



¹Н.С. Пухальская, ¹Л.И. Чернышова, ²М.А. Прелова, ²Н.И. Субботина

К ВОПРОСУ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ И ПРЕВЕНТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²Запорожский областной клинический противотуберкулезный диспансер

Ключові слова: туберкульоз, латентна туберкульозна інфекція, групи ризику, хіміопротифілактика, превентивна терапія, контрольоване лікування.

Ключевые слова: туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, группы риска, химиопротифілактика, превентивная терапия, контролируемое лечение.

Key words: tuberculosis, latent tuberculous infection, groups risk, chemoprophylaxis, preventive treatment, controlled treatment.

У статті розглядаються питання хіміопротифілактики і превентивної терапії (ХП і ПТ) туберкульозної інфекції у дітей і підлітків, обговорюються причини її неефективності. Автори вказують на доцільність проведення контрольованих курсів ХП і ПТ, диференційований підхід до призначення протифілактичного лікування дітям і підліткам різних груп ризику з туберкульозу.

В статті піднімаються питання хіміопротифілактики і превентивної терапії (ХП і ПТ) туберкульозної інфекції у дітей і підлітків, обговорюються причини її неефективності. Автори вказують на необхідність проведення контрольованих курсів ХП і ПТ, диференційований підхід до призначення протифілактичного лікування дітям і підліткам різних груп ризику.

This article explores the questions chemoprophylaxis and preventive treatment (CP and PT) of tuberculous infection among children and teenagers, give careful consideration to reasons of its inefficiency. Authors point out the necessity to carry out controlled courses of CP and PT, differentiated approach to a direction of preventive treatment for children and teenagers of other groups TB risk.

Сохранение и укрепление здоровья детей является первостепенной задачей общества [1]. Конвенция о правах ребенка, принятая ООН в 1989 году, – первый и единственный документ, где сформулированы основные права и гарантии детей, в том числе в отношении сохранения их здоровья. В ней указано, что обеспечение нормальных условий для жизни и развития детей является первоочередной задачей общества, решать которую оно должно вне зависимости от политической и экономической ситуации.

Проблема здоровья детей является отражением и следствием глобальных социально-экономических, экологических и медицинских проблем взрослого населения. Вследствие анатомо-физиологических особенностей растущего организма у детей ограничен диапазон адаптационных реакций, а чувствительность к экзогенным воздействиям повышена [1]. Поэтому дети первыми реагируют на социально-экономическое неблагополучие и являются «чутким» индикатором состояния эпидемиологической ситуации в регионе [2].

Эпидемия туберкулеза, начавшаяся в Украине с первой половины 1990-х годов, отразилась и на показателях заболеваемости детей и подростков, выросшей за последние 10 лет более чем в 2 раза (в 1990 г. – 4,6, в 2007- 9,4 на 100 тыс. детского населения) [3]. Благодаря принятыми государством мерами по борьбе с туберкулезом была достигнута стабилизация эпидемиологической ситуации. Так, темпы роста заболеваемости среди взрослого населения за последние 5 лет существенно уменьшились, и, начиная с 2005 года, отмечается снижение заболеваемости [3]. Однако показатель заболеваемости детского и подросткового населения остается стабильно высоким с незначительными ежегодными колебаниями. Значительно вырос удельный вес детей, составляющих группы риска по инфицированию и заболеванию туберкулезом. Ежегодный риск первичного инфицирования детей микобактериями туберкулеза составляет в Украине 2,5% [3] (для сравне-

ния в России – 2,0%, в эпидемиологически благополучных странах – 0,1-0,3%) [4]), а детей возрастом от одного до четырех лет – 23% [5].

В условиях эпидемии значительно ухудшилась структура клинических форм у детей в сторону распространенных и прогрессирующих форм: милиарного туберкулеза, туберкулезного менингоэнцефалита, казеозной пневмонии, фиброзно-кавернозного туберкулеза, осложненного течения заболевания [6]. Отмечается увеличение числа детей с заболеванием, выявленным в стадии кальцинации, что свидетельствует о его поздней диагностике [6]. Прогностически неблагоприятным является преобладание в структуре первичного туберкулеза первичного туберкулезного комплекса; относительно большой удельный вес составляют случаи внелегочного туберкулеза [6]. У одной трети детей с активным туберкулезом наблюдается осложненное течение заболевания, т.е. регистрируется поражение двух и более систем [7]. Стали чаще диагностироваться вторичные клинические формы, характерные для взрослого контингента [7]. Кроме того, вследствие значительного нерегистрируемого резервуара туберкулезной инфекции инфицированность детей в Украине в 10 раз выше, чем в развитых странах [1,5].

Не менее тревожно выглядит ситуация в Запорожской области. Показатели заболеваемости детского и подросткового населения превышают аналогичные показатели в Украине. Особенно настораживает структура заболеваемости: удельный вес деструктивных форм, бактериовыделения, несвоевременных и запущенных случаев, резистентного туберкулеза лидирует среди других регионов. Неблагоприятная структура заболеваемости туберкулезом детей объясняется не только неблагоприятными эпидемиологическими, социальными, медицинскими факторами, но и в значительной мере некачественно проведенными профилактическими мероприятиями среди контингентов риска инфицирования и заболевания туберкулезом [8, 9].



Формирование групп риска и работа с ними (обследование, проведения им профилактического лечения) являются основной и приоритетной составляющей работы детского фтизиатра и способствуют тому, что заболеваемость детей в 8-9 раз ниже заболеваемости взрослого контингента. В условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу у детей из групп риска (дети, находящиеся в условиях большой опасности инфицирования - контактные и заболевания - лица с латентной туберкулезной инфекцией) эффективными методами его предупреждения продолжают оставаться химиопрофилактика и превентивная химиотерапия.

Превентивная терапия лиц с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) является важным компонентом многих национальных программ борьбы с туберкулезом. Эффективность превентивной терапии ЛТБИ безусловно доказана в странах с низкой распространенностью туберкулеза [10, 11, 12]. Но, к сожалению, в национальной программе Украины по борьбе с туберкулезом превентивной терапии и химиопрофилактике отводится весьма скромное место. Как и, к сожалению, к важности проблемы детского туберкулеза в целом. За все годы независимой Украины, с момента объявления туберкулеза как глобальной проблемы и эпидемии, не было принято ни единого приказа об организации проведения профилактических и лечебных мероприятий по снижению заболеваемости туберкулезом среди детского населения.

Согласно методическим рекомендациям по проведению профилактических мероприятий химиопрофилактике и превентивной терапии подлежат [13, 14]:

- дети и подростки, которые находятся в постоянном контакте с больным активной формой туберкулеза, независимо от наличия бактериовыделения, а также в течение следующего года после контакта с бактериовыделителем, из очага смерти;
- клинически здоровые дети и подростки в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (вираж туберкулиновых проб), в т.ч. с гиперергической чувствительностью к туберкулину;
- давно инфицированные дети и подростки с нарастающим чувствительностью к туберкулину;
- дети и подростки с гиперергической чувствительностью к туберкулину;
- давно инфицированные дети и подростки во время проведения оперативных вмешательств, при лечении кортикостероидными препаратами, в период обострения тяжелых соматических заболеваний, детских инфекционных и паразитарных болезней.

Большое значение имеет и специфика подхода к химиопрофилактике и превентивной терапии. Общепринятая химиопрофилактика, проводимая среди детей и подростков из групп риска, оказывается недостаточной для предотвращения развития туберкулеза. Происходит лишь отграничение специфического процесса, а также формируются мелкие кальцинаты, которые при определенных обстоятельствах приводят к повторному развитию заболевания. Несмотря на существующие методы профилактики туберкулеза в группах риска, в последние годы в Украине

сохраняется высокая заболеваемость в группе детей с латентной туберкулезной инфекцией, что значительно превышает общую заболеваемость детей туберкулезом [3, 7, 15].

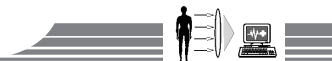
Анализ историй болезни детей и подростков, находившихся на лечении в детском отделении Запорожского областного противотуберкулезного диспансера по поводу заболевания туберкулезом или усиления туберкулиновой чувствительности выявил следующие причины неэффективности химиопрофилактики: недостаточная продолжительность курсов химиопрофилактики и превентивной терапии (ХП и ПТ); неконтролируемый прием препаратов; отсутствие дифференцированного подхода к проведению ХП и ПТ в группах риска; проведение ХП детям и подросткам из очагов туберкулезной инфекции без учета спектра устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам и полной изоляции ребенка из очага; запоздалое назначение курсов ХП и ПТ.

Предыдущими нормативными документами – приказами МОЗ Украины №№ 26, 318, 384, 385 [16, 17, 18, 19] было рекомендовано проведение химиопрофилактики и превентивного лечения ЛТБИ единственным противотуберкулезным препаратом – изониазидом в течение трех месяцев. По мнению зарубежных исследователей [20], эффективная химиопрофилактика изониазидом должна продолжаться не менее 6 месяцев, что позволяет снизить частоту развития активного туберкулеза в среднем на 60%. Меньшая продолжительность курсов превентивной терапии изониазидом приводит к недостаточной их эффективности.

Одним из главных факторов, предопределяющих неэффективность существующих подходов к химиопрофилактике и превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции, является отсутствие контролируемого приема противотуберкулезных препаратов при проведении ХП и ПТ. В статье 11, раздела III Закона Украины «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» от 05.07.2001 [21] сказано, что химиопрофилактика туберкулеза должна проводиться под контролем медицинского работника в противотуберкулезном диспансере, санатории, профилактическом кабинете. Противотуберкулезные препараты часто выдаются на руки родителям детей, которые, как правило, не обеспечивают соблюдение режима приема. В результате, назначенный курс дети и подростки получают частично, что не только не дает положительного защитного эффекта, но и является фактором риска селекции лекарственно устойчивых штаммов МБТ.

По данным зарубежных исследователей [20], эффективность контролируемого режима превентивной терапии изониазидом в течение 12 месяцев у лиц, принявших за этот период не менее 80% назначенных доз, возрастает до 90%. Критерием эффективности химиопрофилактики является снижение туберкулиновой чувствительности, отсутствие заболевания туберкулезом в течение двух лет после проведения курса превентивного лечения, исчезновение клинико – лабораторных признаков туберкулезной инфекции и восстановление функциональных возможностей ребенка и подростка [1, 8, 13, 22].

Согласно методическим рекомендациям «Химиопрофи-



лактика туберкулеза у детей и подростков в современных условиях» (Киев, 2002 г), «Организация противотуберкулезных мероприятий среди детей в условиях эпидемии» (Киев, 2002) [13, 14], а также «Инструкции о проведении химиопрофилактики у детей и подростков» приказа №26 МОЗ Украины [16], которые до сих пор не утратили своего действенного значения, химиопрофилактику рекомендуется проводить в учреждениях для детей и подростков постоянного пребывания и обучения, т.е. в школах-интернатах, санаториях. А, согласно приказа 318 МОЗ Украины, раздел 1, пункт 1.1.5 - и в стационарных отделениях противотуберкулезных диспансеров [17]. Пребывание детей в этих условиях позволяет проводить прием химиопрепаратов под непосредственным и постоянным контролем со стороны специально обученных медицинских работников. Проводимый в домашних условиях курс химиопрофилактики или превентивного лечения с выдачей препаратов на 7-10 дней не является контролируемым. В случае нарушения регулярного приема препаратов в домашних условиях рекомендуется настаивать на направлении ребенка в детские учреждения санаторного типа, где обеспечивается режим дня, нормирование физической нагрузки и контролируется регулярность приема противотуберкулезных препаратов.

Особенно важно пребывание в учреждениях санаторного и стационарного типа, в школах-интернатах детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в результате чего достигается не только контролируемый режим при проведении химиопрофилактики и превентивного лечения, но и максимальная изоляция контактных детей. Высокая частота нарастания туберкулиновой чувствительности, стойкие гиперпробы после курса химиопрофилактики у детей из очагов лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза, неблагоприятное течение заболевания у детей из этой категории очагов позволяют сделать вывод о низкой эффективности неконтролируемого режима химиопрофилактики. По данным многих авторов [9, 23], у 90% проводится неэффективная ХП, что связано с бесконтрольным приемом химиопрепаратов, их сниженной дозой (5 мг/кг) или недостаточностью сроков профилактического лечения, с нерегулярным приемом препаратов, прерыванием курса лечения, использованием препаратов основного ряда, проведением только одного курса ХП вместо показанных нескольких. Проведение ХП детям и подросткам из очагов туберкулезной инфекции без учета спектра устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПП) у источников инфекции приводит к такой же частоте заболевания контактных, как и при отсутствии превентивного лечения [4, 11, 24].

Наибольший риск заболевания в очагах туберкулезной инфекции имеют дети в возрасте до 3-х лет, а также дети и подростки с отягощающими факторами:

- первичным инфицированием (вираж), сочетании «вираж» и гиперергическая чувствительность к туберкулину;
- отсутствием поствакцинального рубца БЦЖ;
- наличием сопутствующей неспецифической патологии органов дыхания;
- с эндокринными заболеваниями, врожденными порока-

ми развития.

В этих случаях детям и подросткам рекомендуется проводить химиопрофилактику двумя препаратами в течение 3-х мес. в детских учреждениях санаторного типа, где осуществляется непрерывный контроль медицинского персонала за приемом препаратов [13, 14].

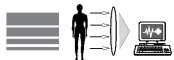
Необходимость контролируемого превентивного лечения в учреждениях стационарного, санаторного типа, в школах-интернатах детей и подростков с «виражом» туберкулиновой реакции или с нарастанием чувствительности к туберкулину у ранее инфицированных лиц определяется особенностями патогенеза первичной латентной туберкулезной инфекции. Ряд авторов показали, что у детей и подростков с виражом, получивших ХП в санаторных условиях, чувствительность к туберкулину снижалась в 2,4 раза чаще, чем у получивших ее амбулаторно [12]. Поэтому рекомендовалось шире использовать санатории для превентивного лечения и химиопрофилактики [12, 23]. Большинство исследователей считают, что обязательная ХП в течение 3 месяцев в условиях санатория должна проводиться детям, у которых имеется более двух факторов риска (препубертатный возраст, женский пол, дефекты вакцинации, нерегулярная туберкулинодиагностика, туберкулезный контакт с бактериовыделителем, гиперпробы, отсутствие ХП, наличие хронических очагов инфекции, отягощенный генеалогический анамнез, неблагоприятный социальный фактор) [9, 22, 23].

Причиной неэффективности химиопрофилактики у детей в периоде первичной туберкулезной инфекции является запоздалое назначение курсов превентивной терапии. Известно, что эффективность ХП зависит от своевременности выявления первичного инфицирования. Нередко лечение назначается почти через год (или более длительный период времени) от момента выявления инфицирования, в то время как оптимальным периодом для проведения превентивной терапии являются первые 6 мес. после выявления инфицирования.

Следует учитывать также, что у части детей и подростков курсы химиопрофилактики проводятся в условиях неполной изоляции от источников туберкулезной инфекции, что приводит к реинфекции и неэффективности курсов терапии.

Еще одной возможной причиной неэффективности ХП и ПТ является преимущественное назначение курсов терапии изониазидом и пиперазиномидом. Учитывая фармакокинетические свойства последнего, который проявляет свое действие только в кислой среде, включение в схемы ХП и ПЛ пиперазинома при отсутствии кислой казеозной среды идентично монопрофилактике одним изониазидом.

Проблемным остается вопрос химиопрофилактики детей и подростков из контактов с резистентными больными. По данным российских ученых, эффективность химиопрофилактики изониазидом у детей из контактов с больными, выделяющими устойчивые микобактерии, составляет всего 21% [4, 8, 10, 11]. Между тем до настоящего времени не разработана методика профилактической работы среди детей и подростков, инфицированных ЛУ



микобактериями туберкулеза. ХП среди них проводится по стандартной схеме одним из препаратов гидразидов изоникотиновой кислоты. В связи с этим необходим переосмотр режимов превентивного лечения.

ВЫВОДЫ

В сложившихся эпидемических условиях существующие подходы к проведению химиопрофилактики и превентивной терапии туберкулеза не обеспечивают сколько-либо достоверной защиты от заболевания туберкулезом.

В настоящее время необходима разработка новых организационно-методических и клинических подходов к проведению химиопрофилактики и превентивной терапии туберкулеза у детей и подростков из групп риска по заболеванию туберкулезом.

Необходима организация системы мониторинга эффективности курсов химиопрофилактики и превентивной терапии туберкулезной инфекции.

Целесообразным является выделение отдельной группы риска: дети и подростки из контакта с больными, выделяющие МЛУ МБТ.

