

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ТЕЧЕНИЕ 30-ЛЕТНЕГО ПЕРИОДА

А. Р. АРОЯН¹, Е. С. ЛЕОНТЬЕВА², А. В. МОРДЫК¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия

²КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница», г. Омск, Россия

Цель исследования: анализ подходов к химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста за 30-летний период.

Материалы и методы. В исследование включено 390 детей раннего возраста (0-3 лет), прошедших стационарное лечение по поводу туберкулеза с 1985 по 2014 г. Выделены 6 групп сравнения по временному признаку (шесть пятилетних периодов).

Результаты исследования. Изменения набора противотуберкулезных препаратов в схемах лечения туберкулеза у детей 0-3 лет в разные временные периоды связаны как с действующими нормативными документами, регламентирующими принципы химиотерапии, так и с особенностями поставок противотуберкулезных препаратов в специализированные учреждения. Увеличение количества препаратов в схемах лечения детей раннего возраста является следствием роста частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и способствует развитию большего количества неблагоприятных реакций на прием препаратов.

Ключевые слова: дети, туберкулез, противотуберкулезные препараты, нежелательные побочные реакции

Для цитирования: Ароян А. Р., Леонтьева Е. С., Мордык А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20-22. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-20-22

CHANGES OF APPROACHES TO CHEMOTHERAPY IN CHILDREN OF THE TENDER AGE OVER 30-YEAR PERIOD

A. R. AROYAN¹, E. S. LEONTIEVA², A. V. MORDYK¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Specialized Children Clinical Tuberculosis Hospital, Omsk, Russia

The objective of the study: to analyze approaches to chemotherapy in children of the tender age over a 30-year period.

Subjects and methods. 390 children of the tender age (0-3 years old) were included in the study, they all were treated in the hospital due to tuberculosis from 1985 to 2014. Children were divided into 6 groups based on the time period (six five-year periods).

Results of the study. During different periods of time, changes in the regimens of anti-tuberculosis drugs for children in the age from 0 to 3 years old have been related to the valid regulations, making provisions for chemotherapy principles, and parameters of the drug supply to TB units. The increase in the number of drugs in treatment regimens for children of the tender age has been related to the growing frequency of drug resistant tuberculosis and it has promoted the development of a bigger number adverse reactions caused by the drugs.

Key words: children, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions

For citations: Aroyan A.R., Leontieva E.S., Mordyk A.V. Changes of approaches to chemotherapy in children of the tender age over 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 10, P. 20-22. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-10-20-22

Возраст от 0 до 3 лет представляет собой особый период детства, так как в раннем возрасте отмечены несовершенство и функциональная незрелость ряда органов и систем организма, в частности иммунной и дыхательной систем [1, 2]. Подбор и проведение химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста представляет собой сложную задачу, и за истекшие 30 лет подходы к лечению менялись.

Цель: анализ подходов к химиотерапии туберкулеза у детей раннего возраста за 30-летний период.

Материалы и методы

В исследование включено сплошным методом 390 детей раннего возраста (0-3 лет), прошедших стационарное лечение по поводу туберкулеза с 1985 по 2014 г. Выделены 6 групп сравнения по временному признаку (шесть пятилетних периодов): 1-я группа 1985-1989 гг.; 2-я группа 1990-1994 гг.;

3-я группа 1995-1999 гг.; 4-я группа 2000-2004 гг.; 5-я группа 2005-2009 гг.; 6-я группа 2010-2014 гг.

Результаты исследования обработаны с помощью пакета программы Biostat, для сравнения использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В лечении 241/390 (61,8%) пациента использовали сочетание 3 противотуберкулезных препаратов, у 83 (21,3%) – применяли комбинацию из 4 препаратов, у 38 (9,8%) – комбинацию из 5 препаратов и более, у 26 (6,7%) детей в интенсивную фазу лечения применяли всего 2 препарата. Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в комплексном лечении туберкулеза у детей раннего возраста назначали в 100% случаев. Рифампицин применяли у 220/390 (56,4%) больных, пирразина-

мид – у 192 (49,2%), стрептомицин – у 166 (42,6%), этамбутол – у 119 (30,5%). У 162/390 (41,5%) больных в схему лечения включены резервные противотуберкулезные препараты: парааминосалициловая кислота – у 119 (30,5%) детей, протионамид или этионамид – у 72 (18,5%), канамицин – у 25 (6,4%) детей.

