



Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, Е. А. КРУШИНСКАЯ, А. Ю. ХИТЕВА, О. А. ПИСКУНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) у детей старшего возраста и подростков.

Материал и методы. В когортное проспективное контролируемое исследование (с 2017 по 2019 г.) включены 23 пациента 13-17 лет с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ).

Результаты исследования. В 22 из 23 случаев химиотерапия проведена по схеме: 6 мес. интенсивная фаза / 6 мес. фаза продолжения, у 1 пациента – 3 мес. интенсивная фаза / 9 мес. фаза продолжения. В 15 из 23 случаев схемы химиотерапии в интенсивную фазу, с учетом теста лекарственной чувствительности МБТ, состояли из 5 препаратов, в 8 – из 4 препаратов. Фаза продолжения у всех пациентов проводилась 3 препаратами. Из 23 у 8 пациентов в укороченных режимах химиотерапии применялся бедаквлин: в 2 – 1 курс, в 6 – 2 курса.

Заключение. Доказана возможность сокращения основного курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков до 12 мес. вместо 18-24 мес.

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ/ШЛУ МБТ, дети, подростки, укороченные режимы химиотерапии, бедаквлин

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 35-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>

Efficacy and Safety of Short Course Chemotherapy Regimens in Older Children and Adolescents with Multiple and Extensive Drug Resistant Respiratory Tuberculosis

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, E. A. KRUSHINSKAYA, A. YU. KHITEVA, O. A. PISKUNOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to evaluate the efficacy and safety of short course chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant tuberculosis of the respiratory system (MDR/XDR) in older children and adolescents.

Subjects and Methods. A cohort prospective controlled study (2017 to 2019) included 23 patients from 13 to 17 years old with various clinical forms of respiratory tuberculosis with multiple/extensive drug resistance.

Results. In 22 out of 23 cases, the following chemotherapy regimen was used: 6 months – the intensive phase / 6 months – the continuation phase, in one patient – 3 months of the intensive phase / 9 months of the continuation phase. In 15 out of 23 cases, the chemotherapy regimens in the intensive phase, taking into account the MBT drug sensitivity test, consisted of 5 drugs, in 8 cases – of 4 drugs. During the continuation phase, all patients received 3 drugs. Of the 23 patients, 8 patients used bedaquiline in short course chemotherapy regimens: 2 – 1 course, 6 – 2 courses.

Conclusion. The possibility of reducing the main course of chemotherapy for MDR/XDR TB in children and adolescents to 12 months instead of 18-24 months has been proved.

Key words: tuberculosis, MDR/XDR MBT, children, adolescents, short course chemotherapy regimens, bedaquiline

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 10, P. 35-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39>

Для корреспонденции:

Панова Людмила Владимировна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:

Ludmila V. Panova
Email: detstvocniit@mail.ru

В последние годы фтизиатрическое и педиатрическое сообщества уделяют большое внимание разработке режимов химиотерапии (ХТ), ориентированных на детей и подростков. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) издала новый методический документ «Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ», в котором обобщены мнения экспертов по этой

проблеме. В соответствии с новой классификацией противотуберкулезных препаратов (ПТП) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), рекомендуется в состав режима ХТ включать все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум четырьмя эффективными препаратами. Если используется только один или два препарата группы А, необходи-

мо включить два препарата группы В. Если режим ХТ не может быть составлен только препаратами групп А и В, добавляются препараты группы С. Рекомендуются командный подход к клиническому ведению сложных случаев туберкулеза у детей и подростков с привлечением экспертных знаний опытных коллег, а также пристальный контроль эффективности лечения и развития неблагоприятных явлений [5]. Новые рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза не содержат информацию о режимах ХТ после хирургического лечения [7].

В 2019 г. опубликован отчет организации «Лечебное действие» (TAG) по конвейерным исследованиям с применением новых препаратов у детей и подростков "Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention". Заключительные результаты о возможности применения бедаквилина (Bdq) ожидаются к 2025 г. [6]. По данным официальной статистики, доля детей и подростков, больных туберкулезом с МЛУ, в Российской Федерации в 2019 г. остается значительной – 45,8% [3]. В 2020 г. в РФ опубликованы клинические рекомендации, где предлагаются укороченные режимы ХТ для больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. Условия назначения укороченного режима сходны с условиями, предложенными ВОЗ. Отличием является возможность включения в схемы ХТ линезолида и бедаквилина. Существенным ограничением является рекомендация назначения укороченных режимов при ограниченных процессах и «малых» формах туберкулеза. Однако в документе отсутствует определение «ограниченных процессов» и «малых» форм. Схема ХТ укороченного IV режима сроком 9-12 мес. включает интенсивную фазу (ИФ) – не менее 5 ПТП 4-5 мес. и фазу продолжения – 4 ПТП 5-7 мес. Общая продолжительность лечения туберкулеза с ШЛУ может быть изменена в соответствии с реакцией пациента на терапию: длительность лечения для пациентов с ограниченными неосложненными процессами с хорошей положительной динамикой может быть сокращена до 15-17 мес. Следует отметить, что термин «хорошая положительная динамика» также не расшифрован в клинических рекомендациях. В случаях проведения хирургического лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом в послеоперационном периоде возобновляется или продолжается ИФ ХТ. Длительность ХТ должна составлять 6-12 мес., критерии, определяющие длительность ХТ, не указаны [1].

