



Определение длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза*

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: разработка критериев оценки длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. Всего 93 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Возраст 2-12 лет. Химиотерапия по стандартному III режиму: интенсивная фаза – 4 препарата (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол – HRZE).

Результаты. Интенсивная фаза в течение 2 мес. проведена в 39,8% случаев – достижение основных критериев (купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови, положительная или стабильная КТ-динамика) через 2 мес. при отсутствии дополнительных показателей продления. Интенсивная фаза 3 мес. проведена в 37,6% случаев – достижение основных критериев через 2 мес. при наличии хотя бы одного дополнительного показателя продления (17,2%), а также при достижении основных критериев через 3 мес. при отсутствии дополнительных показателей продления (20,4%). Интенсивная фаза более 3 мес. (от 4 до 6 мес.) проведена в 22,6% случаев – достижение основных критериев через 3 мес. при наличии хотя бы одного дополнительного показателя продления (12,9%), а также в случаях недостижения основных критериев более 3 мес. независимо от наличия/отсутствия дополнительных показателей продления (9,7%).

Заключение. Различные сочетания выделенных основных критериев и дополнительных показателей явились основой дифференцированного подхода к определению длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания, получающих лечение по III режиму.

Ключевые слова: туберкулез, дети, интенсивная фаза химиотерапии, критерии эффективности химиотерапии

Для цитирования: Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Стерликова С. С., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю. Определение длительности интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 6. – С. 28-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-28-36>

Determination of Duration of the Intensive Phase of Chemotherapy for Respiratory Tuberculosis in Children without Bacterial Excretion and at No Risk of Multiple and Extensive Drug Resistance

M. F. GUBKINA^{1,2}, N. V. YUKHIMENKO¹, S. S. STERLIKOVA¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to develop criteria to evaluate the duration of the intensive phase of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria.

Subjects and methods. Totally, 93 patients with newly diagnosed respiratory tuberculosis without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria. Their age varied from 2 to 12 years old. Regimen III was used: the intensive phase – 4 drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol – HRZE).

Results. The intensive phase lasted for 2 months in 39.8% of cases – the main criteria were achieved (relief of intoxication symptoms, normal blood rates, positive or stable CT changes) after 2 months and there was no indication to extend the duration of it. The intensive phase lasted for 3 months in 37.6% of cases – the main criteria were achieved after 2 months and there was at least one additional indication to extend it (17.2%); and the main criteria were achieved after 3 months and there was no indication to extend the duration of it (20.4%). The intensive phase lasted for more than 3 months (4 to 6 months) in 22.6% of cases – the main criteria were achieved after 3 months and there was at least one additional indication to extend it (12.9%), as well as in the case of failure to achieve the main criteria after 3 months regardless of the presence/absence of additional indications to extend its duration (9.7%).

Conclusion. Various combinations of the main criteria and additional indications made the basis for differential approach to determining the duration of the intensive phase of chemotherapy in children with respiratory tuberculosis treated according to Regimen III.

Key words: tuberculosis, children, intensive phase of chemotherapy, chemotherapy efficacy criteria

For citations: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Sterlikova S.S., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu. Determination of duration of the intensive phase of chemotherapy for respiratory tuberculosis in children without bacterial excretion and at no risk of multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 6, P. 28-36. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-6-28-36>

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-11611150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

Для корреспонденции:
Губкина Марина Федоровна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Marina F. Gubkina
Email: detstvocniit@mail.ru

Существующие принципы химиотерапии (ХТ) туберкулеза, закрепленные в нормативных документах, предусматривают назначение стандартных режимов ХТ, представляющих собой оптимальные комбинации противотуберкулезных препаратов, выделение интенсивной фазы и фазы продолжения лечения и их длительность [8, 12]. Необходимость выделения интенсивной фазы ХТ связана с особенностями возбудителя заболевания – *M. tuberculosis* (МБТ), имеющего мощные механизмы защиты от неблагоприятных внешних факторов, в том числе воздействия противотуберкулезных препаратов [17]. В интенсивной фазе ХТ необходимо максимально уменьшить популяцию МБТ в организме человека, что будет способствовать началу репаративных процессов в пораженном органе и ликвидации клинических проявлений заболевания.

Особое внимание в клинических рекомендациях и периодической печати уделяется ХТ пациентов с бактериовыделением и наличием множественной или широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) МБТ как наиболее значимой в эпидемическом плане категории пациентов. Исключение из схемы лечения двух наиболее активных противотуберкулезных препаратов – изониазида и рифампицина, снижает эффективность ХТ, в первую очередь по срокам прекращения бактериовыделения, и требует продления интенсивной фазы сроком до 6 мес. [9, 13].