В интенсивную фазу лечения туберкулеза у детей раннего возраста, включенных в 1, 2, 3, 4-ю группы (1985-2004 гг.), использовали 3 противотуберкулезных препарата (с частотой 83,1; 87,0; 87,2; 90,3% соответственно), у детей 5-й (2005-2009 гг.) и 6-й (2010-2014 гг.) групп такая схема встречалась значительно реже (47,0 и 7,6% соответственно). У пациентов 5-й и 6-й групп чаще применяли комбинацию из 4 препаратов (47,1 и 48,0%), 5 препаратов и более получали 6,0 и 42,0% детей вышеуказанных групп соответственно. Резервные противотуберкулезные препараты чаще использовали в 1-й и 5-й группах сравнения (70,4 и 41,0%), реже – во 2-й группе (29,6%), а в 3-й и 4-й группах всего по 1% случаев.

Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в комплексном лечении туберкулеза у детей раннего возраста назначали в 100% случаев во всех группах сравнения. Рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин чаще назначали пациентам 4, 5 и 6-й групп, чем в 1, 2, 3-й группах сравнения. Канамицин назначали только детям 4, 5 и 6-й групп сравнения, в 6-й группе препарат назначали в 3 раза чаще, чем в 4-й и 5-й группах (1,6; 6,7; 19,0%). Парааминосалициловую кислоту в комплексном лечении туберкулеза назначали только пациентам 1-й (26,8%), 2-й (20,4%), 5-й (38,6%) и 6-й (72,2%) групп, в 6-й группе препарат был включен в схему лечения статистически значимо чаще, чем в других ($\chi^2_{5-6} = 17,123, p = 0,000$). Протионамид и этионамид применяли для лечения больных туберкулезом детей только 1-й (59,2%), 2-й (7,4%) и 6-й (33,0%) групп, при этом пациенты 1-й группы получали вышеуказанные препараты чаще других. Большинство детей (от 74,4 до 100%) в 1, 2, 3, 4, 5-й группах в фазу продолжения лечения получали 2 противотуберкулезных препарата. В 6-й группе чаще (77,5%) применяли комбинацию из 3 препаратов.

В фазе продолжения противотуберкулезной терапии препараты группы резерва получали только пациенты 1-й (90,9%), 2-й (23,9%), 5-й (10,0%) и 6-й (33,8%) групп сравнения, на их долю приходилось от 10,3 до 90,9%. Пациенты 3-й и 4-й групп препараты резерва не получали в связи с отсутствием поставок препаратов в то время. Препараты группы гидразид изоникотиновой кислоты в фазе продолжения лечения туберкулеза у детей раннего возраста назначали практически в 100% случаев во всех группах сравнения. Рифампицин достоверно чаще применяли у пациентов 4-й (32,2%), 5-й (59,0%) и 6-й (64,8%) групп. Этамбутол чаще

назначали больным 2-й (69,0%) и 3-й (47,1%) групп. Пиразинамид был включен в схему лечения больных туберкулезом детей только 2, 3, 4, 5, 6-й групп (с частотой 10,9; 65,0; 66,1; 53,9; 67,6%). Парааминосалициловую кислоту применяли в лечении туберкулеза у детей 1-й (37,9%), 2-й (23,9%), 5-й (10,3%) и 6-й (31,0%) групп сравнения. Протионамид и этионамид применяли для лечения больных туберкулезом детей только 1-й (69,2%), 2-й (10,9%) и 6-й (23,0%) групп, при этом пациенты 1-й группы получали вышеуказанные препараты статистически достоверно чаще больных 2-й группы ($\chi^2 = 33,7; p = 0,000$).