Российский и международный опыт свидетельствует о том, что на сегодняшний день накоплено недостаточно данных для решения вопросов как о длительности и схемах ХТ для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, так и возможности успешного применения новых препаратов, прежде всего Bdq, у детей и подростков [2].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность укороченных режимов ХТ туберкуле-

за органов дыхания с МЛУ/ШЛУ у детей старшего возраста и подростков.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное контролируемое исследование с 2017 по 2019 г. Обследованы дети старшего возраста (13-14 лет) и подростки (15-17 лет) с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ. В течение всего курса ХТ проводилась в контролируемых условиях в детско-подростковой клинике института.

В когорту включено 23 пациента с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ): возбудитель выявлен в одном или нескольких биологических субстратах – мокроте / смыве с ротоглотки (СРГ) / жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) / экссудате.

При поступлении проводили: опрос пациентов на наличие жалоб, сбор анамнеза жизни, болезни. Особое внимание уделялось сбору эпидемического анамнеза: наличие контакта с больным туберкулезом, давность контакта, тип контакта (семейный, родственник, случайный), наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ у источника. Применялся комплекс клинических, лабораторных, микробиологических и рентгенологических методов исследования. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Микробиологическое исследование диагностического материала (при поступлении 3 образца мокроты или СРГ; жБАЛ; плевральный экссудат): методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), люминесцентной микроскопии и посева в системе Вастес MGIT 960. При выявлении ДНК МБТ методом ПЦР проводились тесты на лекарственную чувствительность молекулярно-генетическими методами (ТЛЧ МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ». При получении роста микобактерий туберкулезного комплекса в системе Вастес MGIT 960 проводились ТЛЧ на жидких питательных средах. Инструментальные исследования: электрокардиография, функция внешнего дыхания, бронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки выполнялись при поступлении и далее с интервалом в 2-3 мес.

ХТ по укороченным до 12 мес. режимам ХТ проведена по двум вариантам (патент на изобретение RU № 2680972, 01.03.2019 г.): 1-й вариант – при отсутствии деструкции легочной ткани и бактериовыделения (обнаружена лишь ДНК МБТ в диагностическом материале методом ПЦР, МЛУ/ШЛУ определена в тест-системах СИНТОЛ) или прекращении бактериовыделения через 1 мес. лечения; 2-й вариант – при наличии полости распада с закрытием к 6 мес. лечения и бактериовыделения, прекратившегося к 3 мес. лечения. В 1-м варианте: ИФ ХТ длилась 3 мес. (в схеме – 5 ПТП); фаза продолжения (ФП) – 9 мес. (в схеме 3 ПТП). Во 2-м ва-

рианте – ИФ 6 мес. (в схеме – 5 ПТП); ФП – 6 мес. (в схеме 3 ПТП).

Мониторинг переносимости укороченных режимов ХТ включал анализ жалоб; клинические осмотры; лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови). Побочные реакции (ПР) на препараты расценивались как аллергические, токсические, токсико-аллергические. Пациентам, получавшим Bdq, дополнительно проводился мониторинг ЭКГ (первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц) с оценкой интервала QT (норма у детей от 0-18 лет – 0,36-0,44 с) [4].

Исследование выполнялось в рамках научной темы «Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков» УН 0398-2020-0020. От родителей (законных представителей) пациентов получены информированные согласия на применение укороченного режима ХТ и включение Bdq в схему ХТ.

Оценка эффективности и безопасности укороченных режимов ХТ проведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ – оценка результатов через 1 год после завершения основного курса ХТ.

Результаты исследования

В соответствии с предложенными критериями, по укороченным режимам ХТ пролечено 23 пациента: 4 – впервые выявленные, 19 – повторное лечение после неэффективного курса ХТ в других учреждениях. Основными причинами неэффективного курса ХТ (сохранение бактериовыделения и полостей распада в легком) являлись неадекватная схема ХТ из-за отсутствия данных о лекарственной чувствительности МБТ или неполные данные, отрывы от лечения. