

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

АНАЛИЗ ИСТОЧНИКОВ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Белобородова Н.Г.¹, Тюлькова Т.Е.², Созонова Н.И.¹, Виданова Т.Н.¹

1-ГБУЗ ТО Областной противотуберкулезный диспансер, г.Тюмень

2-ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ Минздрава РФ, г.Тюмень

THE ANALYSIS OF SOURCES OF THE INFECTION FOR THE CHILDREN SICK WITH TUBERCULOSIS

Beloborodova N.G.1, Tyulkova T.E.2, Sozonova N.I.1, Vidanova T.N.1

1-SBIIH TR "A Regional antitubercular clinic", Tyumen

2-SBEU HPE Tyumen SMU Ministry of Health of the Russian Federation,
Tyumen

Резюме. Цель: проанализировать контакты с больными туберкулезом у детей, больных туберкулезом. Мы изучили истории болезни всех пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, находившиеся в отделении для лечения туберкулеза органов дыхания у детей ГБУЗ ТО ОПТД в 2013 – 2014 г.г., заболевших после контакта с больным туберкулезом. Группы сформированы по наличию установленного бактериовыделения – 1-ая группа (n=63 человек) и с неустановленным выделением МБТ 2-ая группа (n=15 человек). У больных туберкулезом, явившихся источниками инфекции для детей, в 80,7% случаев выявлено бактериовыделение. В 1-ой группе контакт с лекарственноустойчивым туберкулезом имели 41,2% наблюдаемых. Туберкулезом болели дети независимо от близости контакта. Превентивная химиотерапия Н или Н+Z проведена у 69,7% в 1-ой и 86,7% во 2-ой группах. 10 из 48 получивших превентивную химиотерапию (20,8%) Н или Н+Z имели контакт с МБТ с лекарственной устойчивостью, т.ч. ПЛУ у 2, МЛУ у 7 и

ШЛУ – 1 человека. Среди тех, кто не получал СХП (11 человек 1-ой группы) все имели контакт с МБТ с ЛУ, в том числе ПЛУ - 1 человека, МЛУ – 8, а ШЛУ – 2 человека. Т.е. прием Н в качестве препарата, направленного на предотвращение развитие заболевания при наличии лекарственной устойчивости к нему, нецелесообразен.

Ключевые слова: дети, туберкулез, профилактика, лекарственная устойчивость, микобактерия

Summary. Purpose: to analyse contacts with patients with tuberculosis at the children sick with tuberculosis. We studied the clinical records of all patients aged from 3 months till 17 years which were in office for treatment of tuberculosis of respiratory organs at children of SBIH TR RATBD in 2013 - 2014 which ached after contact with sick tuberculosis. Groups are created on existence of the established MBT separation – the 1st group (n=63 of people) and with unspecified MBT separation the 2nd group (n=15 of people). At the patients with tuberculosis who were infection sources for children in 80,7% of cases the MBT separation is revealed. In the 1st group 41,2% observable had contact with tuberculosis resistant of drugs. Tuberculosis children irrespective of proximity of contact had. The preventive chemotherapy of H or H+Z is carried out at 69,7% in the 1st and 86,7% to the 2nd groups. 10 of 48 the received preventive chemotherapy (20,8%) of N or H+Z had contact with MBT with medicinal stability, т.ч. PDR at 2, MDR at 7 and XDR– 1 person. Among those who didn't receive SHP (11 people of the 1st group) all had contact with MBT with DR, including PLU - 1 person, MDR – 8, and XDR – 2 persons. I.e. reception of H as the preparation directed on prevention development of a disease with medicinal resistance to it is inexpedient.

Key word: children, tuberculosis, prevention, drugs resistant, mycobacteriae

Туберкулез – инфекционное заболевание. Для контроля над эпидситуацией необходимо иметь четкий план противоэпидемических

мероприятий [1,2]. В перечень проводимых мероприятий входит профилактическое лечение контактных лиц [3], направленное на предупреждение развития активных форм туберкулеза у инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). Среди контактных особое внимание уделяют восприимчивому контингенту, которым являются дети и подростки, с измененной туберкулиновой чувствительностью. Нормативными актами [3-5] регламентировано использовать для превентивной химиотерапии – изониазид и\или пиразинамид. Эта рекомендация вызывает сомнение при контакте с больным туберкулезом, имеющим множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) или полирезистентность (ПЛУ) МБТ [6]. При наличии возбудителя, устойчивого к действию изониазида (Н), в Федеральных клинических рекомендациях предложено проводить превентивную химиотерапию (СХП) изониазидом в высокой дозе (15 мг\кг) [6]. По данным современных молекулярно – генетических методов исследований известно, что преодолеть лекарственную устойчивость к изониазиду, применяя высокие дозы Н, возможно при наличии поломки в гене *inh A*. Такой ген встречается у МБТ лишь в 8-43% случаев [7]. Т.о., применяя высокие дозы Н у детей, имеющих контакт с больным МЛУ или ПЛУ ТВ, можно рассчитывать на эффект только у небольшого количества больных. При этом риск развития возможных побочных реакций превосходит ожидаемый эффект. Т.е., шансы на реализацию инфекта не уменьшаются, а кроме того, ПТП наносят вред пациенту. В связи с вышеизложенным мы поставили перед собой цель проанализировать эффективность проведения СХП у пациентов из контакта с больным туберкулезом.

Материалы и методы. Нами проанализированы истории болезни всех пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, находившихся в отделении для лечения туберкулеза органов дыхания у детей ГБУЗ ТО ОПТД в 2013 – 2014 г.г. из установленного контакта с больным туберкулезом. Диагноз туберкулезной инфекции выставлялся на основании стандартных методов обследования[8]. Группы сформированы по наличию установленного

бактериовыделения у источника инфекции – 1-ая группа (n=63 человек) и с неустановленным или отсутствовавшим бактериовыделением у источника инфекции – 2-ая группа (n=15 человек). Из исследования исключены дети с неустановленным контактом с больным ТВ и повторно госпитализированные. Диагноз туберкулеза выставлялся на основании общепринятого комплекса клинико-лабораторного обследования в соответствии со стандартами, эпидемиологического обследования (уточнение контакта с больным ТВ и его теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ)), лучевых, иммунологических и бактериологических методах исследования. Статистические показатели обработаны при помощи пакета прикладных программ «StatSoft STATISTICA _v6», Microsoft 2007. Использованы 2 типа значений: дискретные (типа да\нет) и интервальные. Для интервальных значений рассчитывался показатель среднего значения (M) \pm δ (сигма, отражающая дисперсию выборки). Достоверность дискретных значений оценивали при помощи χ^2 , а интервальные по 95% доверительному интервалу (95% ДИ).

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании выявлено, что дети болели туберкулезом из контакта с наличием бактериовыделения в 80,7% случаев, а в 19,3% МБТ у источника инфекции не выделялись доступными методами диагностики [2]. В связи с тем, что доказанный бактериовыделитель (особенно методом люминисцентной микроскопии) заражает большее число людей, то шансов заболеть в таком случае у детей значительно больше, чем у тех, кто живет с больным без установленного бактериовыделения. Причем, у большинства заболевание развивалось в течении 1 года, но встречались и те, кто заболевали через 5-8 лет! Длительность контакта от момента его выявления до развития заболевания в 1-ой группе составила 1,42+1,79лет, во 2-ой группе этот интервал удлинялся до 2,6+2,3 лет (95%ДИ -2,264; -0,096, p=0,033). Следовало заметить, что наибольшая частота выявления заболеваний отмечалась также в первый год после установления контакта 75\25. Нами установлено, что средний возраст в

обеих группах не различался (8.05 ± 5.3 лет и 7.5 ± 3.5 лет, $p > 0,05$). До пубертатного периода половые характеристики не оказывали значимого влияния на особенности функционирования иммунной системы, а соответственно, на течение и исходы инфекционного процесса.

По данным таблицы 1 видно, что достоверных отличий не выявлено. Обращало внимание отсутствие гиперергической реакции на туберкулин во 2-ой группе, что, возможно, связано с малой выборкой. Размер кожной гиперчувствительности замедленного типа не имел различий между группами по методу туберкулиновых проб $12,4 \pm 5,1$ против $12,9 \pm 4,5$ ($p > 0,05$) и при помощи диаскинтеста $13,7 \pm 5,3$ против $13,8 \pm 5,6$ ($p > 0,05$).

Проанализировав больных туберкулезом взрослых, ставших источниками инфекции для детей и подростков, мы отметили отсутствие достоверных различий между тесным семейным контактом с родителями, дедом\бабушкой (55,5%) и случайным с друзьями\соседями (44,5%) в 1-ой группе (см.табл.2).

По данным таблицы 2, видно, что отсутствовали различия между группами по источникам бактериовыделения за исключением контактов с соседями\друзьями, которые в 2-ой группе не регистрировались. Т.о. одинаково часто контакт, независимо от того длительный тесный семейный с родственниками или единичный кратковременный с друзьями, приводил к развитию заболевания. Выявленное преобладание среди контактных – матерей, возможно, связано не столько с их более тесными связями с ребенком, сколько наличие неполных семей без отца. Мы заметили, что в 1-ой группе контакты с друзьями и\или знакомыми составили в совокупности такой же процент, что и семья: 44,4% против 44,4% (25,4%+19%).

Руководствуясь нормативными документами, детям из контактов с больным туберкулезом необходимо проведение СХП [2, 6]. В 1-ой группе профилактика 1 или 2 ПТП проведена у большей половины наблюдаемых (69.7%) (табл.3). Причем, в половине случаев в условиях санатория, что подразумевало контроль за приемом ПТП. По данным таблицы 3 видно, что

пациенты из контактов отказывались от санаторного лечения. Учитывая, что заболевали дети, которые получали контролируемую химиопрофилактику ПТП, то закономерным появился вопрос: почему? Одной причиной мог быть дефект в иммунном статусе ребенка, который проявлялся в сопутствующей патологии. Действительно, ВИЧ-инфицированные дети составили . Возможно, на реализацию инфекции влияло несоответствие между лекарственной устойчивостью бактериовыделителя и действием ПТП, не оказывавшем губительного действия на МБТ. Например, при устойчивости к изониазиду у источника, ребенка профилактировали изониазидом, согласно нормативным документам [6]. В связи с подозрением на резистентность возбудителя к ПТП у источника инфекции, мы ее изучили (см.табл.4). По данным таблицы 4 установлено, что дети, которые наблюдались в 1-ой группе имели контакт с лекарственноустойчивым туберкулезом в 41,2% случаев. При этом не возможно было уточнить о чувствительности возбудителя у источника у каждого пятого 1-ой группы (19%) по причине отсутствия данных в лаборатории, т.к. эти контакты проживали за пределами нашего региона. Отсутствие сведений о лекарственной чувствительности у пациентов 2-ой группы (100%) обусловлено ограниченностью бактериологических и молекулярно-генетических методов.

Уточнив наличие лекарственной устойчивости среди тех, кто получил СХП (48 человек в 1-ой группе) и заболел туберкулезом, мы обнаружили лекарственную устойчивость у 10, что составило (20,8%). По устойчивости к ПТП выявлена ПЛУ у 2, МЛУ у 7 и ШЛУ – 1 человека. Среди тех, кто не получал СХП (11 человек 1-ой группы) все имели лекарственную устойчивость, том числе ПЛУ - 1 человека, МЛУ – 8, а ШЛУ – 2 человека.

Выводы:

1. У 80,7% источника инфекции, приведших к заболеванию ребенка, выявлено бактериовыделение;

2. Туберкулезом болели дети независимо от близости контакта. В 1-ой группе семейный контакт регистрировался в 44,4%, с соседями – 44,4%). Во 2-ой группе контакт с соседями\друзьями не выявлен ($p=0,029$);

3. Превентивная химиотерапия H или H+Z проведена у 69,7% в 1-ой и 86,7% во 2-ой группах;

4. В 1-ой группе контакт с лекарственноустойчивым туберкулезом имели 41,2% наблюдаемых;

5. У 10 из 48 получивших превентивную химиотерапию (20,8%) H или H+Z выявлена лекарственная устойчивость, т.ч. ПЛУ у 2, МЛУ у 7 и ШЛУ – 1 человека. Среди тех, кто не получал СХП (11 человек 1-ой группы) все имели лекарственную устойчивость, в том числе ПЛУ - 1 человека, МЛУ – 8, а ШЛУ – 2 человека.

Т.о. прием изониазида в качестве препарата, направленного на предотвращение развития заболевания при наличии лекарственной устойчивости к нему у источника инфекции, нецелесообразен.

Используемая литература:

1. Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких; 2015:1:19-24.
2. Челнокова О.П., Кибрик Б.С. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больным туберкулезом. Туберкулез и болезни легких; 2010:1:31- 34
3. Приказ Министерства здравоохранения 109 от 20.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезной помощи в Российской Федерации», http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/
4. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. [15 авторов]. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей; М. РООИ «Здоровье человека»; 2015: 36.

5. Аксенова В.А., ред. Туберкулез у детей и подростков : учеб. пособие для послевузовского образования; М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей; М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015: 36
7. Zhang, Y.; Yew, W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. INT J TUBERC LUNG DIS; 2009: 13(11):1320–1330
8. Перельман М.И. Фтизиатрия: учебник: с компакт-диск 4-е изд., перераб. и доп. +CD/ М.И. Перельман, И.В. Богодельникова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
9. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С. и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с виражом туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. Туберкулез и болезни легких; 2010:1: 25- 30

Для переписки:
 Белобородова Нелли Григорьевна
 8-904-4-97-34-11 nelli.beloborodova@mail.ru

Таблица 1

Варианты раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Признак\ группа	1-я группа, n=63		2-я группа, n=15		p
	n	%	n	%	
Вираз	34	54	10	67	0,825
Гиперергическая реакция на туберкулин	14	25	0	0	0,165
Монотонная реакция на туберкулин	15	25	5	33	0,795

Таблица 2

Источники – больные туберкулезом

Признак\ группа	1-я группа, n=63		2-я группа, n=15		p
	n	%	n	%	
Мать	16	25,4	10	67	0.085
отец	12	19	1	6.6	0.536
Дед\бабушка	7	11,1	4	26,4	0.269
Друзья\соседи	28	44,4	0	0	0.029

Таблица 3

Проведение превентивной химиотерапии

Признак\ группа	1-я группа, n=63		2-я группа, n=15		p	
	n	%	n	%		
Да	Санаторий	20	31.7	6	40	0.888
	амбулаторно	24	38	7	46.7	0.898
Нет		11	17.6	2	13.3	1.0
СХТ		8	12.7	0	0	0.199

Таблица 4

Лекарственная чувствительность\устойчивость у источника
бактериовыделения

Признак\ группа	1-я группа, n=63		2-я группа, n=15		p	
	n	%	n	%		
ЛУ	ПЛУ	4	6.3	-	-	-
	МЛУ	19	30.2	-	-	-
	ШЛУ	3	4.7	-	-	-
ЛЧ		25	39.8	-	-	-
Нет данных		12	19.0	15	100	0.0