Туберкулез у детей по клиническим формам заболевания, клиническим и рентгенологическим характеристикам отличается от туберкулеза у взрослых, что связано с характерными для первичного туберкулеза проявлениями специфического воспаления, при котором наблюдается преимущественное поражение лимфатической системы [16]. В настоящее время основной клинической формой у детей является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов [5], бактериовыделение наблюдается редко (5-6%) [1], распространенность поражения имеет большой диапазон: от «малых форм» и ограниченных процессов до распространенных и осложненных [7], морфологические изменения разнообразны и могут проявляться как гиперплазией лимфоидной ткани, так и преимущественно казеозно-некротическим поражением [10], заживление патологических изменений в лимфатических узлах происходит медленнее, чем при поражении легочной ткани [15], формирование кальцинации во внутригрудных лимфатических узлах является этапом заживления специфического воспаления в данном месте, но не признаком отсутствия его активности в целом [2, 4]. У детей раннего возраста туберкулез протекает тяжелее, чаще отмечаются распространенные (поражение 3 групп внутригрудных лимфатических узлов и более) и осложненные

процессы, что связано с целым рядом анатомо-физиологических особенностей строения органов дыхания, лимфатической системы, незрелостью иммунной системы, создающих условия для лимфогематогенной генерализации туберкулезного процесса [11, 14].

Интенсивная фаза – наиболее значимый период ХТ, который, по сути, и определяет эффективность выбранного режима ХТ. У пациентов с бактериовыделением критерием для продления интенсивной фазы является сохранение бактериовыделения к сроку предполагаемого завершения интенсивной фазы, определяемому стандартами лечения для пациентов конкретной категории [12].

В соответствии с установленными стандартными режимами ХТ лечение туберкулеза у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ осуществляется по III режиму ХТ: интенсивная фаза для впервые выявленных больных не менее 2 мес. с использованием 4 препаратов, фаза продолжения – не менее 4 мес. с использованием 2 препаратов [12]. Допускается продление интенсивной фазы только «при возникновении бактериовыделения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя» [8] или «после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов в случае отсутствия к моменту завершения их приема результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя до момента их получения для достижения излечения» [12].

Относительно обоснования продления интенсивной фазы ХТ с учетом результатов клинико-лабораторной и рентгенологической динамики процесса у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ четких рекомендаций нет, хотя именно эти показатели являются единственными критериями, позволяющими оценить эффективность проводимого лечения у детей [3, 6].

Цель исследования: разработка критериев определения длительности интенсивной фазы ХТ туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ и ШЛУ МБТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование в период 2012-2019 гг. В исследование включено 93 впервые выявленных больных активным туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ. Возраст детей колебался от 2 до 12 лет, в том числе дети раннего возраста (2-4 года) – 21 (22,6%) чел. Контакт с больным туберкулезом с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ ко всем препаратам отмечен в 50,5% случаев (47 чел.), контакт с больным туберкулезом без бактериовыделе-

ния – в 21,5% (20 чел.), не выявлен источник инфекции (неустановленный контакт) – 28,0% (26 чел.). В структуре клинических форм превалировал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 68,8% (64 чел.), очаговый туберкулез легких составил 17,2% (16 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 10,8% (10 чел.), инфильтративный туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких и генерализованный туберкулез диагностированы в 3,2% случаев (по 1 чел.). В большинстве случаев туберкулез выявлен на этапе обратного развития патологического процесса: с признаками кальцинации – 64,5% (60 чел.), реже в фазе инфильтрации – 35,5% (33 чел.). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) чаще определялись «малые формы» туберкулеза и ограниченные процессы – 79,6% (74 чел.), реже распространенные – 20,4% (19 чел.). У 16 чел. из числа пациентов с распространенными процессами наблюдалось осложненное течение. Среди осложнений встречались бронхолегочное поражение – 9 чел., очаги диссеминации – 6 чел., экссудативный плеврит – 1 чел. Бактериовыделителей среди детей в данном исследовании не было. Симптомы интоксикации в основном были выражены незначительно (43,0% – 40 чел.) или умеренно (53,8% – 50 чел.), в единичных случаях расценивались как выраженные (3,2% – 3 чел.). Изменения в анализе крови выявлены в 67,7% случаев (63 чел.). Проводили ХТ с использованием препаратов основного ряда. В интенсивную фазу назначали 4 препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол – HRZE), в фазу продолжения – 2 препарата (изониазид, рифампицин или изониазид, пиразинамид или изониазид, этамбутол) в возрастных суточных дозировках. В процессе проведения ХТ осуществлялся мониторинг эффективности и переносимости противотуберкулезных препаратов.

Основными критериями завершения интенсивной фазы ХТ являлись сроки купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови в сочетании с положительной/стабильной динамикой первого КТ-контроля, проведенного через 2 мес. Решение о продлении интенсивной фазы

более 2 мес. принимали на врачебно-консультационной комиссии, учитывая также дополнительные факторы, препятствующие быстрой элиминации возбудителя из зоны поражения, или факторы, способствующие неблагоприятному течению заболевания: распространенные и осложненные процессы, включая диссеминированный туберкулез, туморозный туберкулез ВГЛУ, генерализованные процессы в случаях доминирующего поражения органов дыхания, ранний возраст пациентов (2-4 года), развитие неустрашимых побочных реакций на изониазид и/или рифампицин.

Данные КТ-контроля при лечении по III режиму являлись базовыми для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике. Пациенты с отрицательной рентгенологической динамикой на любом сроке обследования независимо от клинической симптоматики, а также со стабильной рентгенологической картиной через 2 и 4 мес. ХТ в сочетании с сохраняющимися симптомами интоксикации и изменениями в анализе крови были исключены из исследования как нуждающиеся в коррекции ХТ в связи с предполагаемой скрытой лекарственной устойчивостью МБТ.

Результаты исследования

По данным КТ-контроля, проведенного через 2 мес. ХТ, положительная динамика отмечена у 31 (33,3%) ребенка, динамики не было у 62 (66,7%). Купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови к 2 мес. лечения отмечены у 53 (57,0%) чел., к 3 мес. – у 31 (33,3%), в более поздние сроки – у 9 (9,7%).

Данные о сроках купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови и длительности интенсивной фазы ХТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ представлены в табл.

У 37 (39,8%) чел. интенсивная фаза ХТ составила 2 мес.: во всех случаях к этому сроку отмечались купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови, рентгенологическая динамика была положительной в 32,4% случаев (12 чел.), сохранялась стабильной в 67,6% случаев (25 чел.), до-

Таблица. Сроки купирования симптомов интоксикации, нормализации анализа крови и длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ

Table. Timing of intoxication symptoms relief, normalization of blood count and duration of intensive phase of chemotherapy in children without bacterial excretion and at no risk of MDR/XDR

Сроки купирования симптомов интоксикации и нормализации анализа крови	Число пациентов	Длительность интенсивной фазы химиотерапии		
		2 мес.	3 мес.	более 3 мес.
Через 2 мес.	53 (57,6%)	37 (39,8%)	16 (17,2%)	-
Через 3 мес.	31 (33,3%)	-	19 (20,4%)	12 (12,9%)
Сохранялись более 3 мес.	9 (9,7%)	-	-	9 (9,7%)
Всего	93 (100%)	37 (39,8%)	35 (37,6%)	21 (22,6%)

полнительных показателей для продления (ДПП) интенсивной фазы ХТ не было.

У 35 (37,6%) чел. интенсивная фаза ХТ составила 3 мес. Положительная рентгенологическая динамика через 2 мес. ХТ отмечена в 34,3% случаев (12 чел.), рентгенологическая картина сохранялась стабильной у 65,7% пациентов (23 чел.). У 16 чел. (17,2%) купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови были отмечены через 2 мес. ХТ, но у этих пациентов наблюдался хотя бы один ДПП, обосновывающий необходимость продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес.: дети раннего возраста – 13 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный экссудативным плевритом, – 1 чел., осложненный очагами диссеминации в легочную ткань – 5 чел., инфильтративный туберкулез с очагами диссеминации – 1 чел., в том числе более одного дополнительного фактора имели 4 чел. У 19 (20,4%) чел. без наличия дополнительных показателей причиной продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. являлись купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови только через 3 мес. ХТ.

У 21 (22,6%) чел. интенсивная фаза ХТ была более 3 мес. Положительная рентгенологическая динамика через 2 мес. отмечена у 33,3% (7 чел.), сохранялась стабильной – у 66,7% (14 чел.). У 12 (12,9%) чел. купирование симптомов интоксикации и нормализация анализа крови отмечены через 3 мес. ХТ, но у этих пациентов наблюдался хотя бы один ДПП, обосновывающий продление интенсивной фазы ХТ более 3 мес.: ранний возраст – 8 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением, – 6 чел., развитие неустрашимых побочных реакций на рифампицин или изониазид – по 1 чел., в том числе более одного дополнительного фактора имели 4 чел. Еще у 9 (9,7%) чел. интенсивная фаза составила более 3 мес. в связи с сохранением симптомов интоксикации и изменений в анализе крови через 3 мес. ХТ, в том числе у 6 (6,5%) пациентов наблюдались ДПП интенсивной фазы лечения: распространенный туберкулезный процесс – у 2 чел., туберкулез ВГЛУ, осложненный бронхолегочным поражением, – у 3 чел., опухолевая форма туберкулеза ВГЛУ – у 1 чел. В остальных 3 случаях ДПП не наблюдалось.

В целом потребность в продлении интенсивной фазы ХТ более 2 мес. возникла в 60,2% случаев (56 чел.). Причинами продления интенсивной фазы более 2 мес. являлись: 1) наличие ДПП, при достижении основных показаний по клинико-лабораторной динамике через 2 мес. ХТ – 17,2% (16 чел.); 2) сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови более 2 мес. при отсутствии ДПП – 23,6% (22 чел.); 3) сочетание медленной (более 2 мес.) клинико-лабораторной динамики и ДПП, обуславливающих продление интенсивной фазы более 2 мес., – 19,4% (18 чел.).

Все пациенты завершили лечение с эффективным результатом («эффективный курс ХТ»).

Представляем клинические наблюдения, демонстрирующие обоснование продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Н., 7 лет. Диагноз «туберкулез ВГЛУ правой бронхопульмональной группы в фазе инфильтрации и уплотнения, МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован против туберкулеза в роддоме, рубчик 4 мм. Впервые направлен на консультацию к фтизиатру в возрасте 7 лет в связи с положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 14 мм, папула. При оценке данных туберкулинодиагностики за предыдущие годы установлено, что в возрасте четырех лет отмечался «вираж» туберкулиновых реакций, к фтизиатру не направляли, в последующие 2 года (в 5 и 6 лет) пробу Манту не проводили. В диспансере выполнена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – результат положительный (11 мм, папула). На КТ ОГК – правый корень расширен за счет увеличения до 12 мм ВГЛУ бронхопульмональной, структура их неоднородная за счет участков уплотнения (рис. 1). Направлен в туберкулезный стационар для дообследования и лечения.

При поступлении предъявляет жалобы на утомляемость. Симптомы интоксикации умеренно выражены: отмечаются снижение тургора тканей, бледность кожных покровов. В анализе крови относительный лимфоцитоз – 48%, моноцитоз – 12%, остальные показатели в норме. Проведена брон-

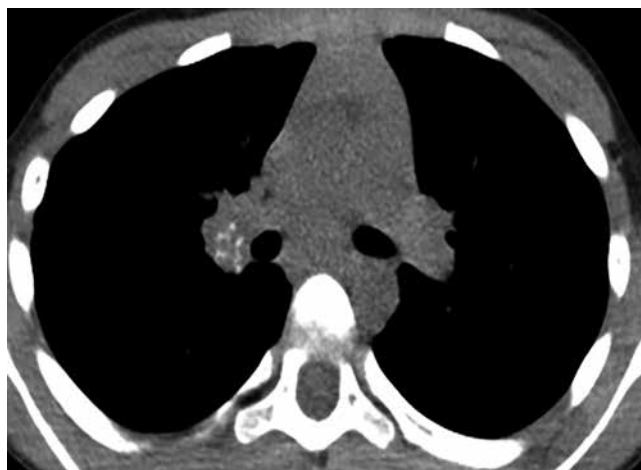


Рис. 1. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) до начала ХТ

Fig. 1. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) before chemotherapy

хоскопия – патологии в бронхах не выявлено. Исследование диагностического материала (смывы с ротоглотки, бронхоальвеолярный лаваж) на МБТ

всеми методами (люминесцентная микроскопия, посев на жидких питательных средах в системе Bactec MGIT 960, ПЦР-диагностика в системе «Синтол») – результат отрицательный.

В связи с отсутствием бактериовыделения у ребенка с туберкулезом ВГЛУ, отсутствием установленного контакта с больным туберкулезом ХТ начата по III стандартному режиму ХТ. Интенсивная фаза – 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (HRZE). Купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови отмечены через 3 мес. ХТ. По данным КТ ОГК через 2 мес. ХТ отмечено уменьшение размеров ВГЛУ бронхопупмональной группы справа с формированием кальцинации (рис. 2). Несмотря на положительную динамику со стороны ВГЛУ по данным КТ-исследования через 2 мес. лечения, интенсивная фаза ХТ была продлена с учетом сохранения симптомов интоксикации и изменений в анализе крови. На фазу продолжения лечения пациент переведен через 3 мес. после исчезновения симптомов интоксикации и нормализации анализа крови, получал два препарата: изониазид, рифампицин (HR). По данным КТ-контроля отмечалась этапная положительная динамика, к 9 мес. лечения увеличения ВГЛУ не определяется, в бронхопупмональной группе справа визуализируется единичный мелкий кальцинат (рис. 3). Лечение завершено через 9 мес. Диагноз при выписке «туберкулез ВГЛУ правой бронхопупмональной группы в фазе кальцинации, МБТ(-)».

Таким образом, сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови через 2 мес. лечения при наличии положительной рентгенологической динамики потребовало продления интенсивной фазы ХТ до купирования симптомов



Рис. 2. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) через 2 мес. ХТ

Fig. 2. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) in 2 months of chemotherapy



Рис. 3. Пациент Н., 7 лет. Скан КТ ОГК (мягкотканное окно) окончание лечения (9 мес. ХТ)

Fig. 3. Patient N., 7 years old. Chest CT scan (soft tissue window) by treatment completion (9 months of chemotherapy)

интоксикации и нормализации гемограммы, что произошло к 3 мес.

Клиническое наблюдение 2. Пациент К., 7 лет. Диагноз «туберкулез ВГЛУ бронхопупмональной группы слева в фазе инфильтрации (туморозная форма), МБТ(-)».

