

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616-002.5-085.2/.3.06-085.37-039.71-053.2

КАТИБНИКОВА
Елена Ивановна

**ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ
ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Минск 2020

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Позднякова Анастасия Семёновна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Буйневич Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПК и П учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 6 марта 2020 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, тел. 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» февраля 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз как инфекционное заболевание сохраняет высокую социальную и медицинскую значимость, как на международном, так и на национальном уровнях, обуславливая высокую актуальность научных исследований. Наиболее важной для всего мирового сообщества остается проблема лекарственно-устойчивого туберкулёза, в структуре которого значительное место занимает множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза [WHO, 2015; Г. Л. Гуревич, 2016; Е. М. Скрыгина, 2018].

Наиболее уязвимой категорией населения по заболеванию лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза являются дети, которые остро реагируют на ухудшение эпидемиологической ситуации в регионе [В. А. Аксенова, 2017]. Распространение множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза переводит это заболевание в разряд трудноизлечимых и обуславливает отсутствие должного эффекта от профилактических мероприятий, основывающихся на использовании противотуберкулёзных средств.

Перспективным направлением в условиях растущего риска инфицирования детей лекарственно-резистентными штаммами микобактерий туберкулёза является иммунокоррекция с использованием индукторов ИФН- γ у детей из групп высокого риска развития заболевания. Данные средства повышают резистентность макроорганизма к туберкулёзной инфекции благодаря стимуляции синтеза собственных интерферонов и активации ими макрофагов [А. К. Иванов, 2017]. Вышеизложенное определяет высокую актуальность проведения научного исследования по разработке и внедрению в практическое здравоохранение метода иммунокоррекции с использованием иммуномодуляторов – индукторов ИФН- γ у детей с латентной туберкулёзной инфекцией из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнена в рамках темы «Разработать и внедрить концептуальные и прикладные основы программы многофакторной профилактики, комплексной диагностики и лечения перинатальных и детских инфекций» по заданию Государственной программы научных исследований «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» – номер государственной регистрации 20072416 от 23.08.2007 г., сроки выполнения: 2007-2010 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить основные иммунологические предикторы риска развития заболевания лекарственно-устойчивым туберкулёзом у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции и на этой основе разработать метод иммунокоррекции с использованием иммуномодуляторов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку эпидемиологических показателей лекарственно-устойчивого туберкулёза у детей в Республике Беларусь.

2. Выявить клинико-иммунологические особенности лекарственно-устойчивого туберкулёза органов дыхания у детей.

3. Определить с учетом иммунологической реактивности наиболее уязвимые группы риска по развитию туберкулёза у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции и установить основные иммунологические предикторы риска развития заболевания лекарственно-устойчивым туберкулёзом.

4. Провести клинико-иммунологический анализ эффективности иммунокоррекции с использованием иммуномодуляторов глюкозаминилмурамилдипептида и меглюмина акридоната у детей из групп высокого риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Объект исследования: пациенты детского возраста (далее – пациенты) с туберкулёзом органов дыхания, дети из очага лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Предмет исследования: иммунологический статус пациентов с туберкулёзом органов дыхания и детей из очага туберкулёзной инфекции, иммунологический статус пациентов, принимающих иммунокорректирующую терапию.

Научная новизна

Проведена сравнительная оценка эпидемиологических показателей лекарственно-устойчивого туберкулёза у детей с учетом спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.

Выделены наиболее уязвимые группы риска по развитию туберкулёза у детей из очага лекарственно-устойчивого туберкулёза с учётом их иммунологической реактивности.

Определены основные иммунологические предикторы риска развития заболевания туберкулёзом у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции.

Впервые предложен и апробирован метод иммунокоррекции с использованием иммуномодуляторов глюкозаминилмурамилдипептида и меглюмина акридоната у детей из группы высокого риска развития

лекарственно-устойчивого туберкулёза, проведен клинико-иммунологический анализ его эффективности.

Положения, выносимые на защиту

1. В Республике Беларусь за период 2005-2016 гг. доля лекарственно-устойчивого туберкулёза у детей увеличилась с 7,4% до 68,5%, в основном, за счет туберкулёза с множественной (58,8%) и широкой (13,9%) лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза.

2. При отсутствии статистически значимых различий в структуре клинических форм лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного туберкулёза у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулёзом наблюдается более тяжелое клиническое течение заболевания: более частая регистрация осложненных – 20,3% и деструктивных форм заболевания – 52,4% с более медленным абациллированием – 25,8% (95% ДИ: 19%-33%, $\chi^2=4,79$ (с поправкой Йетса), $p=0,03$) и более медленным закрытием полостей распада – 12,6% пациентов (95% ДИ: 9%-21%, $\chi^2=8,42$, $p=0,004$), что сопряжено с их иммунной недостаточностью.

3. Среди детей, проживающих в очаге лекарственно-устойчивого туберкулёза, наиболее угрожаемыми группами по развитию заболевания являются дети с частыми ОРЗ (более 4 раз в год) и с наличием социально-неблагополучного статуса. Иммунологическая реактивность данной категории детей характеризуется статистически значимым снижением CD3+ клеток до 51,4% (50,8-53,2), $p<0,001$; пула активированных Т-лимфоцитов до 3,4% (2,7-3,7), $p<0,001$; ИФН- γ до 42,4 пг/мл (15,2-73,6), $p<0,001$ и ИЛ-1R α до 91,8 пг/мл (94,1-103,4), $p<0,001$; высоким содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α – 163,7 пг/мл (159,4-170,2), $p=0,03$ и ИЛ-1 β – 75,1 пг/мл (50,2-100,1), $p<0,001$. Основными иммунологическими предикторами риска развития заболевания туберкулёзом у детей является снижение уровня ИФН- γ менее 40 пг/мл (чувствительность 81%, специфичность 75%) и повышение уровня ИЛ-1 β выше 70 пг/мл (чувствительность 97%, специфичность 81%).

4. Использование иммуномодуляторов глюкозаминилмурамилдипептида и меглюмина акридонатацетата для иммунокоррекции у детей из групп высокого риска развития заболевания имеет клинико-иммунологическую эффективность за счет снижения относительного риска на 10,4% (95% ДИ: 3,1-13,6) и снижения абсолютного риска на 9,3% (95% ДИ: 2,4-8,9), снижения специфической сенсibilизации организма, определяемой по степени выраженности туберкулиновой реакции – с высокой нормергической (15,8-15,2 мм) до умеренной нормергической (8,7-9,5 мм); снижением заболеваемости ОРЗ на 78,7%; нормализации иммунологических нарушений – повышения концентрации эндогенного ИФН- γ – на фоне приема меглюмина акридонатацетата с 54,6 пг/мл

до 172,1 пг/мл, $p < 0,001$, на фоне приема глюкозаминилмурамилдипептида с 44,2 пг/мл до 197,2 пг/мл, $p < 0,001$.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем определена тема диссертационного исследования и его методическое решение, разработаны новые методы иммунокоррекции для предупреждения заболевания у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции.

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, выполнен патентный поиск, клинический раздел работы, разработана карта обследуемого пациента, проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном этапах лечения, сформированы группы пациентов, создана электронная база полученных результатов и проведена их статистическая обработка, подготовлены иллюстрации, проведен анализ и теоретическое обобщение полученных данных (вклад диссертанта – 87%) [1, 4, 5, 8, 10, 11, 13].

Самостоятельно автором проведен сравнительный анализ эффективности методов иммунокоррекции для предупреждения заболевания лекарственно-устойчивым туберкулёзом у детей из групп высокого риска, проведена аналитическая трактовка полученных результатов (вклад диссертанта – 90%) [2, 3, 6, 12, 15].

Все главы диссертационного исследования написаны автором лично. Полученные результаты опубликованы в статьях [1–8], материалах конференций и тезисах [9–16]. Самостоятельно оформлена заявка на получение патента Республики Беларусь, получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение, Министерством здравоохранения утверждена инструкция по применению [17] (личный вклад соискателя – 89%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на республиканской научно-практической конференции «Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулёза» (Минск, 2007); VII Национальном Астма-Конгрессе (Киев, 2013); семинаре с международным участием «Актуальные проблемы пульмонологии», (Минск, 2015); международной научно-практической конференции «ВИЧ-ассоциированный туберкулёз: эпидемиологические, клинические и социальные аспекты» (Гродно, 2015); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы в пульмонологии» (Минск, 2016); республиканской научно-практической конференции «Научные исследования в медицине: от

теории к практике» (Минск, 2016); областной научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: вызовы времени» (Гродно, 2016); первом евразийском форуме с участием государств-участников СНГ «Последипломное медицинское образование и научные исследования: современный взгляд и перспективы» (Минск, 2017); научно-практической телеконференции с международным участием «Борьба с инфекциями в условиях роста антибиотикорезистентности» (Минск, 2017).

Результаты исследования внедрены в практическую работу противотуберкулёзных учреждений и в учебный процесс ГУО «БелМАПО», что подтверждено 6 актами внедрения.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ общим объёмом 4,28 авторских листа, в том числе 8 статей в научных журналах, из них 5 соответствующих п. 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», 8 публикаций – в материалах съездов, конференций, симпозиумов, тезисах докладов. Получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение. Министерством здравоохранения утверждена инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, 3 глав с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, библиографического списка (27 страниц), включающего 295 наименований работ, из них 240 на русском языке, 55 – на английском языке и 16 публикаций соискателя. Работа содержит 22 таблицы на 20 страницах и 13 рисунков на 10 страницах. Приложения (акты внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение, титульный лист инструкции по применению, заявка на выдачу патента на изобретение) представлены на 8 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Литературный обзор посвящен анализу эпидемиологической ситуации и распространенности туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в мире и Республике Беларусь, механизмам формирования иммунного ответа на туберкулёзную инфекцию, методам иммунокоррекции.

Для характеристики эпидемиологических показателей туберкулёза был проведен анализ заболеваемости за период 2005-2016 гг. у взрослых и детей в Республике Беларусь.

В ретроспективное исследование особенностей проявления туберкулёза органов дыхания у детей, структуры клинических форм, распространенности туберкулёзного процесса, тяжести течения, структуры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза, влияния факторов риска на развитие лекарственно-устойчивого туберкулёза, иммунологического статуса были включены пациенты с активной формой туберкулёза органов дыхания 0-18 лет ($n=229$), находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в период 2006-2015 гг. В группу не включались дети с туберкулёзом иных локализаций, с отсутствием бактериовыделения. Пациенты были разделены на 2 группы:

- основная группа (ОГ) – 143 пациента с лекарственно-устойчивым туберкулёзом органов дыхания (ЛУ ТБ);
- группа сравнения (ГС) – 86 пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулёзом органов дыхания (ЛЧ ТБ).

Анализ иммунологических показателей проводился у 34 пациентов с ЛУ ТБ органов дыхания, средний возраст которых составил $12,2 \pm 1,1$ лет: мальчиков – 15 (44,1%), девочек – 19 (55,9%).

Группа контроля (ГК) ($n=36$) – здоровые дети, у которых определяли референтный уровень иммунологических показателей. Критерии включения: дети из здорового окружения с отсутствием медицинских и социальных факторов риска.

Показатели крови оценивались по уровню СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД19+, ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1R α , ФНО- α .

В проспективное рандомизированное исследование были включены дети ($n=146$) с латентной туберкулёзной инфекцией из очагов ЛУ ТБ. Анализировали их анамнестические данные, характер сопутствующей патологии, социальный статус, иммунологические показатели для определения групп высокого риска по развитию заболевания туберкулёзом и иммунологических предикторов заболевания.

Иммунологическое исследование проводилось у 31 ребенка с латентной туберкулёзной инфекцией из очага ЛУ ТБ, средний возраст составил $11,8 \pm 1,1$ года, девочек было 18 (58%), мальчиков – 13 (42%).

Иммунологические показатели оценивались по уровню СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД19+, ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1R α , ФНО- α .

В рандомизированное, открытое, параллельное исследование по проведению оценки эффективности иммунокоррекции иммуномодуляторами глюкозаминилмурамилдипептидом (ГМДП) и меглюмином акридонацетатом

(МА) были включены 153 ребенка из групп высокого риска по заболеванию ЛУ ТБ.

Критериями включения были: контакт с пациентом, выделяющим резистентную к противотуберкулёзным препаратам микобактерию туберкулёза (МБТ), наличие социально-неблагополучного статуса (алкоголизм или наркомания источника туберкулёзной инфекции, неблагоприятные жилищные условия, асоциальный образ жизни родителей, малообеспеченная многодетная семья), наличие сопутствующей патологии (более 4-х раз в год ОРЗ) – 99 детей (67,8%, 95% ДИ: 62%-73%), пневмонии (2 года подряд) – у 21 ребенка, что составило 14,3% (95% ДИ: 11%-17%), рецидивирующие бронхиты – 67 детей (45,8%, 95% ДИ: 34%-51%).

Все лица, включенные в исследование, прошли предварительное обследование перед назначением превентивного лечения, которое включало: осмотр фтизиатра, лабораторное исследование крови и мочи, рентгенографию органов грудной клетки, туберкулинодиагностику, иммунологическое исследование, консультацию иммунолога. У обследованных детей была установлена латентная туберкулёзная инфекция при отсутствии признаков туберкулёзной интоксикации и локального туберкулёзного процесса.

Дети (n=153) были разделены на две группы:

Группа лечения – I группа n=53 – дети, получавшие для иммунокоррекции иммуномодулятор ГМДП в дозировке 1 мг однократно в течение 10 дней, средний возраст детей составил $11,8 \pm 1,1$ лет, мальчиков было в группе 25 (47,2%), девочек – 28 (52,8%), II группа, n=42 – дети, получавшие для иммунокоррекции иммуномодулятор МА по 300 мг однократно по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки, средний возраст детей – $11,2 \pm 0,9$ года, мальчиков было 22 (52,3%), девочек – 20 (47,7%).

Группа сравнения (n=58) – дети, не получавшие превентивное лечение, средний возраст которых составил $10,8 \pm 1,0$ года. Мальчиков в группу включено 27 (46,6%), девочек – 31 (53,4%).

Иммуномодулирующий эффект ГМДП и МА анализировали по показателям иммунограмм (исследовался уровень СД3+, СД4+, СД8+, СД16+, СД19+ лимфоцитов методом фенотипирования в тестах розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами и концентрация цитокинов ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1R α , ФНО- α до и после курса использования иммуномодуляторов).

Эффективность иммунокоррекции оценивали по динамике туберкулиновой чувствительности, отражающей степень специфической сенсibilизации организма МБТ до и после курса применения иммуномодуляторов, по уровню заболеваемости ОРЗ, а также сопоставляя уровень заболеваемости туберкулёзом в группе детей, принимавших превентивное лечение с группой сравнения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ STATISTICA 10.0 (лицензионный номер BXXR207F38502FA-D), SPSS 13 и Winperi (версия 11.44). Соответствие характера распределения количественных признаков закону нормального распределения определялось с помощью критериев Шапиро–Уилка. Количественные переменные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q25%; Q75%)) в случае распределения, отличающегося от нормального. Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот (%). Определяли 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для относительных частот по методу Уилсона. Для сравнения групп по количественным признакам, использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, критерия хи-квадрат с поправкой Йетса или точного двустороннего критерия Фишера. Для характеристики диагностической и прогностической значимости маркеров, факторов риска или моделей, а также для определения порогового значения маркера использовали ROC-анализ с оценкой площади под характеристической кривой (AUC), стандартной ошибки (SE) и 95% ДИ для AUC, определяли чувствительность, специфичность, диагностическую эффективность, прогностическую ценность положительного результата и прогностическую ценность отрицательного результата. Для сравнения зависимых групп использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Оценку эффективности лечения выполняли по данным, полученным от пациентов, завершивших курс наблюдения по исследуемым препаратам (популяция Per Protocol). Определялись показатели снижения относительного и абсолютного риска, число больных, которых необходимо пролечить, чтобы избежать одного случая заболевания (ЧБНЛ).

Результаты исследования

Оценка эпидемиологических показателей в период 2005-2016 гг. в Республике Беларусь позволила установить, что заболеваемость ЛУ ТБ у взрослых выросла более чем в 2 раза – с 34,9% до 81,9%. К 2016г. динамика заболеваемости ЛУ ТБ у детей имела более выраженные негативные тенденции по сравнению с взрослым населением. ЛУ ТБ у детей составил 68,5% в 2016 г., что в 9 раз превышало аналогичный показатель 2005 г.

Анализ лекарственной устойчивости МБТ у детей, заболевших ЛУ ТБ за период 2006-2015 гг., позволил установить, что наибольшее количество пациентов из основной группы – 84 (58,8%) – выделяли МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, широкая лекарственная устойчивость МБТ регистрировалась в 20 (13,9%) случаях, с моно- и полирезистентностью было выявлено 39 (27,3%) пациентов.

В ОГ пациентов устойчивость МБТ к изониазиду определялась в 85,7% случаев, к рифампицину – у 57,1%, к пиразинамиду – у 43,1%, к этамбутолу – у 56,7%, к стрептомицину – у 57,2%, к амикацину – у 41,9%, к канамицину – у 29,1%, капреомицину – у 42,8%, к офлоксацину – у 28,5%, к левофлоксацину – у 14,7% и к циклосерину – у 14,2%. Данный анализ подтвердил невозможность проведения химиопрофилактики в лекарственно-устойчивом очаге туберкулёзной инфекции, так как химиопрофилактика проводится с использованием изониазида, лекарственная устойчивость к которому преобладает, составляя 85,7% у заболевших ЛУ ТБ детей.

За период 2014-2016 гг. доля детей, проживающих в контакте с пациентами, выделяющими лекарственно-устойчивую МБТ, увеличилась с 39,2% до 67,8%.

Анализ результатов обследования пациентов с ЛУ ТБ позволил установить, что большинство пациентов – 48,2% – имели сочетание эпидемиологического (проживание с пациентами, выделяющими лекарственно-устойчивую МБТ), медицинского и социального факторов риска.

Анализ структуры клинических форм туберкулёза органов дыхания не выявил значимых различий у пациентов ОГ и ГС. В обеих группах пациентов отмечено преобладание инфильтративного туберкулёза: в ОГ – у 121 пациента (84,2%, 95% ДИ: 78%-89%), в ГС – в 73 случаях (84,4%, 95% ДИ: 43%-59%) ($\chi^2=0,00$, $p=0,95$).

Тяжесть течения туберкулёза определяется регистрацией осложнений, которые были зарегистрированы значимо чаще у пациентов с ЛУ ТБ – 29 детей (20,3%, 95% ДИ: 14%-27%), тогда как в группе заболевших туберкулёзом без лекарственной устойчивости МБТ детей – у 7 пациентов (8,4%, 95% ДИ: 4%-16%) ($\chi^2=5,09$ критерий χ^2 с поправкой Йетса, $p=0,024$).

Осложнения заболевания в виде плевритов имел 21 пациент ОГ (14,7%, 95% ДИ: 10%-21%), у 8 пациентов (5,6%, 95% ДИ: 3%-11%) выявлялось кровохарканье. У пациентов с ЛУ ТБ наблюдалось также более медленное закрытие полостей распада, что соответствовало более частой регистрации у них МБТ, выявляемой методом микроскопии: у 37 пациентов основной группы (25,8%, 95% ДИ: 19%-33%) и у 11 (12,7%, 95% ДИ: 7%-21%) пациентов с туберкулёзом без лекарственной устойчивости МБТ ($\chi^2=4,79$, критерий χ^2 с поправкой Йетса, $p=0,03$). Закрытие полостей распада через 4-5 месяцев лечения выявлялось у 18 (12,6%, 95% ДИ: 9%-21%) пациентов основной группы и у 24 (27,9%, 95% ДИ: 27%-51%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=8,42$, $p=0,004$).

У пациентов ОГ наблюдалось снижение количества общих СДЗ+ до 32,8% (32,1-33,8), $p<0,001$; СД4+ – до 26,4% (24,8-28,6), $p=0,03$; СД8+ – до 30,2% (29,8-32,2), $p=0,04$, что статистически значимо ниже, чем у детей ГК. У пациентов ОГ по сравнению с пациентами ГК наблюдалось повышение естественных

киллеров (CD16+) до 19,2% (18,0-19,7), повышение концентрации CD19+ лимфоцитов до 22,3% (21,8-22,4), $p=0,01$ и отмечался высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β 54,4 (50,2-59,7) пг/мл, $p<0,001$. Концентрация ИЛ-4 составляла у пациентов ОГ 49,6 (42,9-61,7) пг/мл (у ГК – 23,4 (19,2-27,0) пг/мл, $p<0,001$). Уровень основного медиатора клеточного иммунного ответа – ИФН- γ в ОГ детей был низким и составлял 61,3 (54,4-70,4) пг/мл, преимущественно у пациентов с распространенными формами заболевания, $p<0,001$. У пациентов ОГ были снижены уровни: ИЛ-8 до 23,4 (22,0-25,3) пг/мл, ИЛ-1R α до 173,2 (103,1-209,1) пг/мл, что различалось с данными пациентов ГК (107,7 (105,7-109,7) пг/мл и 426,5 (396,6-458,4) пг/мл), $p<0,001$. Выявлено значительное снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов ОГ до 2,7 (2,4-2,9) пг/мл (в ГК – 39,5 (34,5-47,4)), $p<0,001$.

Анализируя результаты обследования детей из очага ЛУ ТБ, установили, что 114 (78,1%) имели в анамнезе интеркуррентные заболевания, среди которых преобладали ОРЗ чаще 4-х раз в год – у 99 детей (67,8%), пневмонии – более двух раз в год или один раз в год на протяжении двух лет наблюдения у 21 ребенка (14,3%) и рецидивирующие бронхиты – у 67 детей (45,8%). Социально неблагополучный статус имели 90 детей (61,6%, 95% ДИ: 52%-79%). У данной категории детей установлено снижение количества общих Т-лимфоцитов в 58,1% случаев. Данный показатель был снижен до 51,4% (50,8-53,2), что статистически значимо ниже, чем в группе контроля, $p<0,001$. Количество активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ было в два раза ниже в основной группе детей – 3,4% (2,7-3,7) по сравнению с группой контроля – 6,9% (6,4-7,1), $p<0,001$. Среднегрупповое значение ИФН- γ у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции составило 42,4 (15,2-73,6) пг/мл, $p<0,001$, что значимо ниже аналогичного уровня показателя у здоровых детей, причем у 13 (41,9%) детей ИФН- γ определялся в следовых концентрациях. Дисбаланс в цитокиновом статусе у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции также характеризовался повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α до 163,7 (159,4-170,2) пг/мл, $p=0,03$ и ИЛ-1 β до 75,1 (50,2-100,1) пг/мл, $p<0,001$, снижением в 4 раза по сравнению с референтным уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до 4,4 (4,0-6,5) пг/мл и ИЛ-1R α до 91,8 (94,1-103,4) пг/мл, $p<0,001$.

Сопоставление иммунологических показателей у детей, заболевших ЛУ ТБ и детей из очага ЛУ ТБ, позволило установить усугубление иммунологического дисбаланса при развитии заболевания. Показатель CD3+ у заболевших туберкулёзом детей составил 32,8% (32,1-33,8), что было статистически значимо ниже аналогичного показателя у инфицированных МБТ детей из групп риска – 51,4% (50,8-53,2), $p<0,001$ и сопровождалось значительным снижением Т-хелперов до 26,4% (24,8-28,6) в сравнении с 36,6% (35,7-38,4)

у инфицированных МБТ детей, $p=0,01$. ИРИ при этом был значительно ниже – 0,9 (0,86-1,09) у заболевших туберкулёзом детей, чем у инфицированных МБТ – 1,44 (1,27-1,55), $p<0,001$. Усугубление цитокинового дисбаланса проявлялось у пациентов также низкими концентрациями противовоспалительного ИЛ-1R α – 173,2 (103,1-209,1) пг/мл, $p<0,001$. Определялось низкое содержание ИФН- γ : у заболевших туберкулёзом детей – 61,3 (54,4-70,4) пг/мл, у инфицированных МБТ детей – 42,4 (15,2-73,6) пг/мл, $p=0,04$.

Для выявления основных иммунологических предикторов принадлежности детей из очага ЛУ ТБ к группе высокого риска заболевания ЛУ ТБ были выделены 2 подгруппы детей: с высоким риском заболевания ТБ (с рецидивирующими бронхитам и пневмониями, частыми ОРЗ более 4 раз в год и неблагополучным социальным статусом – 31 ребенок) и низким риском (из благополучных семей и без интеркуррентных заболеваний – 32 ребенка). Для детей из подгруппы высокого риска было характерно снижение уровня Т-лимфоцитов до 51,6 (51,1-53,6), $p<0,001$; Т-хелперов до 31,0 (29,2-33,5), $p=0,003$; ИФН- γ до 21,1 (13,3-34,3), $p<0,001$; ИЛ-1R α до 78,6 (19,1-134,5), $p<0,001$ и повышение количества естественных киллеров до 19,2 (18,3-19,9), $p<0,001$, а также концентрации ИЛ-1 β до 84,5 (77,9-88,0), $p<0,001$ и ИЛ-1 α до 186,7 (181,0-197,2), $p<0,001$.

С помощью ROC-анализа были определены два наиболее значимых предиктора – ИФН- γ (AUC=0,835, SE=0,054, $p<0,001$, 95% ДИ: 0,730-0,940) и ИЛ-1 β (AUC=0,974, SE=0,015, $p<0,001$, 95% ДИ: 0,945-1,004). Значение ИФН- γ менее 40 пг/мл (чувствительность 81%, специфичность 75%) и уровень ИЛ-1 β выше 70 пг/мл (чувствительность 97%, специфичность 81%) могут быть предикторами принадлежности ребенка к группе высокого риска развития туберкулёза и могут служить основанием для назначения ребенку из очага ЛУ ТБ иммунокоректоров (рисунок 1).

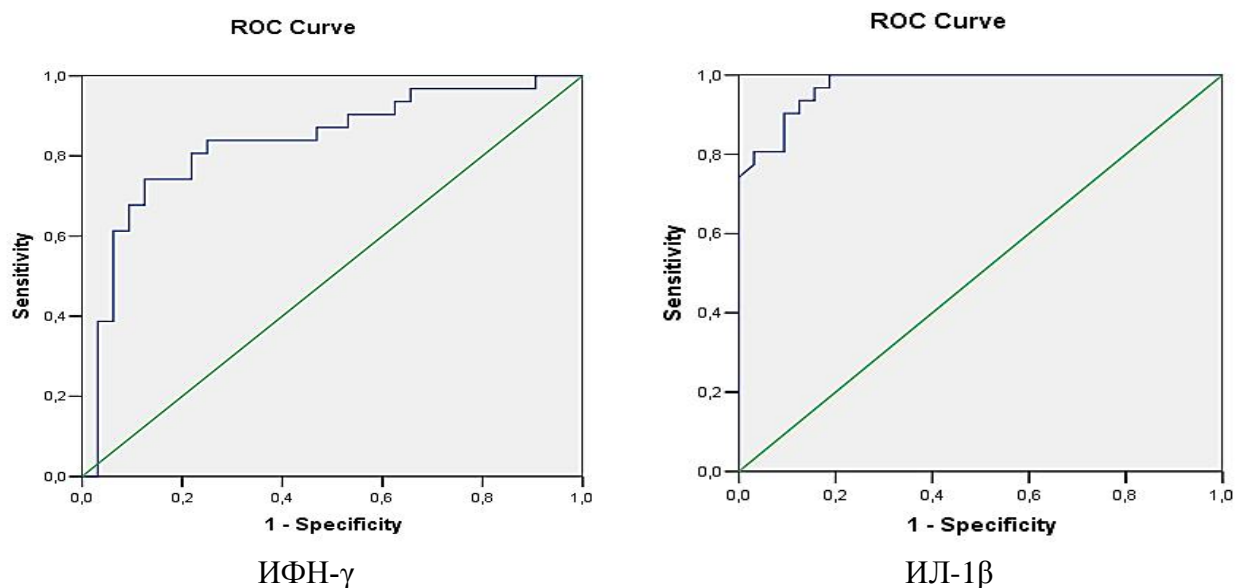


Рисунок 1. – ROC-кривые для показателей ИФН- γ и ИЛ-1 β

Таким образом, иммунный дисбаланс, выявленный у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции с наличием интеркуррентных заболеваний, проживающих в неблагополучных социальных условиях, может способствовать развитию заболевания туберкулёзом. Данную категорию детей следует относить к группе высокого риска по развитию ЛУ ТБ и проводить у них иммунокоррекцию с учетом основных иммунологических предикторов заболевания.

Для анализа эффективности использования иммунокорректоров в группе высокого риска была сформирована группа лечения (n=95), в которую вошли дети, получавшие ГМДП – I группа (n=53), МА – II группа (n=42) и группа сравнения (n=58) – без иммунокоррекции.

Анализ эффективности использования иммуномодуляторов позволил установить снижение туберкулиновой чувствительности у 39 детей (73,6%, 95% ДИ: 60%-83%) I группы и у 31 ребенка (73,8%, 95% ДИ: 58%-84%) II группы ($\chi^2=0,01$; $p_{I-II}=0,9$), а также отсутствие в обеих группах гиперергического ответа на туберкулин.

Нарастание туберкулиновой реакции отмечалось только у 14 детей (26,4%, 95% ДИ: 17%-40%) I группы и у 11 детей (26,2%, 95% ДИ: 15%-41%) II группы ($\chi^2=0,01$; $p_{I-II}=0,9$).

У детей группы сравнения снижение туберкулиновой чувствительности выявлялось у 18 человек (31,1%, 95% ДИ: 23%-48%). Чаще в сравнении с I и II группами, у детей, не получавших иммунокоррекцию, выявлялось нарастание туберкулиновой реакции в 40 случаях (68,9%, 95% ДИ: 51%-76%), из них в 17 (29,3%, 95% ДИ: 21%-46%) – до гиперергической ($\chi^2=15,5$; $p_{I-III}=0,0001$, $\chi^2=14,3$; $p_{II-III}=0,0002$) (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнительный анализ эффективности использования иммуномодуляторов по результату туберкулиновой реакции

Группы наблюдения		Результат туберкулиновой реакции	
		Снижение/стабилизация туберкулиновой реакции	Нарастание туберкулиновой реакции
Группа лечения	I группа n=53 (ГМДП)	39 (73,6%)	14 (26,4%)
	II группа n=42 (МА)	31 (73,8%)	11 (26,2%)
Группа сравнения	n=58	18 (31,1%)	40 (68,9%)

Размер папулы уменьшился с 15,8 (13,2-16,8) мм до 8,7 (6,9-9,2) мм, $p=0,02$, у детей, получавших для иммунокоррекции ГМДП. У детей, получавших МА, уменьшение папулы отмечалось с 15,2 мм (14,9-16,7) до 9,5 (7,9-11,2) мм, $p=0,02$, в то время как у детей группы сравнения размер папулы изменялся статистически незначимо – с 14,6 (12,7-15,8) мм до 11,6 (10,4-12,2) мм, $p=0,07$ (таблица 2).

Таблица 2. – Динамика туберкулиновой реакции на фоне использования ГМДП и МА

Группы наблюдения		Средний размер туберкулиновой реакции (папулы) в мм Me (25%; 75%)		p
		до иммунокоррекции	после иммунокоррекции	
Группа лечения	I группа n=53 (ГМДП)	15,8 (13,2-16,8)	8,7 (6,9-9,2)	p=0,02
	II группа n=42 (МА)	15,2 (14,9-16,7)	9,5 (7,9-11,2)	p=0,02
Группа сравнения	n=58	14,6 (12,7-15,8)	11,6 (10,4-12,2)	p=0,07

Иммунологическое исследование в динамике до и после курса иммуномодулятором ГМДП позволили установить, что в I группе детей среднее значение CD3⁺ повысилось до 71,9% (69,9-74,6), p<0,001, содержание CD4⁺ – до 38,1% (36,9-38,8), p=0,04, соотношение CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов возросло до 1,58 (1,51-1,67), p=0,03; продукция ИФН-γ повысилась до 197,2 (146,1-230,1) пг/мл, p<0,001. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1α снизился до 93,8 (60,1-120,8) пг/мл, p<0,05, а уровень ИЛ-1Rα повысился до 159,9 (154,5-163,9) пг/мл, p<0,001.

Использование МА сопровождалось повышением уровня CD3⁺ с 60,1% (58,7-63,9) до 68,3% (67,0-69,9). Кроме того, имелась тенденция к некоторому повышению количества CD4⁺ с 38,2% (36,5-40,0) до 39,1% (38,2-39,8) и снижению CD8⁺ с 29,0% (27,3-30,1) до 25,8% (24,6-28,4), что привело к статистически значимому увеличению соотношения CD4⁺/CD8⁺ с 1,28 (1,21-1,39) до 1,50 (1,42-1,53), p=0,01. ИФН-γ значимо повышался с 54,6 (30,0-75,9) пг/мл до 172,1 (131,1-211,4) пг/мл, p<0,001; уровень провоспалительного ИЛ-1β снизился с 72,4 (59,4-86,4) до 27,0 (24,8-29,2), p<0,001.

У детей группы сравнения наблюдалась тенденция к усугублению иммунологического дисбаланса: уровень CD 3⁺ снизился с 62,5% (59,8-64,2) до 59,5% (57,3-61,4), CD4⁺ – с 36,4% (35,5-37,8) до 31,9% (31,5-32,5); соотношение CD4⁺/CD8⁺ увеличивалось незначительно с 1,42 (1,37-1,50) до 1,48 (1,40-1,53), p=0,57; концентрация провоспалительного ИЛ-1β повысилась с 83,3 (68,1-107,3) пг/мл до 146,4 (90,2-174,9) пг/мл, p<0,001.

На фоне применения иммуномодуляторов не отмечалось побочных эффектов, которые бы вынуждали прекратить прием лекарственных средств.

Таким образом, применение иммуномодуляторов у детей из групп высокого риска позволяет предупредить заболевание ЛУ ТБ путем устранения иммунного дисбаланса, снижения случаев заболевания ОРЗ и специфической сенсibilизации организма, хорошо переносится и может применяться в качестве иммунокоррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Эпидемиологический анализ туберкулёза в Республике Беларусь выявил снижение заболеваемости взрослого населения с 49,8 до 27,6 на 100 тыс. за период 2006-2016 гг. Снижение заболеваемости туберкулёзом подростков произошло с 12,9 до 8,0 на 100 тыс. за исследуемый период, а заболеваемость туберкулёзом детей не подвергалась значительным колебаниям, составляя в среднем 1,8 на 100 тыс. На этом фоне показатель заболеваемости туберкулёзом с бактериовыделением у взрослых имел рост с 18,6 до 23,5 на 100 тыс. к 2013 г., сопровождаясь негативной тенденцией увеличения доли ЛУ ТБ в 2 раза среди взрослых (с 34,9% до 81,9%) и в еще большей степени (в 9 раз) – среди детей (с 7,4% в 2005 г. до 68,5% в 2016 г.). Заболеваемость туберкулёзом детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции значительно превышает детскую заболеваемость туберкулёзом [2, 4, 12, 13].

2. Наиболее часто выявляемая категория пациентов (48,2%) среди заболевших ЛУ ТБ – это дети с сочетанием эпидемиологического медицинского и социального факторов риска. У детей с ЛУ ТБ при отсутствии различий в клинической структуре в сравнении с ЛЧ ТБ установлено более тяжелое течение заболевания, характеризующееся более медленными абациллированием – 25,8% случаев (95% ДИ: 19%-33%) и более медленным закрытием полостей распада – 12,6% случаев (95% ДИ: 9%-21%). В сравнении с ЛЧ ТБ пациенты с ЛУ ТБ чаще имели деструктивные и осложненные формы заболевания. Осложнения протекали с преобладанием плевритов у 14,7% пациентов (95% ДИ: 10%-21%) и кровохарканья у 5,6% пациентов (95% ДИ: 3%-11%). Данные проявления туберкулёза характеризовались иммунным дисбалансом, который проявлялся снижением концентрации ИФН- γ до 61,3 пг/мл (54,4-70,4), $p < 0,001$; ИЛ-1 $R\alpha$ до 173,2 пг/мл (103,1-209,1), $p < 0,001$; ИЛ-8 – до 23,4 пг/мл (22,0-25,3), $p < 0,001$; ИЛ-10 до 2,7 пг/мл (2,4-2,9), $p < 0,001$ и значимо повышенной концентрацией провоспалительного цитокина ИЛ-1 β до 54,4 пг/мл (50,2-59,7), $p < 0,001$ на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов до 32,8 % (32,1-33,8), $p < 0,001$, что указывает на необходимость проведения иммунокоррекции [2, 4, 8, 9, 13, 14].

3. За период 2014-2016 гг. доля детей, проживающих в контакте с пациентами, выделяющими лекарственно-устойчивую МБТ, увеличилась с 39,2% до 67,8%. Анализ иммунологической реактивности установил у них снижение количества общих Т-лимфоцитов (CD3+) до 51,4 (50,8-53,2, $p < 0,001$) и активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ до 3,4 (2,7-3,7, $p < 0,001$), снижение уровня ИФН- γ до 42,4 пг/мл (15,2-73,6, $p < 0,001$). Дисбаланс

в цитокиновом статусе характеризовался повышением ИЛ-1 α до 163,7 (159,4-170,2) пг/мл, $p=0,03$ и ИЛ-1 β до 75,1 (50,2-100,1) пг/мл, $p<0,001$ и снижением в 4 раза противовоспалительного цитокина ИЛ-4 до 4,4 (4,0-6,5) пг/мл, $p<0,001$. Сравнительный анализ иммунологической реактивности у детей, проживающих в очаге ЛУ ТБ и заболевших ЛУ ТБ, позволил установить усугубление иммунологического дисбаланса, ответственного за протективный эффект в отношении туберкулёзной инфекции. Было отмечено, что снижение CD3+лимфоцитов у заболевших туберкулёзом детей проявлялось более низким их содержанием – 32,8% (32,1-33,8), чем у инфицированных МБТ детей – 51,4% (50,8-53,2, $p<0,001$). Развитие заболевания характеризовалось также значительным снижением Т-хелперов до 26,4% (24,8-28,6) в сравнении с инфицированными МБТ детьми – 36,6% (35,7-38,4, $p<0,001$ и повышением концентрации CD8+ лимфоцитов до 30,2% (29,8-32,3), а также снижением иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) до 0,9 (0,86-1,09) (у инфицированных МБТ – 1,44 (1,27-1,55, $p<0,001$). Цитокиновый дисбаланс проявлялся у пациентов низкими концентрациями противовоспалительного ИЛ-1R α – 173,2 (103,1-209,1) пг/мл, $p<0,001$, низким уровнем ИФН- γ – 61,3 (54,4-70,4) пг/мл, $p<0,001$ и выраженным повышением уровня ИЛ-1 β до 54,4 (50,2-59,7) пг/мл по сравнению с детьми из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции – 75,1 (50,2-100,1) пг/мл, $p<0,001$. Значение ИФН- γ менее 40 пг/мл (чувствительность 81%, специфичность 75%) и уровень ИЛ-1 β выше 70 пг/мл (чувствительность 97%, специфичность 81%) могут быть иммунологическими предикторами принадлежности ребенка из очага ЛУ ТБ к группе высокого риска развития активного туберкулёза и являются основанием для назначения ребенку иммунокоррекции [1, 2, 4, 5, 10, 11, 15].