Из 390 детей раннего возраста у 119 (30,5%) наблюдали неблагоприятные реакции на противотуберкулезные препараты, они регистрировались у детей 6-й (40,5%), 5-й (41,0%) и 4-й (43,0%) групп. Гепатотоксические реакции отмечали только у пациентов 2-й (3,7%), 4-й (6,5%), 5-й (26,5%) и 6-й (26,6%) групп сравнения. В 5-й (26,5%) и 6-й (26,6%) группах токсическое поражение печени наблюдалось достоверно чаще, чем во 2-й (3,7%) и в 4-й (6,5%) группах сравнения ($p_{5-6-2;4} = 0,004$). Диспепсические расстройства зарегистрированы только в 1-й (2,8%), 2-й (1,9%) и 6-й (2,5%) группах сравнения. Далее проведен сравнительный анализ схем противотуберкулезной химиотерапии в двух группах – у детей с развившимися нежелательными реакциями на противотуберкулезные препараты (группа А) и у детей без нежелательных реакций (группа Б). В группе А дети статистически значимо чаще получали 5 препаратов и более, чем в группе Б (18,7 и 5,9% соответственно; $\chi^2 = 13,6; p = 0,000$). Рифампицин статистически значимо достоверно чаще входил в схему лечения пациентов группы А, чем группы Б (65,1 и 40,8% соответственно; $\chi^2 = 13,7; p = 0,000$).

В зависимости от характера нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты сформированы три группы сравнения: с аллергическими нежелательными реакциями (АНР) – 65 детей, с токсическим поражением печени (ТПП) – 34 ребенка, с токсико-аллергическими нежелательными реакциями (ТАНР) – 15 детей. Дети с АНР статистически значимо чаще в интенсивную фазу лечения получали комбинацию из 3 противотуберкулезных препаратов, чем пациенты с ТПП гепатотоксическими реакциями (2-я группа) (64,6 и 26,5% соответственно; $\chi^2 = 11,522, p = 0,000$). У пациентов с ТПП статистически значимо чаще, чем в группе АНР, в лечении применяли комбинацию из 4 противотуберкулезных препаратов (52,9 и 15,4% соответственно $\chi^2 = 13,73, p = 0,000$). Установлено, что у пациентов с ТПП статистически значимо чаще, чем у больных с АНР, в схему противотуберкулезного лечения были включены рифампицин (91,2 и 61,5% соответственно; $\chi^2 = 8,261, p = 0,004$) и пиразинамид (82,4 и 44,6% соответственно; $\chi^2 = 11,516, p = 0,000$). Рифампицин чаще назначали пациентам

с ТАНР, чем больным с АНР (100 и 61,5% соответственно; $\chi^2 = 6,697, p = 0,01$).

Выводы

1. Изменения набора противотуберкулезных препаратов в схемах лечения туберкулеза у детей 0-3 лет в разные временные периоды связаны как с действующими нормативными документами, регламентирующими принципы химиотерапии, так и с особенностями поставок противотуберкулезных препаратов в специализированные учреждения.

2. Увеличение количества препаратов в схемах лечения детей раннего возраста является косвенным отражением неблагоприятного патоморфоза заболевания, проявляющегося ростом частоты туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

3. Применение комбинаций из 4 противотуберкулезных препаратов и более, использование резервных препаратов способствует развитию большего количества неблагоприятных реакций, требующих совершенствования терапии сопровождения для их предотвращения и коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванюков А. Л., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Социально-эпидемиологические и клинические особенности туберкулеза у детей раннего возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1. – С. 70-73.
2. Цыганкова Е. А., Мордык А. В., Турица А. А. Возрастные проявления туберкулеза у детей // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 111-112.

REFERENCES

1. Vanyukov A.L., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. Social, epidemiological and clinical characteristics of tuberculosis in children of the tender age. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2012, no. 1, pp. 70-73. (In Russ.)
2. Tsygankova E.A., Mordyk A.V., Turitsa A.A. Age-related manifestations of tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 8, pp. 111-112. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: 8 (381) 240-45-15.

Ароян Анна Робертовна

аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: anna.aroyan@yandex.ru

Мордык Анна Владимировна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
E-mail: amordik@mail.ru

Леонтьева Евгения Сергеевна

КУЗОО «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница»,
врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (381) 246-36-45.
E-mail: evgeniyatyapkina1404@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University,
12, Lenina st.,
Omsk, 644099.
Phone: +7 (381) 240-45-15.

Anna R. Aroyan

Post-graduate Student of Phthiology and Phthiosurgery Department.
Email: anna.aroyan@yandex.ru

Anna V. Mordyk

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthiology and Phthiosurgery Department.
Email: amordik@mail.ru

Evgeniya S. Leontieva

Phthiologist, Specialized
Children Clinical Tuberculosis Hospital,
Phone: +7 (381) 246-36-45.
Email: evgeniyatyapkina1404@mail.ru

Поступила 10.03.2018

Submitted as of 10.03.2018