В современных условиях необходимо более глубокое изучение проблемы обоснования дифференциального подхода к проведению противотуберкулезных мероприятий у детей различных групп риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информативность массовой туберкулинодиагностики / И.А.Сиренко, Н.М.Подопригора, О.Ю.Марченко, Т.И. Жидко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2008. - №3. Додаток – С.31-33.
2. Проблема сучасної педіатрії – туберкульоз / В.П.Костроміна, О.О.Речкіна, О.В.Деркач, О.І.Білогорцева // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. - №4. - С.12-17.
3. Феценко Ю.І. Туберкульоз у дітей та підлітків в Україні, динаміка основних показників за 10 років / Ю.І.Фещенко, О.І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - №2. – С.27-29.
4. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. – Москва, 2004. – С 95-102.
5. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Льницький І.Г. Основи клінічної фтизіатрії // Київ-Львів, 2007. – С.283-296.
6. Особенности туберкулеза у детей раннего возраста / И.А.Сиренко, С.А. Шматько, О.Ю.Марченко Н.М.Подопригора // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №1. – С.30-32.
7. Туберкульоз різних вікових груп населення в умовах епідемії за даними організаційно-методичних та клініко-лабораторних

досліджень / Л.І.Льницька, О.П.Костик, М.І.Сахелашвілі [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2005. – №2. – С.61-64.

8. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении и лечении туберкулеза у детей / Л.А.Митинская // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №1. – С.19-25.

9. Кривошеева Ж.И. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом органов дыхания детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции // Ж.И.Кривошеева, А.С.Позднякова, А.В.Богомазова // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: Сборник научных трудов. – Минск, 2003. – С.70-72.

10. Митинская Л.А. Выявление туберкулеза у детей из новых групп риска и эффективность химиопрофилактики / Л.А. Митинская, В.Ф. Елуфимова, Н.В. Юхименко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1996. - №6. – С.33-35.

11. Кароль О.И. Туберкулез у детей и подростков / Оксана Ивановна Кароль. - СПб: Питер, 2005. – 432с.

12. Аксенова В.А. Современные подходы к лечению детей с латентной туберкулезной инфекцией [Электронный ресурс] / В.А.Аксенова // Медицинская библиотека сервера MedLinks.Ru, раздел: Пульмонология, фтизиатрия.

13. Хіміопрофілактика туберкульозу в дітей та підлітків у сучасних умовах / Академія медичних наук, МОЗ України, інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України // Методичні рекомендації. – Київ, 2002. -23с.

14. Організація протитуберкульозних заходів серед дітей в умовах епідемії туберкульозу / Академія медичних наук, МОЗ України, інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України // Методичні рекомендації. – Київ, 2002. -23с.

15. Усанова В.О. Хіміопрофілактика туберкульозу у дітей з імунною недостатністю / В.О.Усанова // Український пульмонологічний журнал. – 2004. - №4. – С.26-28.

Наказ МОЗ України № 26 від 14.02.1996 р.

Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р.

Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р.

Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р.

16. James F .Jekel Epidemiology biostatistics and preventive medicine / James F .Jekel, Joann G. Elmore, David L. Katz.. – 2001, Boston. - P. 297.

17. Закон України «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» від 05.07.2001, розділ III, стаття 11.

18. Противотуберкулезная помощь детям и подросткам из групп риска по туберкулезу / Е.С.Овсянкина, Н.Е.Заховаева, И.Г. Кучакова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. - №12. – С.9-12.

19. Лукашова Е.Н. Выявление и профилактика туберкулеза у подростков в современных условиях / Е.Н.Лукашова, С.В. Смердин, И.Ф.Копылова // Педиатрия. – 2007. – Том 86. - №5. – С.125-127.

20. Аксенова В.А. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков / В.А.Аксенова, Е.Ф. Лугинова // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №1. – С.25-30. I

Сведения об авторах:

Пухальская Наталья Станиславовна, к. м. н., доц. кафедры фтизиатрии и пульмонологии ЗГМУ.

Чернышова Людмила Ивановна, главный внештатный детский фтизиатр областного управления охраны здоровья Запорожской облгосадминистрации, заведующая детским отделением ЗОКПД.

Прелова Марина Анатольевна, врач-фтизиатр детского отделения ЗОКПД.

Субботина Наталья Ивановна, врач-фтизиатр детского отделения ЗОКПД.

Контактные тел.. (8061)236-64-27, (8061)236-64-09

e-mail: pukhalskaya@mail.ru