4. Использование ГМДП и МА у детей имеет высокий клинико-иммунологический эффект, сопряженный со снижением туберкулиновой чувствительности с высокой нормергической (14,6-15,8 мм) до умеренной нормергической (8,7-9,5 мм) у 39 детей (73,6%, 95% ДИ: 60%-83%) при использовании ГМДП, и у 31 ребенка (73,8%, 95% ДИ: 58%-84%) – при использовании МА, исключает гиперергический ответ на туберкулин. Иммунологический эффект иммуномодуляторов проявлялся повышением уровня концентрации CD3+ клеток и соотношения иммунорегуляторных популяций CD4+/CD8+ с 1,28 (1,21-1,39) до 1,50 (1,42-1,53), $p=0,01$ при применении МА и с 1,40 (1,35-1,44) до 1,58 (1,51-1,67), $p=0,03$ при применении ГМДП. Снижение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α с 168,9 (117,2-205,4) пг/мл до 93,8 (60,1-120,8) пг/мл, $p<0,001$ и ИЛ-1 β с 58,7 (37,1-70,8) пг/мл до 25,0 (1,9-72,9) пг/мл, $p<0,001$ отмечалось при использовании ГМДП и ИЛ-1 α – с 158,2 (150,5-163,7) пг/мл до 108,0 (100,2-118,4) пг/мл, $p=0,03$; ИЛ-1 β – с 72,4

(59,4-86,4) пг/мл до 27,0 (24,8-29,2) пг/мл, $p < 0,001$ – при использовании МА. Использование иммунокорректоров проявлялась снижением частоты заболеваний ОРЗ, снижением туберкулиновой чувствительности, значительным повышением концентрации ИФН- γ : на фоне приема МА – с 54,6 пг/мл (30,0-75,9) до 172,1 пг/мл (131,1-211,4, $p < 0,001$, на фоне приема ГМДП – с 44,2 (17,1-67,7) пг/мл до 197,2 (146,1-230,1) пг/мл, $p < 0,001$, более низкой заболеваемостью туберкулёзом (1 случай и 6 случаев в группах лечения и сравнения соответственно). Это является основанием для использования данных иммуномодуляторов для предупреждения развития лекарственно-резистентного туберкулёза у детей из группы высокого риска заболевания [3, 6, 7, 16, 17].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Рекомендовано применять дифференцированный подход к превентивному лечению ЛУ ТБ у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции с анализом состояния их здоровья и характера очага туберкулёзной инфекции [16, 17].

2. Рекомендована к применению инструкция «Комплексная химиопрофилактика туберкулёза у детей с дополнительными факторами риска заболевания туберкулёзом», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16 апреля 2009 г. регистр № 148-1108. Учреждение-разработчик «Белорусская медицинская академия последипломного образования» [17].

3. Рекомендовано определение основных иммунологических предикторов риска развития активного туберкулёза у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции и, исходя из их значения, назначение иммунокоррекции с использованием индукторов ИФН- γ .

4. Рекомендовано использовать у детей из групп высокого риска в очагах ЛУ ТБ иммуномодуляторы ГМДП и МА для предупреждения развития заболевания [16, 17].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в научных журналах**

1. Позднякова, А. С. Социально-медицинская характеристика детей из лекарственно-резистентного очага туберкулёзной инфекции / А. С. Позднякова, Е. И. Катибникова // *Вопр. организации и информатизации здравоохранения*. – 2009. – № 2. – С. 66–68.

2. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулёза / А. С. Позднякова, Т. Д. Леви, В. С. Коровкин, Н. С. Шпаковская, И. В. Коваленко, Е. И. Катибникова // *Мед. новости*. – 2009. – № 4. – С. 62–65.

3. Полиоксидоний в комплексном превентивном лечении туберкулёза у детей и подростков / А. С. Позднякова, Н. С. Шпаковская, Е. И. Катибникова, Д. Т. Леви // *Туберкулёз и болезни легких*. – 2010. – Т. 87, № 1. – С. 45–49.

4. Современные особенности туберкулёза органов дыхания у детей раннего возраста / Е. С. Хитева, А. С. Позднякова, А. М. Бабченко, Е. И. Катибникова, И. В. Бабченко, О. В. Поваров // *ARS medica. Искусство медицины*. – 2011. – № 9. – С. 23–27.

5. Позднякова, А. С. Новый метод диагностики туберкулёзной инфекции у детей и подростков / А. С. Позднякова, Е. С. Хитева, Е. И. Катибникова // *Мед. журн.* – 2012. – № 1. – С. 63–66.

6. Лаптева, Е. А. Способ профилактики туберкулёза у детей и подростков с латентной туберкулёзной инфекцией и в период первичного инфицирования / Е. А. Лаптева, Е. И. Катибникова // *Мед. панорама*. – 2015. – № 8. – С. 29–30.

7. Катибникова, Е. И. Превентивное лечение туберкулёза у детей из контакта с лекарственной устойчивостью микобактерий / Е. И. Катибникова, А. С. Позднякова, Е. С. Хитева // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 302–305.

8. Клинико-иммунологическая характеристика детей и подростков с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза органов дыхания / Е. И. Катибникова, А. С. Позднякова, Е. А. Лаптева, И. В. Коваленко // *Рецепт*. – 2018. – № 5. – С. 154–157.

Материалы съездов, конференций, симпозиумов

9. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии туберкулёза / А. С. Позднякова, Д. Т. Леви, В. С. Коровкин, Н. С. Шпаковская, И. В. Коваленко, Е. И. Катибникова // *Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Гродно,*

24–25 сент. 2009 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.] ; отв. ред. И. С. Гельберг [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 178–181.

10. Противотуберкулёзная вакцинация на фоне врожденных иммунодефицитов / А. С. Позднякова, М. В. Белевцев, С. О. Шарапова, Е. С. Хитева, Е. И. Катибникова // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулёза в свете стратегии «STOP TB» : сб. ст. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. фтизиопульмонологии, Гродно, 8 дек. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Б. Вольфа, И. С. Гельберга, Е. Н. Алексо. – Гродно, 2011. – С. 100–103.