Эпидемиологический анамнез. Контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирован против туберкулеза в роддоме, рубчик отсутствует. Туберкулинодиагностика проводилась ежегодно. Впервые положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечена в возрасте 7 лет («вираж» туберкулиновых реакций), направлен на обследование в ПТД. Проведена кожная проба с АТР – реакция гиперергическая (23 мм, папула). На КТ ОГК левый корень значительно расширен с полициклическим контуром за счет увеличения ВГЛУ бронхопупмональной группы (рис. 4а). Возникло подозрение на лимфопролиферативное заболевание. Обследован в РДКБ г. Москвы. КТ ОГК с контрастным веществом: определяется конгломерат лимфатических узлов в задних отделах корня левого легкого размером 33 × 36 × 33 мм с бугристыми контурами (рис. 4б). Проведена бронхоскопия с браш-биопсией – данных за онкопатологию и туберкулезное поражение бронхов не выявлено. Определяется двусторонний катаральный неспецифический эндобронхит. Компрессионный синдром бронхов V3, V6 слева. Переведен на лечение в туберкулезный стационар.

При поступлении симптомы интоксикации умеренно выражены: кожные покровы бледные, тургор тканей снижен, отмечаются эмоциональная лабильность, снижение двигательной активности, снижение аппетита. В анализе крови повышение СОЭ до 20 мм/ч, относительный лимфоцитоз – 49%, остальные показатели в норме.

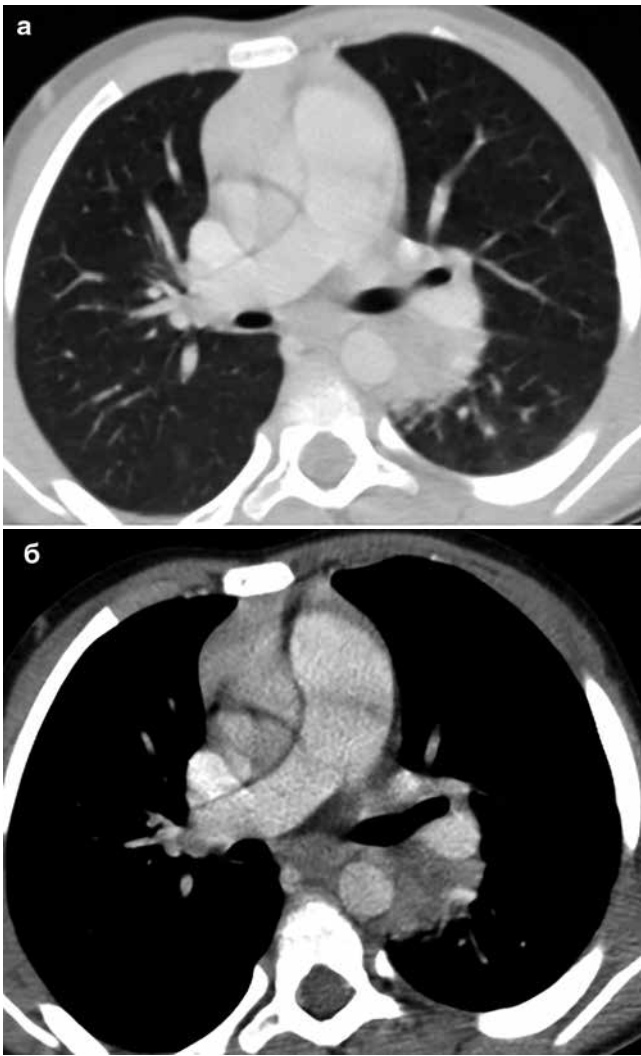


Рис. 4 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК с контрастным усилением (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) до начала ХТ

Fig. 4 а, б. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (а – lung window, б – soft tissue window) before chemotherapy

Результаты микробиологического исследования смывов с ротоглотки на *M. tuberculosis* методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие питательные среды (Bactec MGIT 960), молекулярно-генетическим методом в системе «Синтол» – отрицательные.

В связи с отсутствием бактериовыделения у ребенка с опухолевой формой бронхоаденита, отсутствием установленного контакта с больным туберкулезом ХТ начата по III стандартному режиму. Интенсивная фаза – 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (HRZE). Отмечалась медленная положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса. Полное купирование симптомов интоксикации отмечено через 6 мес. ХТ, нормализация анализа крови – через 5 мес. за счет длительно сохраняющегося лимфоцитоза. По данным КТ ОГК через

2 мес. ХТ рентгенологическая картина оставалась стабильной, через 4 мес. ХТ отмечена частичная положительная динамика в виде уменьшения размеров ВГЛУ бронхопульмональной группы слева (рис. 5а, б). Длительное (более 3 мес.) сохранение симптомов интоксикации и изменений в анализе крови в сочетании с медленной положительной рентгенологической динамикой потребовало продления интенсивной фазы ХТ. Через 6 мес. при проведении повторной бронхоскопии патологии со стороны бронхов не выявлено, синдром сдавления бронхов купирован полностью. Интенсивная фаза завершена, лечение продолжено в комбинации изониазид, рифампицин (HR). По данным КТ-контроля через 12 мес. ХТ выраженная положительная динамика по сравнению с первоначальными данными в виде значительного уменьшения размеров ВГЛУ бронхопульмональной группы слева: в корне левого легкого определяются лимфатические узлы размером до 1,2 см, один из которых с мелким очажком уплотнения (рис. 6а, б). Диагноз при выписке

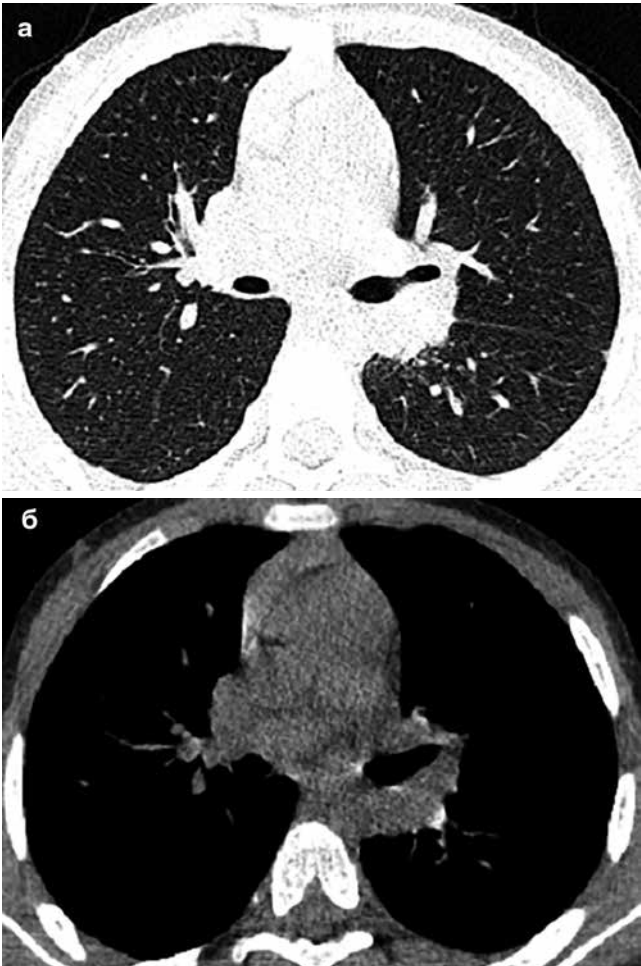


Рис. 5 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) через 4 мес. ХТ

Fig. 5 а, б. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (а – lung window, б – soft tissue window) in 4 months of chemotherapy

«туберкулез ВГЛУ бронхопульмональной группы слева в фазе рассасывания и уплотнения, МБТ(-)».

Медленная клиническая и рентгенологическая динамика в данном случае была связана с прева-лированием в лимфатических узлах казеозных изменений, что характерно для опухолевой формы бронхоаденита. Это потребовало как продления интенсивной фазы ХТ (более 3 мес.), так и общего курса лечения.

Результаты исследования показали, что туберкулезные процессы у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ и ШЛУ МБТ имеют достаточно широкий диапазон клинических и рентгенологиче-ских проявлений, что обосновывает необходимость индивидуализированного подхода к определению длительности интенсивной фазы ХТ как наиболее значимого компонента в лечении туберкулеза.

Учитывая, что в нашем исследовании мы исклю-чили негативные варианты течения заболевания, которые могут являться причиной скрытой лекар-ственной устойчивости МБТ, основными критери-

ями, определяющими длительность интенсивной фазы ХТ, считали сроки достижения положитель-ной клинко-лабораторной динамики процесса в сочетании с положительной рентгенологической динамикой через 2 мес. лечения или стабильной КТ-картиной к этому сроку. К ДПП интенсивной фазы ХТ более 2 мес. отнесены:

1. Наличие распространенных и осложненных процессов, что в действующих нормативных до-кументах учтено в качестве критерия продления интенсивной фазы ХТ более 2 мес. для пациентов, получающих лечение по I режиму ХТ, и не учтено для пациентов, получающих лечение по III режиму ХТ [8, 12]. Особо выделяли диссеминированный туберкулез легких, опухолевую форму туберкулеза ВГЛУ, генерализованные поражения с доминирую-щими специфическими изменениями со стороны органов грудной клетки – наиболее тяжелые в кли-ническом аспекте и требующие индивидуального подхода к проведению ХТ.

2. Ранний возраст пациентов даже при огра-ниченных процессах в связи с наличием ряда анато-мико-физиологических особенностей, способ-ствующих диссеминации возбудителя с учетом не-завершенности фагоцитоза, характерного для этого возраста [11].

3. Исключение из комбинации наиболее актив-ных противотуберкулезных препаратов (изониа-зида или рифампицина) в случаях возникновения нежелательных явлений, что, так же как и в случа-ях лекарственной устойчивости к ним МБТ, может снижать эффективность ХТ [9, 13].

