

ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ИЗ КОНТАКТА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

Катибникова Е. И. (6704167@gmail.com),

Позднякова А. С. (anastasia-poz@yandex.ru), Хитева Е. С. (a-khit@mail.ru)

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

Цель работы – изучить клиническую и иммунологическую эффективность иммуномодулятора меглюмина акридонацетата в превентивном лечении туберкулеза у детей из туберкулезного контакта с лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза (МБТ).

Материал и методы. Оценка эффективности иммуномодулятора проводилась у 34 детей в сравнении с эффективностью химиопрофилактики с использованием изониазида у 40 детей.

Результаты. Изучаемый метод профилактики туберкулеза снижает туберкулиновую чувствительность у 73,5% детей и предупреждает развитие гиперергической реакции. Иммуномодулирующий эффект меглюмина акридонацетата проявляется повышением уровней CD3+, CD4+ T-клеток и концентрации ИФН-γ – главного активатора фагоцитарной активности макрофагов.

Выводы. Альтернативным методом традиционной химиопрофилактики туберкулеза у детей из туберкулезного контакта с лекарственной устойчивостью МБТ является использование меглюмина акридонацетата.

Ключевые слова: туберкулез, профилактика, иммунная система, меглюмина акридонацетат, лекарственная устойчивость МБТ.

Введение

Сохраняя высокую актуальность, туберкулез на современном этапе остается важной национальной и международной проблемой [1]. Высокая заболеваемость туберкулезом взрослых с более частой регистрацией лекарственно-резистентных форм заболевания способствует эпидемиологическому неблагополучию по туберкулезу среди детей. Одной из причин высокой заболеваемости детей в очаге туберкулезной инфекции в Беларуси является неэффективность традиционной химиопрофилактики изониазидом в условиях роста резистентности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам, включая изониазид [1, 2, 3, 4].

Своевременно и правильно проводимые профилактические мероприятия у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза и находившихся в контакте с туберкулезными пациентами, помогают предупредить заболевание туберкулезом [5]. В работах отечественных и зарубежных авторов показано, что клеточный иммунитет играет центральную роль в формировании резистентности к туберкулезной инфекции [6, 7]. Дети, проживающие в условиях контакта с туберкулезным пациентом, часто имеют дополнительные факторы риска – социальные и медицинские. Данные факторы создают условия для развития вторичных иммунодефицитных состояний, способствующих заболеванию туберкулезом, что предполагает возможность использования иммуномодуляторов для профилактики туберкулеза у детей [8].

Цель работы – изучить клиническую и иммунологическую эффективность иммуномодулятора меглюмина акридонацетата в превентивном лечении туберкулеза у детей из туберкулезного контакта с лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулеза.

Материал и методы

Изучение эффективности проводилось на базе Солигорского противотуберкулезного диспансера и Староборисовской школы-интерната Минской области. Наблюдались 74 ребенка, которые находились в контакте с пациентами, выделяющими лекарственно-устойчивую МБТ: основная группа (ОГ) – 34 ребенка – получали превентивное лечение меглюмином акридонацетатом, и контрольная группа (КГ) – 40 детей – получали традиционную химиопрофилактику изониазидом. Профилактика меглюмином акридонацетатом велась по схеме в возрастной дозировке 18 дней. Изониазид дети получали ежедневно в дозе 10 мг/кг в течение трех месяцев. Эффективность проводимой профилактики оценивали по анализу туберкулиновой чувствительности до и после окончания курса превентивной терапии. Снижение или стабилизация туберкулиновой чувствительности у детей после окончания курса – свидетельство эффективности профилактического лечения, так как отражает снижение активности МБТ и специфической сенсibilизации организма ребенка. Иммунологическую эффективность оценивали, сопоставляя показатели иммунограммы в обеих группах на фоне профилактического лечения.

Значения количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ($M \pm m$). Критическим уровнем статистической значимости различий принимали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследуемые дети находились под наблюдением Минского и Солигорского противотуберкулезных диспансеров. Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ проводилась всем детям из групп наблюдения. Местный полноценный поствакцинальный ответ на БЦЖ (руб-

чик 5 мм и более) имели только 9 инфицированных МБТ детей ОГ (26,4%) и 8 чел. (20,0%) КГ. Туберкулезный контакт у детей сочетался с медицинским фактором риска заболевания туберкулезом, определялся по наличию в анамнезе интеркуррентных заболеваний у всех детей ОГ и КГ. В обеих группах наблюдения среди сопутствующей патологии преобладали частые острые респираторные заболевания: у 27 детей ОГ (79,4%) и у 29 детей КГ (72,5%). Частые респираторные инфекции способствуют инфицированию организма ребенка туберкулезной инфекцией, а их сочетание – развитию заболевания туберкулезом.

Инфицирование МБТ проявлялось гиперергической реакцией на туберкулин у 12 детей (35,2%) ОГ и 15 детей (37,5%) КГ, высокая степень выраженности туберкулиновой реакции (больше 12 мм) отмечена у 16 (47,1%) детей ОГ и у 21 детей (52,5%) из КГ.

Таким образом, сравниваемые группы значительно не различались по анамнестическим данным и по выраженности туберкулиновой реакции.

Анализ туберкулиновой чувствительности до и после курса профилактики меглюмином акридоната установил снижение туберкулиновой чувствительности у 25 детей (73,5%), что статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнении с группой детей, получавших химиопрофилактику изониазидом, – 19 (48,0%) (табл. 1).

Средний размер туберкулиновой реакции снизился после курса профилактики меглюмином акридоната с 15,2 до 9,5 мм. В контрольной группе детей при использовании изо-

ниазида средний размер папулы изменялся незначительно (табл. 2).

Гиперергической реакции на туберкулин у детей ОГ после курса превентивного лечения меглюмином акридоната не отмечалось, в то время как в КГ после курса химиопрофилактики изониазидом у троих детей (7,5%) регистрировалась гиперергическая туберкулиновая реакция.

Исходно показатели иммунного статуса инфицированных МБТ детей ОГ и КГ характеризовались снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) и CD4+ клеток в 53,8% (40 детей) случаев при нормальном содержании CD8+ клеток, что определяло снижение значения соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+). Среднегрупповое значение ИФН- γ в ОГ составляло $34,7 \pm 46,6$ пг/мл, в КГ – $46,8 \pm 12,7$ пг/мл. Исходно эти показатели существенно не различались в основной и контрольной группах.

Иммунологические исследования в динамике до и после курса превентивного лечения позволили выявить различия в показателях иммунограмм в ОГ и их отсутствие в КГ (табл. 3).

Использование меглюмина акридоната вызывало некоторое (хотя и статистически незначимое) повышение в ОГ у детей CD3+ лимфоцитов с $31,3 \pm 3,2$ до $35,4 \pm 2,1$ и CD4+ клеток – с $26,8 \pm 2,4$ до $32,4 \pm 1,1$, в то время как у детей из группы контроля на фоне использования изониазида данные показатели имели дальнейшую тенденцию к снижению (с $33,9 \pm 2,1$ до $29,7 \pm 3,6$ – для CD 3+клеток и с $28,5 \pm 2,4$ до $25,8 \pm 2,3$ – для

Таблица 1. – Сравнительный анализ эффективности превентивного лечения меглюмином акридоната и изониазидом по результату туберкулиновой реакции

Группы сравнения	Режим профилактики	Снижение туберкулиновой реакции	Нарастание туберкулиновой реакции	p
Основная группа (ОГ), n=34	меглюмина акридоната	25 чел. (73,5%)	9 чел. (26,5%)	p=0,039 $\chi^2=4,27$
Контрольная группа (КГ), n=40	изониазид	19 чел. (48,0%)	21 чел. (52,0%)	

Таблица 2. – Динамика туберкулиновой реакции при профилактике изониазидом и меглюмином акридоната

Группы сравнения	Режим профилактики	Средний размер туберкулиновой реакции (папулы) в мм		p
		до профилактики	после курса профилактики	
ОГ-34	меглюмина акридоната	15,2 \pm 0,2	9,5 \pm 0,3	p<0,05
КГ-40	изониазид	14,9 \pm 0,3	13,2 \pm 0,4	p>0,05

Таблица 3. – Иммунологические показатели сыворотки крови при применении меглюмина акридоната у детей

Наименование показателя	Основная группа, n=34		p	Контрольная группа, n=15		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
CD3+ %	31,3 \pm 3,2	35,4 \pm 2,1	p>0,05	33,9 \pm 2,1	29,7 \pm 3,6	p>0,05
CD4+ %	26,8 \pm 2,4	32,4 \pm 1,1	p>0,05	28,5 \pm 2,4	25,8 \pm 2,3	p>0,05
CD8+ %	27,0 \pm 2,1	24,2 \pm 2,9	p>0,05	24,3 \pm 1,5	22,2 \pm 2,3	p>0,05
CD4+/CD8+	1,0 \pm 0,1	1,33 \pm 0,1	p<0,01	1,15 \pm 0,1	1,21 \pm 0,1	p>0,05
ИФН- γ	34,7 \pm 46,6	179,5 \pm 54,7	p<0,05	46,8 \pm 12,7	138,1 \pm 61,6	p>0,05

CD4+лимфоцитов).

Содержание CD8+ клеток имело тенденцию к снижению в ОГ и среднегрупповое значение после курса профилактики соответствовало $24,2 \pm 2,9$, за счет чего соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+) статистически значимо повысилось – с $1,0 \pm 0,1$ до $1,33 \pm 0,1$ в ОГ ($p < 0,01$).

На фоне проведения профилактики меглюмином акридоацетатом уровень главного регулятора клеточного иммунного ответа на микобактериальную инфекцию ИФН- γ значительно увеличивался с $34,7 \pm 46,6$ пг/мл до $179,5 \pm 54,7$ пг/мл ($p < 0,05$).

Выводы

Использование меглюмина акридоацетата для профилактики туберкулеза у детей, инфицированных МБТ, с лекарственной резистентностью к противотуберкулезным средствам, имеет иммунологический эффект, направленный на

Литература

1. Global tuberculosis report 2015 / World Health Organization. – Geneva : WHO Mdea Centre, 2015. – 204 p.

2. Астровко, А. П. Анализ структуры множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и эффективности их лечения у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А. П. Астровко // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 38-46.

3. Гуревич, Г. Л. Современные аспекты туберкулеза в Республике Беларусь / Г. Л. Гуревич // ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно, 29-30 окт. 2015 г. / Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Гродненский государственный медицинский университет, Белорусское респираторное общество ; редкол. : Г. Л. Гуревич. – Гродно, 2015. – С. 18-20.

4. Скрыгина, Е. М. Разработка эффективных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с использованием новых лекарственных препаратов у лиц младше 18 лет / Е. М. Скрыгина // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 88-99.

5. Суркова, Л. К. Латентный туберкулез: особенности патогенеза, диагностики и лечебной тактики / Л. К. Суркова // Медицинская панорама. – 2014. – № 9. – С. 7-12.

6. Лысов, А. В. Иммуитет и иммунокоррекция при туберкулезе / А. В. Лысов, А. В. Мордык, А. В. Плеханова. – Омск : [ОмГМА], 2007. – 92 с.

7. Суркова, Л. К. Некоторые аспекты местного иммунитета и цитокиновой активности в очаге воспаления при прогрессирующем туберкулезе с МЛУ / Л. К. Суркова // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза : материалы Респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2007. – С. 50-53.

8. Мордык, А. В. Иммунопатогенез, иммунологическая диагностика, подходы к иммунокоррекции при туберкулезе : учеб.-метод. пособие / А. В. Мордык, М. А. Плеханова. – Омск, 2011. – 131 с.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WHO Mdea Centre; 2015. 204 p.

повышение факторов противотуберкулезной защиты.

Повышение ИФН- γ на фоне приема иммуномодулятора и достаточный его уровень у инфицированных МБТ детей активизирует макрофагальную противотуберкулезную защиту организма, что переводит активную МБТ в персистирующую внутриклеточную форму и помогает предупредить заболевание.

О снижении активности МБТ после приема курса меглюмина акридоацетата свидетельствует низкий уровень туберкулиновой чувствительности и отсутствие гиперергической реакции к туберкулину у детей, инфицированных МБТ.

В условиях контакта детей с пациентами, выделяющими МБТ с лекарственной устойчивостью, когда химиопрофилактика изониазидом не может иметь должного эффекта, альтернативным методом профилактики туберкулеза является использование меглюмина акридоацетата.

2. Astrovko AP. Analiz struktury mnozhestvenno lekarstvenno-ustojchivyh form tuberkuleza i jeffektivnosti ih lechenija u pacientov s sochetannoj VICH-infekciej [Analysis of the structure of multi-drug resistant forms of tuberculosis and effectiveness of treatment in patients with HIV co-infection]. *Recept*. 2017;1:38-46. (Russian).

3. Gurevich GL. Sovremennye aspekty tuberkuleza v Respublike Belarus [Modern aspects of tuberculosis in the Republic of Belarus]. In: Gurevich GL, editor. VICH-associirovannyj tuberkulez: jepidemiologicheskie, klinicheskie i social'nye aspekty [HIV-associated tuberculosis: epidemiological, clinical and social aspects]. *Materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf.*; 2015 Oktjabr 29-30; Grodno. Grodno; 2015. p. 18-20. (Russian).

4. Skryagina EM. Razrabotka jeffektivnyh rezhimov lechenija tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivostju s ispolzovaniem novyh lekarstvennyh preparatov u lic mladshe 18 let [Development of effective modes of treatment of tuberculosis with multiple drug resistance with the use of new drugs in persons under 18 years]. *Recept*. 2017;1:88-99. (Russian).

5. Surkova LK. Latentnyj tuberkulez: osobennosti patogenez, diagnostiki i lechebnoj taktiki [Latent tuberculosis: peculiarities of pathogenesis, diagnostics and therapeutic tactics]. *Medicinskaja panorama* [Meditsinskaya panorama]. 2014;9:7-12. (Russian).

6. Lysov AV, Mordyk AV, Plekhanova AV. Immunitet i immunokorrekcija pri tuberkuleze [Immunity and immunotherapy in tuberculosis]. Omsk; 2007. 92 p. (Russian).

7. Surkova LK. Nekotorye aspekty mestnogo immuniteta i citokinovoj aktivnosti v ochage vospalenija pri progressirujushhem tuberkuleze s MLU [Some aspects of local immunity and cytokine activity in the inflammatory focus in progressive tuberculosis with MDR]. In: Osobennosti diagnostiki i lechenija mul'tirezistentnogo tuberkuleza [Features of diagnosis and treatment of multi-resistant tuberculosis]. *Materialy resp. nauch.-prakt. konf.* Minsk; 2007. p. 50-53. (Russian).

8. Mordyk AV, Plekhanova MA. Immunopatogenez, immunologicheskaja diagnostika, podhody k immunokorrekcii pri tuberkuleze [Immunopathogenesis, immune diagnosis, immune approaches in tuberculosis]. Omsk; 2011. 131 p. (Russian).

PREVENTIVE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM CONTACT WITH DRUG RESISTANCE

Katibnikova E. I., Pozdnyakova A. S., Chitiva E. S.

State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
Minsk, Belarus

The aim of the study was to study the clinical and immunological efficacy of meglumine acrydon acetate immunomodulator in the preventive treatment of tuberculosis in children from tuberculous contact with drug resistance of mycobacterium tuberculosis (MBT).

Material and methods. The evaluation of the effectiveness of the immunomodulator was performed in 34 children from contact with drug resistant tuberculosis (LUTB) in comparison with the effectiveness of traditional chemoprophylaxis using isoniazid in 40 children.

Results. Both methods of preventing tuberculosis in children equally reduce the tuberculin sensitivity, and meglumine acridon acetate also prevents a hyperergic reaction to tuberculin. The immunomodulatory effect of meglumine acridon acetate, manifested by the increase in the level of T cells, activation of the phagocytic activity of neutrophils and their bactericidal activity is very important for the prevention of tuberculosis in children from TB contact.

Conclusions. In conditions of contact of children with patients who release drug-resistant MBT, when chemoprophylaxis with isoniazid does not have the desired effect, an alternative method of preventing tuberculosis is the use of meglumine acridon acetate.

Keywords: tuberculosis, prophylaxis, immune system, meglumine acridon acetate, drug resistance MBT.

Поступила: 03.03.2018

Отрецензирована: 06.04.2018

**П. И. Лобко,
Е. С. Околокулак,
Д. А. Волчкевич**

АНАТОМИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОРГАНОВ ЧУВСТВ

Лобко, П. И. Анатомия нервной системы и органов чувств : учебно-методическое пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечебное дело", 1-79 01 02 "Педиатрия", 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / П. И. Лобко, Е. С. Околокулак, Д. А. Волчкевич ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет". – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 194 с. : рис. – Библиогр.: с. 193-194. – ISBN 978-985-558-947-2.

В пособии изложены сведения о формировании и строении головного и спинного мозга, спинномозговых нервов, черепных нервов и органов чувств. Уделено внимание строению и связям отдельных образований вегетативной (автономной) нервной системы, в частности, детально изложены источники и пути иннервации внутренних органов. Книга иллюстрирована фотографиями с анатомических препаратов, схемами и рисунками. Пособие предназначено для студентов медицинских университетов, обучающихся по специальности «лечебное дело», «педиатрия», «медико-психологическое дело».