11. Диагностическая значимость туберкулинодиагностики / А. С. Позднякова, Е. С. Хитева, Е. И. Катибникова, Л. А. Горбач // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 5. – С. 234–238.

12. Эпидемиологические аспекты туберкулёза внелегочной локализации детско-подросткового населения Республики Беларусь / А. С. Позднякова, Е. С. Хитева, Е. И. Катибникова, И. В. Митрошенко, Л. А. Горбач // Туберкулёз современного периода : материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулёзом», Минск, 7–8 июня 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр пульмонологии и фтизиатрии ; редкол.: Г. Л. Гуревич [и др.]. – Минск, 2012. – С. 76–78.

13. Современные аспекты туберкулёза у подростков в Республике Беларусь / Е. С. Хитева, А. С. Позднякова, Е. А. Лаптева, В. С. Коровкин, И. В. Коваленко, Е. И. Катибникова // Актуальные проблемы пульмонологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – [Опубл. в журн.] Мед. панорама. – 2014. – № 7. – С. 94–95.

14. Катибникова, Е. И. Структура клинических форм лекарственно-устойчивого туберкулёза у детей и подростков / Е. И. Катибникова // 25 Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр., Москва, 13–16 окт. 2015 г. / Рос. респиратор. о-во, Науч.-исслед. ин-т пульмонологии, Науч.-исслед. ин-т скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Педиатр. респиратор. о-во ; под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2015. – С. 231.

15. Позднякова, А. С. Гамма-интерфероновый тест в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулёза у детей / А. С. Позднякова, Е. С. Хитева, Е. И. Катибникова // Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб. науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БелМАПО, Минск, 25 нояб. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь,

Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2016. – С. 645–648.

16. Позднякова, А. С. Профилактика туберкулёза у детей с использованием ликопида / А. С. Позднякова, Е. И. Катибникова, Е. С. Хитева // Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб. науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БелМАПО, Минск, 25 нояб. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2016. – С. 648–651.

Инструкция по применению

17. Комплексная химиопрофилактика туберкулёза у детей и подростков с дополнительными факторами риска заболевания туберкулёзом : инструкция по применению № 148-1108 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.04.2009 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. мед. акад. последиплом. образования ; А. С. Позднякова, Е. И. Катибникова. – Минск, 2008. – 10 с.

РЭЗІЮМЭ**Кацібнікава Алена Іванаўна
Імунакарэкцыя ў дзяцей з груп высокай рызыкі развіцця
лекава-ўстойлівага туберкулёзу**

Ключавыя словы: туберкулёз, лекавая ўстойлівасць мікабактэрыі туберкулёзу, імунакарэкцыя.

Мэта даследавання: вызначыць асноўныя імуналагічныя прэдыктары рызыкі развіцця захворвання лекава-ўстойлівым туберкулёзам у дзяцей з лекава-ўстойлівага ачага туберкулёзнай інфекцыі і на гэтай падставе распрацаваць метады імунакарэкцыі з выкарыстаннем імунамадулятараў.

Метады даследавання: клінічны, рэнтгеналагічны, лабараторны, імуналагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: у выніку праведзеных даследаванняў устаноўлены рост захворвання на туберкулёз з множнай лекавай устойлівасцю мікабактэрыі туберкулёзу ў дзяцей.

Упершыню распрацаваны эфектыўныя метады імунакарэкцыі з выкарыстаннем індуктараў ІФН- γ у дзяцей з груп высокай рызыкі развіцця актыўнага туберкулёзу з лекава-ўстойлівага ачага туберкулёзнай інфекцыі. Зніжэнне туберкулінавай адчувальнасці на фоне імунакарэкцыі значна ніжэй, чым у групе дзяцей, якія не атрымлівалі прэвентыўнай тэрапіі (65,2%).

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі даследавання вызначаюць перспектыўны кірунак імунакарэкцыі ва ўмовах інфіцыравання дзяцей лекава-рэзістэнтнымі штамамі мікабактэрыі туберкулёзу і могуць быць выкарыстаны ўрачамі-фтызіятрамі, педыятрамі.

Галіна прымянення: фтызіятрыя, педыятрыя.

РЕЗЮМЕ**Катибникова Елена Ивановна****Иммуноткоррекция у детей из групп высокого риска развития
лекарственно-устойчивого туберкулёза**

Ключевые слова: туберкулёз, лекарственная устойчивость микобактерии туберкулёза, иммуноткоррекция.

Цель исследования: определить основные иммунологические предикторы риска развития заболевания лекарственно-устойчивым туберкулёзом у детей из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции и на этой основе разработать метод иммуноткоррекции с использованием иммуномодуляторов.

Методы исследования: клинический, рентгенологический, лабораторный, иммунологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: в результате проведенных исследований установлен рост заболеваемости туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза у детей.

Впервые разработаны эффективные методы иммуноткоррекции с использованием индукторов ИФН- γ у детей из групп высокого риска развития активного туберкулёза из лекарственно-устойчивого очага туберкулёзной инфекции. Снижение туберкулиновой чувствительности на фоне иммуноткоррекции значимо ниже, чем в группе детей, не получавших превентивной терапии (65,2%).

Рекомендации по использованию: полученные результаты исследования определяют перспективное направление иммуноткоррекции в условиях инфицирования детей лекарственно-резистентными штаммами микобактерий туберкулёза могут быть использованы врачами-фтизиатрами, педиатрами.

Область применения: фтизиатрия, педиатрия.

SUMMARY

Katibnikova Elena Ivanovna

Immunocorrection in children at high risk for drug-resistant tuberculosis

Key words: tuberculosis, drug resistance of mycobacterium tuberculosis, immunocorrection.

Objective: to identify the main immunological predictors of the risk of developing drug-resistant tuberculosis in children from a drug-resistant focus of tuberculosis infection and, on this basis, develop an immunocorrection method using immunomodulators.

Research methods: clinical, radiological, laboratory, immunological, statistical.

The obtained results and their novelty: as a result of the research conducted, an increase the incidence of multidrug-resistant tuberculosis of mycobacterium tuberculosis in children has been established.

For the first time, effective methods of complex prevention of tuberculosis have been developed with the use of IFN- γ inducers in children from high-risk groups for developing active tuberculosis from a drug-resistant source of tuberculosis infection. The decrease in tuberculin sensitivity on the background of a preventive course of treatment is significantly lower than in the group of children who did not receive preventive therapy (65.2%).

Recommendations for use: the results of the study determine the promising direction of prevention of tuberculosis in conditions of infection of children with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains can be used by TB doctors and pediatricians.

Scope: phthisiology, pediatrics.

Подписано в печать 03.02.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,29. Тираж 60 экз. Заказ 56.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.