

УДК 616-002.5-053.2-085.28

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

## Краткосрочные режимы химиотерапии в лечении туберкулеза у детей

Е.Ю. Зоркальцева<sup>1</sup>, С.В. Пугачева<sup>2</sup><sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия;<sup>2</sup> Иркутская областная детская туберкулезная больница, Иркутск, Россия

**Цель:** оценить эффективность лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя и из очагов туберкулеза с МЛУ (МЛУ-ТБ). **Материал и методы.** В исследование методом сплошной выборки включен 31 ребенок с МЛУ-ТБ и из очагов с МЛУ-ТБ в возрасте до 15 лет. **Результаты.** У детей с малыми формами туберкулеза и положительной динамикой процесса сроки лечения были сокращены. Длительность интенсивной фазы терапии составляла три месяца у 15, четыре месяца – у 6, пять месяцев – у 1, шесть месяцев – у 5 и восемь месяцев – у 4 человек. В фазе продолжения лечения отменяли инъекционный препарат и назначали четыре противотуберкулезных средства. Общая длительность лечения составила 9 месяцев у 12 детей, 10 месяцев – у 5 детей, 11 месяцев – у 1 ребенка и 12 месяцев – у 4 детей. Таким образом, краткосрочные курсы были проведены в 22 наблюдениях (71%). Средняя продолжительность терапии составила 295,9 дня. **Заключение.** Небольшая распространенность туберкулезного поражения легких и внутригрудных лимфатических узлов, возрастные ограничения к назначению противотуберкулезных препаратов 2-й линии и положительная динамика процесса позволяют сократить сроки лечения детей с МЛУ-ТБ и из очагов МЛУ-ТБ и достичь благоприятных исходов.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия

Поступила в редакцию 09.02.2021 г. Получена после доработки 16.02.2021 г.

**Для цитирования:** Зоркальцева Е.Ю., Пугачева С.В. Краткосрочные режимы химиотерапии в лечении туберкулеза у детей. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;1:72–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

**Для корреспонденции:** Зоркальцева Елена Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100); ORCID: 0000-0002-9449-7577; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

## Shorter multidrug chemotherapy regimens in the treatment of tuberculosis among children

Е.Ю. Зоркальцева<sup>1</sup>, С.В. Пугачева<sup>2</sup><sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia;<sup>2</sup> Irkutsk Regional Children Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

**Objective:** To estimate the efficiency of the treatment of children having tuberculosis with multi-drug resistant (MDR) pathogen and from outbreaks of MDR tuberculosis. **Methods:** Lot Quality Technique was used to include 31 children having MDR tuberculosis and children from the outbreaks of MDR tuberculosis under 15 years old in the study. **Results:** The treatment was shortened for children having light forms of tuberculosis and positive process. The length of intensive treatment took 3 months for 15 patients, 4 months – for 6 children, 5 months – 1 child, 6 months – 5 children, and 8 months – for 4 patients. The injectable drug was stopped and four anti-tuberculosis drugs were prescribed in the stage of prolonging treatment. Overall duration of the treatment took 9 months for 12 children, 10 months – for 5 children, 11 months – for 1 child, and 12 months – for 4 children. Therefore short-term courses were conducted in 22 studies (71%). Average length of the therapy took 295.9 days. **Conclusions:** Small prevalence of tuberculosis lesion of the lungs and intrathoracic lymph nodes, age restrictions to prescribe second line anti-tuberculosis medicines and positive dynamics allow to shorten the duration of the treatment for children having MDR tuberculosis and children from the outbreaks of MDR tuberculosis and to achieve positive results.

**Keywords:** tuberculosis, children, multidrug resistance, chemotherapy

Received 9 February 2021; Revised 16 February 2021

**For citation:** Zorkaltseva EYu, Pugacheva SV. Shorter multidrug chemotherapy regimens in the treatment of tuberculosis among children. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:72–5. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-72-75

**Corresponding author:** Elena Yu. Zorkaltseva, MD, PhD, professor, head of the Department of Tuberculosis and Infection Diseases, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (100, Yubileiniy, Irkutsk, 664049, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-9449-7577; e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Проблема лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в настоящее время актуальна не только для взрослых, но и для детей [1]. Россия входит в перечень стран с высоким бременем этой формы туберкулезной инфекции [2]. Результаты исследований лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза у детей

и подростков показали, что она регистрируется в 60 % случаев заболевания и практически всегда совпадает с устойчивостью возбудителя инфекции у источника заражения [3].

Цель исследования: оценить эффективность лечения детей, больных туберкулезом с МЛУ возбудителя и из очагов туберкулеза с МЛУ (МЛУ-туберкулеза).

---

**Материал и методы**

---

В исследование методом сплошной выборки включен 31 ребенок с МЛУ-туберкулезом и из очагов МЛУ-туберкулеза: до 3 лет – 11, 4–8 лет – 10 и 10–15 лет – 15 человек (средний возраст – 8,2 года). Все пациенты проходили лечение в областной детской туберкулезной больнице г. Иркутска в 2015–2020 гг. Первичный туберкулезный комплекс диагностирован в четырех случаях, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – в девяти случаях (в т.ч. в трех – с осложненным течением), инфильтративный туберкулез – в девяти случаях, диссеминированный туберкулез – в трех случаях и туберкулезный плеврит – в двух случаях. По одному наблюдению пришлось на очаговые формы – туберкулез костей, туберкулез почек, туберкулезный менингит (сочетавшийся с первичным туберкулезным комплексом). У трех детей туберкулез протекал на фоне ВИЧ-инфекции стадии 4А (один случай – инфильтративный туберкулез) и 4Б (два случая – туберкулез нескольких локализаций). В первой ситуации антиретровирусная терапия проводилась до настоящей госпитализации, во второй – была начата в стационаре.

Состояние 22 детей (70,9%) оценивалось как удовлетворительное (процесс в легких или внутригрудных лимфатических узлах носил ограниченный характер), 7 детей – как средней степени тяжести. Тяжелое состояние зарегистрировано в двух случаях: при внутриутробном заражении туберкулезной микобактерией и вирусом иммунодефицита человека и при туберкулезном менингите.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» министерства здравоохранения России (протокол № 1 от 19.01.2018 г.).

---

**Результаты исследования**

---

28 детей (90,3%) заразились в очаге инфекции от больных МЛУ-туберкулезом, в том числе один ребенок заразился туберкулезом и вирусом иммунодефицита человека внутриутробно (мать умерла через неделю после родов). В трех случаях источник заражения не установлен. Подтверждение МЛУ было получено у 12 человек: в шести наблюдениях методом посева и еще в шести – при помощи системы GeneXpert с выделением ДНК возбудителя, устойчивого к рифампицину.

Выбор противотуберкулезных препаратов осуществлялся с учетом лекарственной устойчивости микобактерий в очаге или у ребенка. Режимы химиотерапии комбинацией из пяти лекарственных средств были назначены 27 детям. Еще четыре ребенка

получали по четыре препарата (ограниченный процесс, возраст до 3 лет, несогласие родителей). Пиразинамид давался всем детям (100%), протионамид принимали 23 ребенка (74,2%), на теризидон и левофлоксацин приходилось по 22 наблюдения (по 71%). Амикацин использовался в 20 (64,5%), пара-аминосалициловая кислота – в 10 (32,3%), моксифлоксацин – в 7 (22,6%) этамбутол – в 6 (19,4%), линезолид – в 5 (16,1%), капреомицин – в 3 (9,8%) и канамицин – в 2 (6,4%) случаях. Один ребенок (3,2%) принимал циклосерин и четыре ребенка (12,9%) – бедаквилин, который в России с 2019 г. разрешено включать в схему лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с 12 лет.

У детей с малыми формами туберкулеза и положительной динамикой процесса сроки лечения были сокращены. Длительность интенсивной фазы терапии составляла три месяца у 15 (48,4%), четыре месяца – у 6 (19,4%), пять месяцев – у 1 (3,2%), шесть месяцев – у 5 (16,1%) и восемь месяцев – у 4 (12,9%) человек. В фазе продолжения лечения отменяли инъекционный препарат (амикацин/канамицин/капреомицин) и назначали четыре противотуберкулезных средства, в том числе: пиразинамид – 29 (93,6%), этамбутол – 7 (22,6%), левофлоксацин – 18 (58,1%), моксифлоксацин – 8 (25,8%), теризидон – 17 (54,8%), протионамид – 20 (64,5%), пара-аминосалициловую кислоту – 8 (25,8%), линезолид – 4 (12,9%), бедаквилин – 3 (9,7%) детям. Общая длительность лечения составила 9 месяцев у 12 детей, 10 месяцев – у 5 детей, 11 месяцев – у 1 ребенка и 12 месяцев – у 4 детей. Таким образом, краткосрочные курсы были проведены в 22 наблюдениях (71%). Остальным девяти пациентам потребовались длительные курсы лечения: 14 месяцев – трем, 15 месяцев – двум, 16 месяцев – одному, 17 месяцев – одному, 18 месяцев – двум детям. Средняя продолжительность терапии составила 295,9 дня. Побочные реакции были отмечены в четырех наблюдениях: при назначении капреомицина (нефропатия, эозинофилия), теризидона (неврологическое расстройство) и пара-аминосалициловой кислоты (эозинофилия). Реакции прошли после отмены лекарств.

В результате описанной схемы терапии рассасывание туберкулезных очагов с уплотнением легочной ткани/лимфоузлов зарегистрировано у 22 детей – 71% наблюдений (в т.ч. в двух случаях – полное рассасывание). Кальциноз отмечен в одном наблюдении, закрытие полостей распада с прекращением бактериовыделения – в двух. В шести случаях (19,3%) произошло формирование туберкулом. Все дети с туберкуломами оперированы. Также оперативное лечение потребовалось в случае туберкулеза легкого с сохранившейся полостью распада, в случае туберкулеза костей и в случае абсцедирующего туберкулеза периферических лимфоузлов на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

## Обсуждение полученных данных

На материале настоящего исследования продемонстрирована возможность сокращения основного курса химиотерапии у детей, страдающих МЛУ-туберкулезом, до 9–12 месяцев. При этом исходы лечения во всех случаях оказались благоприятными, и у большинства детей зарегистрирована редукция воспалительных изменений с фиброзом легочной ткани.

В руководствах Всемирной организации здравоохранения 2018 и 2019 гг. [4, 5] показана возможность применения краткосрочных курсов (9–12 месяцев) при лечении МЛУ-туберкулеза у взрослых. Определены категории больных, которым можно рекомендовать краткосрочную терапию: пациенты с МЛУ и с рифампицин-резистентным процессом, которые ранее не лечились более месяца с помощью химиопрепаратов 2-й линии, используемых в коротком режиме, или те, у кого резистентность к фторхинолонам и препаратам 2-й линии исключена. Для детей указано, что схемы лечения длительностью менее 18 месяцев можно практиковать при нетяжелых формах туберкулеза, в том числе без поражения центральной нервной системы. Если другие варианты невозможны, допускается использовать амикацин и стрептомицин с контролем ото- и нефротоксичности. Продолжительность лечения в значительной степени определяется динамикой патологического процесса. Режим коротких курсов: 4–6 месяцев – бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, 5 месяцев – левофлоксацин, линезолид, клофазимин. Рекомендуются высокие дозы левофлоксацина. Бедаквилин разрешен детям с 6 лет, деламаид – с 3 лет.

В нашей стране деламаид не зарегистрирован, а бедаквилин в педиатрической практике разрешен с 12 лет. Сроки лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в России определены «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (2015), и клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» (2020). В соответствии с ними лечение состоит из фазы интенсивной терапии (5–6 препаратов) и фазы продолжения терапии (4–5 препаратов). Длительность интенсивной фазы – 8 месяцев, при отсутствии бактериовыделения и ограниченном процессе она может быть сокращена до 3 месяцев. Длительность фазы продолжения терапии – 12–18 месяцев. Общая длительность курса – 15–26 месяцев.

В нашем исследовании решение о сокращении сроков приема противотуберкулезных химиопрепаратов принималось врачебной комиссией на основании оценки динамики процесса (компьютерная томография) и результатов посевов мокроты. Лечение туберкулеза в течение 9–12 месяцев оказалось эффективным у 22 детей, двое из которых после этого были успешно прооперированы. Курсы лечения длитель-

ностью 14–18 месяцев понадобились девяти детям, семь из которых впоследствии также были успешно оперированы. Рецидивов заболевания на нашем материале в течение всего периода наблюдения зарегистрировано не было. Проведение антиретровирусной терапии и противотуберкулезного лечения двум детям, страдавшим ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, позволило достичь излечения от туберкулеза через 12 месяцев. Только у одного ребенка с генерализованным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, полностью завершившего основной курс антиретровирусной терапии, на фоне улучшения показателей иммунного статуса и неопределяемой вирусной нагрузки, через три месяца отмечали абсцедирование периферических лимфатических узлов (ребенок прооперирован, в настоящее время заканчивает лечение).

## Заключение

Ранняя диагностика туберкулеза у детей с использованием туберкулиновых проб и Диаскинтеста [6–9] позволяют выявлять ограниченные процессы в легких и внутригрудных лимфатических узлах и дает возможность сокращения сроков лечения. Можно сделать заключение, что небольшая распространенность туберкулезного процесса в легких и внутригрудных лимфатических узлах, возрастные ограничения к назначению противотуберкулезных препаратов 2-й линии и положительная динамика патологического процесса позволяют сократить сроки лечения детей с МЛУ-туберкулезом и из очагов МЛУ-туберкулеза.

**Конфликт интересов:** автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

## Литература / References

1. Равильоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(11):7–15. [Raviglione MC, Korobitsyn AA. End TB – the new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(11):7–15 (In Russ).]
2. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(7):11–7. [Sevastyanova EV, Chernousova LN. Modern algorithms of microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(7):11–7 (In Russ).]
3. Овчинникова Ю.Э., Корнева И.В., Довгальюк И.Ф., Старшинова А.А. Оценка эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у детей из контакта с больными туберкулезом при использовании стандартных режимов этиотропной терапии. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;8:79–80. [Ovchinnikova YuE, Korneva IV, Dovgalyk IF, Starshinova AA. Evaluation of the effectiveness of treatment of respiratory tuberculosis in children from contact with tuberculosis patients using standard modes of etiotropic therapy. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;8:79–80 (In Russ).]

4. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)*. World Health Organization (WHO) website. URL: [https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid\\_communications\\_MDR/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/) (Accessed 24 December 2020).
5. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. World Health Organization (WHO) website. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 24 December 2020).
6. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Долженко Е.Н., Шустер А.М. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):16–22. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Sokol'skaya EA, Dolzhenko EN, Shuster AM, et al. New screening and diagnostic options of various traits of TB infection among children and adolescents in Russia. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):16–22 (In Russ).]
7. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Кудлай Д.А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;76(8):27–9. [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis screening in children today: Important issues. *Doctor.Ru*. 2012;76(8):27–9 (In Russ).]
8. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. *Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест: метод. рекомендации*. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 2011. [Aksenova VA, Klevno NI, Baryshnikova LA, Kudlay DA, Nikolenko NYu, Kurilla AA. *Methodical recommendations: Detection of tuberculosis and tactics of dispensary observation of persons from risk groups using a recombinant tuberculosis allergen – Diaskintest*. Moscow: IM Sechenov First Moscow State Medical University; 2011 (In Russ).]
9. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. *БИОпрепараты*. Профилактика, диагностика, лечение. 2017;17(3):145–51. [Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlay DA. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB. *BIO-preparations*. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2017;17(3):145–51 (In Russ).]