Обобщая полученные данные, разработаны и за-патентованы критерии определения длительности интенсивной фазы ХТ туберкулеза органов ды-хания у детей без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ (патент № 2737337 от 27 ноября 2020 г. «Способ определения длительности интен-сивной фазы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей без бактериовыделения и без риска множественной и широкой лекарственной устойчи-вости микобактерий туберкулеза»).

Интенсивная фаза химиотерапии в течение 2 мес. может быть проведена при сочетании следующих показателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 2 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 2 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динами-ка или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие дополнительных показателей, обу-словливающих необходимость продления ин-тенсивной фазы ХТ.

Интенсивная фаза ХТ в течение 3 мес. может быть проведена при сочетании следующих пока-зателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 2 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 2 мес. ХТ.

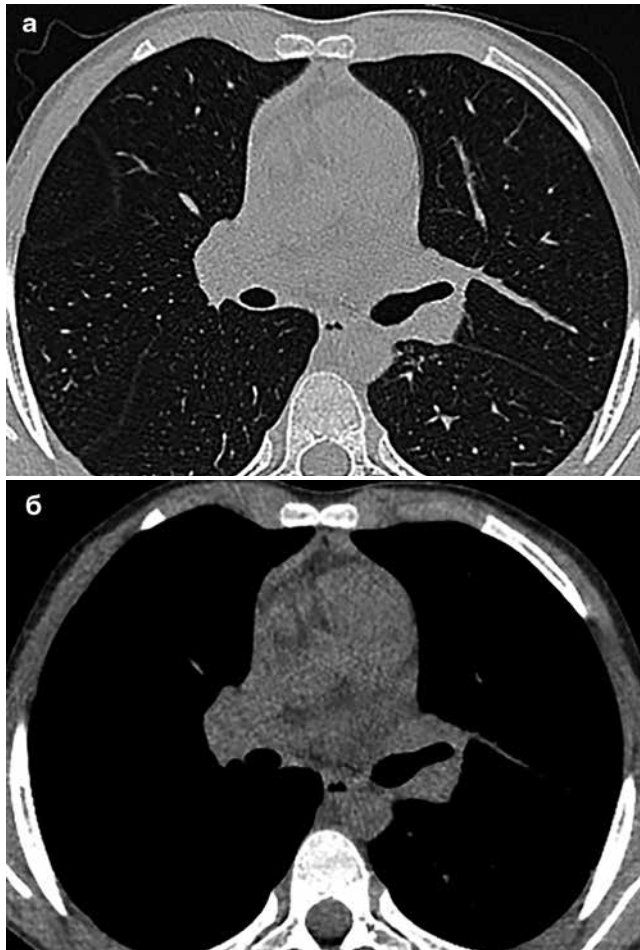


Рис. 6 а, б. Пациент К., 7 лет. Сканы КТ ОГК (а – легочное окно, б – мягкотканное окно) к окончанию лечения (12 мес. ХТ)

Fig. 6 a, b. Patient K., 7 years old. Chest CT scans with contrast enhancement (a – lung window, b – soft tissue window) by treatment completion (12 months of chemotherapy)

3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Наличие хотя бы одного дополнительного показателя продления интенсивной фазы ХТ.

А также в случаях:

1. Купирование симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие ДПП интенсивной фазы ХТ.

Интенсивная фаза химиотерапии более 3 мес. может быть проведена при сочетании следующих показателей:

1. Купирование симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Нормализация анализа крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Наличие хотя бы одного ДПП интенсивной фазы ХТ.

А также в случаях:

1. Сохранение симптомов интоксикации через 3 мес. ХТ.
2. Сохранение изменений в анализе крови через 3 мес. ХТ.
3. Положительная рентгенологическая динамика или стабильная картина через 2 мес. ХТ.
4. Отсутствие ДПП или наличие хотя бы одного из них.

Заключение

Таким образом, анализ результатов проспективного когортного исследования показал необходимость дифференцированного подхода к определению длительности интенсивной фазы химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и без риска МЛУ/ШЛУ МБТ и позволил определить критерии, обосновывающие длительность интенсивной фазы химиотерапии у пациентов этой категории.

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. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Довгальук И. Ф., Нергачева В. В., Заховаева О. П., Вербинская В. В. Тактика ведения детей с поражением внутригрудных лимфатических узлов в фазе кальцинации // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С. 20-22.
3. Ершова Н. Г. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
4. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В., Черноусова Л. Н., Абдуллаев Р. Ю. Диагностика скрытой активности первичного туберкулеза органов дыхания в фазе кальцинации у детей // Пробл. туб. – 2004. – № 1. – С. 16-20.
5. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
6. Овчинникова Ю. Э., Довгальук И. Ф. Использование индивидуальных режимов химиотерапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 3. – С. 34-38.
7. Поркулевич Н. И., Мордык А. В., Цыганкова Е. А. Динамика структуры локализаций, распространенности и клинических форм туберкулеза у детей за период с 1985 по 2015 г. в Омской области // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 55-59.
8. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 42 с.
9. Смаилова Г. А., Сагнтаева Г. Л., Шаймуратов Ш. Ш. Причины продления интенсивной фазы химиотерапии в режимах химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких // Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău, 14-16 octombrie, 2011. Buletinul academiei de Științe a Moldovei științe medicale. – 2011. – № 4 (32). – P. 43-44.
10. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М.: Медицина, 1986. – 232 с.
11. Туберкулез у детей / под ред. В. А. Аксеновой – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.

