития заболевания.

3. Численность инфицированных детей, имевших контакт с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, имеет отчетливую тенденцию роста. Частота инфицирования ЛУ штаммами МБТ в среднем в очагах туберкулезной инфекции составляет 19,8%. У данной категории детей в 12% случаев развивается локальный туберкулез, что свидетельствует о наличии высокой степени риска заболевания, данный показатель имеет четкую тенденцию роста. Показатель заболеваемости туберкулезом среди детей из контактов с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, в т.ч. с МЛУ МБТ, превышает более чем в 10 раз среднереспубликанский показатель заболеваемости среди детского населения.

4. К факторам риска развития заболевания у детей, контактировавших с больными, выделяющими ЛУ штаммы МБТ, относятся: применение стандартных режимов химиопрофилактики одним препаратом из группы ГИНК в профилактических дозировках без

учета лекарственной чувствительности МБТ источника заражения, наличие сопутствующих заболеваний, снижение общей сопротивляемости организма, в том числе иммунного статуса.

5. У детей, инфицированных ЛУ штаммами МБТ, в более ранние сроки отмечается нарастание туберкулиновой чувствительности по сравнению с детьми, инфицированными чувствительными штаммами МБТ, средние сроки нарастания в среднем составили соответственно $24,7 \pm 5,0$ и $26,4 \pm 3,9$ мес.

6. При инфицировании ЛУ штаммами МБТ отмечается достоверное снижение в 1,5 раза уровня CD3, CD16, CD20 и иммунорегуляторного соотношения CD4/CD8-лимфоцитов по сравнению с показателями здоровых неинфицированных детей. Выявленная особенность реакции иммунной системы на инфицирование ЛУ штаммами МБТ характерна и для детей, больных туберкулезом с ЛУ МБТ.

7. Применение 2 противотуберкулезных препаратов в лечебных дозировках в комплексе с иммунокорректором липоид позволяет достичь снижения туберкулиновой чувствительности, нормализации показателей иммунитета, снижения частоты заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, годового прироста весо-ростового показателя и предупредить у детей развитие лекарственно-устойчивого туберкулеза. В связи с этим проведение превентивного лечения в усиленном режиме и иммунокоррекция необходимы для профилактики развития локального туберкулеза.

8. Применение липоида в противотуберкулезной практике у инфицированных ЛУ штаммами детей показало его высокую эффективность в профилактике заболевания, он хорошо переносится детьми, не вызывает побочных эффектов. Для решения вопроса о подключении липоида решающее значение могут иметь клиническая картина заболевания, данные исследования иммунного статуса и анамнеза, позволяющие заподозрить наличие вторичного иммунодефицита, и показатели общего анализа крови, подтверждающие снижение относительного уровня лимфоцитов в периферической крови.

9. Диспансерное наблюдение за детьми из контактов с лекарственно-устойчивым туберкулезом должно

проводиться с особой сигнальной отметкой – маркировкой амбулаторной карты в ПТД и на педиатрическом участке.

Литература

1. **Аксенова В.А.** Проблемы активного выявления туберкулеза у детей в России / В.А. Аксенова // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях : Тез. докл. научн.-практ. конф. – СПб., 2001. – С. 7.
2. **Борисов С.Е.** Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости М. Tuberculosis: взгляды и рекомендации международных организаций / С.Е. Борисов, Г.Б. Соколова // Consilium medicum. – 2001. – №12, т.3. – С. 595.
3. **Дорожкова И.Р.** Проблемы лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на современном этапе / И.Р. Дорожкова, И.М. Медведева // Туберкулез и экология. – 1997. – №2. – С.25.
4. **Елуфимова В.Ф.** Состояние иммунитета у детей с выраженными формами внутригрудного туберкулеза и его коррекция / В.Ф. Елуфимова // II (XII) съезд фтизиатров : Тез. докл. – Саратов, 1994. – С. 147.
5. **Ерохин В.В.** Туберкулезная агрессия. Остановить ее можно только радикальными мерами / В.В. Ерохин // Медицинская газета. – 2000. – №46. – С. 5.
6. **Карачунский М.А.** Туберкулез в наши дни / М.А. Карачунский // РМЖ. – М., 2001. – №21, т.9. – С.956.
7. **Король О.И.** Современные аспекты профилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков / О.И. Король [и др.] // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях : Тез. докл. научн.-практ. конф. – СПб., 2001. – С. 7.
8. **Мишин М.Ю.** Контролируемая химиотерапия туберкулеза в современных условиях. Проблема лекарственной устойчивости / М.Ю. Мишин // РМЖ. – М., 2000. – №12, т. 8. – С. 74.
9. **Овсянкина Е.С.** Эффективность превентивной химиотерапии у детей и подростков из очагов бактериовыделения туберкулезной инфекции / Е.С. Овсянкина, О.В. Касимцева, А.И. Васильева // Пробл. туберкулеза. – 2006. – №1. – С. 3-5.
10. **Перельман М.И.** Туберкулез в России / М.И. Перельман // Consilium medicum. – 2001. – №12, т.3. – С. 564.
11. **Сиренко И.А.** Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага / И.А. Сиренко [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. – №11. – С.8-11.
12. **Чуканов В.И.** Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания / В.И. Чуканов // РМЖ. – М., 2001. – №21, т. 9. – С. 954.