

## Новые подходы в этиопатогенетическом лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков

Дана сравнительная оценка эффективности стандартной и модифицированной методик лечения больных туберкулезом органов дыхания детей и подростков. Установлено, что использование в схеме комплексной химиотерапии бифункционального препарата с иммуностропным действием позволяет улучшить результаты лечения, снизить в 3 раза частоту побочных эффектов противотуберкулезных препаратов и модулировать синтез в биологических жидкостях  $\gamma$ -интерферона – ключевого цитокина, контролирующего формирование клеточного иммунного ответа при туберкулезе.

Ж.И.Кривошеева, П.С. Кривonos, Л.Г. Борткевич, Н.А. Емельянова

Ключевые слова: туберкулез у детей и подростков, лечение, бифункциональный иммуномодулятор изофон.

Белорусский государственный медицинский университет, Общественное Объединение «Белорусский Зеленый Крест»

Zh. I. Krivosheeva, P.S. Krivonos, L.G. Bortkevich, N.A. Emeljanova.

New approaches to etiopathogenic treatment of respiratory organs tuberculosis in children and teen-agers. Comparative characteristics of standard and modified methods of treatment of children and teen-agers with respiratory organs tuberculosis is presented. It was determined the use of bifunctional preparation with immunothropic activity for complex chemotherapy may permit to improve treatment results, to reduce 3 times frequency of adverse effects of antituberculosis drugs and to modulate synthesis in biological liquids of  $\gamma$ -interferon – the main cytokine which controls the formation of cell immune response in tuberculosis. Key words: tuberculosis in children and teen-agers, treatment, bifunctional immunomodulator isofon.

Важнейшим разделом работы всей фтизиатрической службы является лечение туберкулеза у детей и подростков. Одной из причин безуспешного лечения является недостаточная эффективность защитных механизмов макроорганизма, другая причина этой грозной ситуации – появление больных с наличием первичной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза ?1?.

Данные литературы, как и результаты наших исследований, свидетельствуют не только о более высокой заболеваемости, но и о более тяжелом течении туберкулеза у данного контингента: повышается удельный вес инфильтративных процессов с наличием полостей распада и бактериовыделением, регистрируются случаи мультирезистентного туберкулеза ?1,6?. Причинами более тяжелого, осложненного течения туберкулезного процесса являются не только массивное поступление возбудителя инфекции в организм, но и возрастная несостоятельность иммунной и нейроэндокринной систем, несовершенство функций печени, в первую очередь антитоксической, неблагоприятный социальный анамнез, сопутствующие хронические заболевания и др. ?6,9?.

Снижение эффективности лечения заставляет искать пути совершенствования не только антибактериальной терапии, но и методы воздействия на основные патогенетические механизмы развития хронического инфекционного процесса, способы

предупреждения побочных действий полихимиотерапии 5,7,8?. Число резервных химиопрепаратов, используемых в детской фтизиатрической практике, весьма ограничено вследствие их токсичности, поэтому новый препарат, синтезированный российскими учеными на основе производных гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), представляет большой интерес для фтизиопедиатров. Многоцентровые клинические испытания изофона на больных туберкулезом и лепрой доказали терапевтическую активность и меньшую, в сравнении с другими производными ГИНК, токсичность изофона [3,4]. При наличии у пациентов иммунных нарушений изучаемый препарат проявлял иммуномодулирующие свойства, наиболее важным из которых было повышение продукции  $\gamma$ -интерферона [2]. По данным литературы,  $\gamma$ -интерферон является основным цитокином, нормальный уровень которого определяет благоприятный исход туберкулезного процесса в легких [2,7].

Клинические испытания нового бифункционального препарата изофон у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания проводились на базе детско-подросткового отделения НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ в 2002 – 2003 гг.

Целью и задачами испытаний являлись: изучение переносимости, безопасности, а также эффективности изофона у 30 больных детско-подросткового возраста, уточнение показаний к назначению. Изучалось влияние изофона на основные показатели системного и местного иммунитета, функциональное состояние печени в условиях химиотерапии. Эффективность и безопасность нового препарата оценивались в открытом сравнительном рандомизированном исследовании.

Изофон в дозе 10-12 мг/кг/сутки принимали 30 больных в возрасте 7-17 лет в течение 5,5-6 месяцев (основная группа, ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 33 человека аналогичного возраста с подобными формами туберкулеза, у которых в составе комбинированной лекарственной терапии применялся изониазид в тех же дозировках.

Результаты: к 3-м месяцам лечения симптомы интоксикации исчезли у всех детей ОГ и у 93,8% детей КГ. Бактериовыделение прекратилось к этому сроку у всех бактериовыделителей ОГ и у 91,7% больных КГ. Сроки закрытия полостей распада легких были аналогичными. В 3-х случаях мультирезистентного туберкулеза замедлялись темпы выздоровления, однако у всех испытуемых ОГ к 3-м месяцам лечения достигнута положительная клинико-рентгенологическая и лабораторная динамика. Темпы и характер рассасывания инфильтративных изменений в легких, по данным рентгенологического исследования, свидетельствуют, что показатели полного и значительного рассасывания через 6 месяцев лечения достоверно не отличались, однако удельный вес процессов с тенденцией к уплотнению легочной ткани и отсутствием положительной динамики в КГ был выше аналогичного показателя в ОГ.

Таким образом, по основным критериям эффективности лечения туберкулеза новый препарат из группы ГИНК не только не уступал изониазиду, но и несколько превышал его терапевтическую активность.

Использование изофона снижало частоту и степень выраженности побочных действий химиотерапии. Наиболее часто встречались симптомы токсического действия противотуберкулезных препаратов (ПТП). Частота таких побочных реакций у больных детей и подростков, получавших изофон, составляла 20,0%, у получавших изониазид – 48,5% ( $p < 0,05$ ). Аллергические реакции наблюдались у 3 (10,0 %) детей ОГ и у 8 (24,2 %) – КГ. Кандидоз, развившийся в результате иммуносупрессии, был у 3,3% больных в ОГ (против 24,2% в КГ). Единичные случаи цитопении и пиодермии наблюдали в обеих группах. Обострений хронических заболеваний, дисменореи и нагрубания молочных

желез, имевших место в КГ и характерных для производных ГИНК, в ОГ не было. нейротоксическое действие изониазида проявилось у 4 (12,1%) детей из КГ. В ОГ пришлось прервать лечение 4 (13,2 %) пациентам: троим из-за повышения трансаминаз печени и одному по причине цитопении. В КГ таких детей было 13, что составило 39,3% больных. У одного ребенка из КГ развился токсический гепатит, потребовавший длительного лечения.

Таким образом, по всем основным группам побочных явлений показатели ОГ были достоверно лучшими, чем в КГ. Результаты наших исследований переносимости изофона лишь подтвердили вывод о том, что обладающие иммунокорректирующими свойствами препараты улучшают переносимость длительной химиотерапии, что является весьма важным в практике детского туберкулеза.

Применение изофона в течение 3-мес. оказывало иммуномодулирующее действие на Т-клеточный иммунитет и, в отличие от взрослых, супрессивное на В-клеточный иммунный ответ. К 6 месяцу у больных, принимавших изофон, нормализовались спонтанная, митоген- и антигениндуцированные виды продукции  $\gamma$ -интерферона, что указывает на способность препарата изменять соотношение продукции цитокинов в сторону активации Тх-1 типа. Положительным фактом, свидетельствующим об изменении регуляторных механизмов в сторону нарастания клеточного иммунитета, является снижение в процессе лечения содержания иммуноглобулинов А, М, G и E до нормальных уровней.

Высокоинформативным материалом для исследования различных функций легких является бронхоальвеолярный смыв (БАС), полученный методом бронхоальвеолярного лаважа. Клеточный состав БАС можно использовать для прогнозирования течения туберкулезного процесса. Впервые в нашей стране проведены такие исследования у больных туберкулезом детей и подростков (данные табл.1).

Таблица 1

Цитологическая характеристика материала бронхоальвеолярного смыва у больных туберкулезом легких детей и подростков (М±m)

Тип клеточной реакции	ОГ		КГ	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
макрофагальная (МФ)	4 (33,3±14,2%)	1 (11,1±11,0%)	6 (50,0±15,0%)	3 (37,5±18,2%)
лимфоцитарная (ЛФ)	2 (16,7±11,2%)	6(66,7±16,6%)*	3 (25,0±13,0%)	3 (37,5±18,2%)
нейтрофильная (НФ)	2 (16,7±11,2%)	1 (11,1±11,0%)	2 (16,7±11,2%)	0
смешанная (ЛНФ)	4 (33,3±14,2%)	1 (11,1±11,0%)	1 (8,3±8,3%)	2 (25,0±16,3%)
Всего исследований	12	9	12	8

\* –  $p < 0,05$  между удельным весом лимфоцитарных реакций до и после лечения.

В начале лечения наиболее благоприятная лимфоцитарная реакция наблюдалась у 25,0% больных КГ и только у 16,7% – в ОГ. При контрольной бронхоскопии через 3 месяца зарегистрированы положительные сдвиги клеточной формулы БАС в обеих группах больных: уменьшилось количество пациентов с самыми неблагоприятными макрофагальными и нейтрофильными клеточными реакциями. Удельный вес лимфоцитарных реакций, отражающих благоприятное течение туберкулеза, повысился в процессе лечения в обеих группах, однако положительные сдвиги являются достоверными только в ОГ: в 3 раза выросло и абсолютное количество, и относительный показатель (с 16,7% до 66,7%,  $p < 0,01$ ).

Выводы:

1. Новый бифункциональный препарат изофон, синтезированный на основе ГИНК,

по клинической эффективности не уступает изониазиду.

2. Использование изофона в схеме комплексной химиотерапии приводит к снижению частоты и степени выраженности побочных эффектов последней в 3 раза. Нейротоксическое действие, как и дисгормональные нарушения, характерные для изониазида, зарегистрированы только в КГ (у 12,1% больных детей).

3. Применение изофона в течение 3-мес. оказывает иммуномодулирующее действие на Т-клеточный иммунитет. Нормализация к 6 месяцу лечения спонтанной, митоген и антигениндуцированной продукции  $\gamma$ -интерферона указывает на способность препарата изменять соотношение продукции цитокинов в сторону активации Тх-1 типа и позволяет предположить наличие интерферогенности у препарата изофон.

4. При использовании изучаемого препарата в эндопульмональной цитограмме детей и подростков достоверно повышается удельный вес лимфоцитарных реакций, что способствует репаративным процессам в легких и повышает эффективность противотуберкулезной терапии.

5. Препарат изофон может быть рекомендован для дальнейшего изучения и использования в детской фтизиатрической практике. Показаниями для включения изофона в схему терапии туберкулеза у детей и подростков являются: наличие распространенных процессов в легких, указания на непереносимость изониазида, наличие хронической патологии желудочно-кишечного тракта, заболеваний нервной системы и др.

### **Литература**

1. Белогорцева О.И. Клинико-иммунологическая характеристика детей с различными формами туберкулеза и коррекция иммунных нарушений: Автореф. дис....докт.мед.наук / Институт фтизиатрии. – Киев, 1999.

2. Борткевич Л.Г., Космачева С.М., Кривонос П.С. и др. Продукция гамма-интерферона лимфоцитами больных туберкулезом легких под влиянием изофона и изодинафона // X Конгресс «Человек и лекарство»: Сборник резюме. – Москва, 2003. – С.124.

3. Кривонос П.С., Калечиц О.М., Авдеев Г.С. и др. Изофон - новый препарат для лечения больных туберкулезом легких // Рецепт. – 2001. - №4. – С.89 – 93.

4. Кривонос П.С., Авдеев Г.С., Калечиц О.М. и др. Эффективность изофона при лечении больных туберкулезом легких // X Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. – Москва, 2000. – С.292.

5. Ломако М.Н., Абрамовская А.К., Батян А.Н. и др. Взаимосвязь лекарственной непереносимости и иммунологических нарушений у больных туберкулезом // Пр. туб. – 1991. - №5. – С.51– 54.

6. Митинская Л.А., Елуфимова В.Ф., Юхименко Н.В. Течение внутригрудного туберкулеза у детей в зависимости от состояния иммунитета // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. – Москва, 1997. – С.354.

7. Мишин В.Ю. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания. // Москва ООО «Триада», 2003. – 88с.

8. Павлова М.В. Комплексная химиотерапия с применением иммуностропных препаратов при туберкулезе легких у подростков: Автореф. дис. .... к.м.н. – Л., 1986.

9. Павлова М.В. Применение дифференцированных режимов этиопатогенетической терапии при туберкулезе легких у подростков // Пр. туб. – 1995. – №5. – С.22 – 24.