REFERENCES

1. Aksanova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
2. Dovgalyuk I.F., Nergacheva V.V., Zakhovaeva O.P., Verbinskaya V.V. Management tactics for children with lesion of chest lymph nodes in the phase of calcification. *Probl. Tub.*, 2001, no. 1, pp. 20-22. (In Russ.)
3. Ershova N.G. *Effektivnost lecheniya vpervye vyyavlennogo tuberkuleza organov dykhaniya u detey starshego vozrasta i podrostkov. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [The effectiveness of treatment for newly diagnosed respiratory tuberculosis in senior children and adolescents. Syn. Cand. Diss.]. Moscow, 2009, 25 p.
4. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V., Chernousova L.N., Abdullaev R.Yu. Diagnosis of latent activity of primary respiratory tuberculosis in the calcification phase in children. *Probl. Tub.*, 2004, no. 1, pp. 16-20. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20>.
6. Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Use of individual chemotherapy regimes in tuberculosis of chest lymph nodes in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
7. Porkulevich N.I., Mordyk A.V., Tsygankova E.A. The changes in the structure of localizations, prevalence and clinical forms of tuberculosis in children from 1985 to 2015 in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 55-59. (In Russ.)
8. Edict no. 951 by RF Ministry as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014, 42 p.
9. Smailova G.A., Sagintaeva G.L., Shaymuratov Sh.Sh. Reasons for extending the intensive phase of chemotherapy in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. *Materialele Conferinței Internaționale INSPIR Iași-Chișinău*, 14-16 octombrie, 2011. Buletinul Academiei De Științe A Moldovei Științe Medicale, 2011, no. 4 (32), pp. 43-44.
10. Strukov A.I., Solovieva I.P. *Morfologiya tuberkuloza v sovremennykh usloviyakh.* [Tuberculosis morphology in the current situation]. Moscow, Meditsina Publ., 1986, 232 p.
11. *Tuberkulez u detey.* [Tuberculosis in children]. V.A. Aksanova, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 272 p.

12. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации. – РОФ, 2020. – 54 с. [Электронный ресурс] http://cr.rosminzdrav.ru/schema/507_1 (Дата обращения: 09.04.2021).
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2014. – 72 с.
14. Цыганкова Е. А., Мордык А. В. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 72-75.
15. Штефко В. Г. Патологическая анатомия первичной туберкулезной инфекции в детском возрасте. – Л.: Медгиз, 1938. – 266 с.
16. Штефко В. Г. Патологическая анатомия туберкулеза легких. – М.: Гос. мед. изд-во, 1933. – 72 с.
17. Шульгина М. В., Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Васильева И. А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2018. – 104 с.
12. *Tuberkulez u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Tuberculosis in children. Guidelines]. ROF Publ., 2020, 54 p. Epub., Available: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/507_1 (Accessed 09.04.2021).
13. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya.* [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.
14. Tsygankova E.A., Mordyk A.V. Specific age-related clinical manifestations of pediatric tuberculosis. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2012, no. 1 (108), pp. 72-75. (In Russ.)
15. Shtefko V.G. *Patologicheskaya anatomiya pervichnoy tuberkuleznoy infektsii v detskom vozraste.* [Pathological anatomy of primary tuberculous infection in childhood]. Leningrad, Medgiz Publ., 1938, 266 p.
16. Shtefko V.G. *Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza legkikh.* [Pathological anatomy of pulmonary tuberculosis]. Moscow, Gos. Med. Izd-vo., 1933, 72 p.
17. Shulgina M.V., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vasilyeva I.A. *Patogennyye i uslovno-patogennyye mikobakterii.* [Pathogenic and opportunistic pathogenic mycobacteria]. Moscow, New Terra Publ., 2018, 104 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: + 7 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: disstsub@gmail.com

Стерликова Светлана Сергеевна
врач младшего детского отделения.

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.

Петракова Ирина Юрьевна
заведующая младшим детским отделением.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: + 7 (499) 785-90-27.
Email: detstvociit@mail.ru

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: disstsub@gmail.com

Svetlana S. Sterlikova
Physician of Junior Children Department.

Yulia Yu. Khokhlova
Physician of Junior Children Department.

Irina Yu. Petrakova
Head of Junior Children Department.

Поступила 12.11.2020

Submitted as of 12.11.2020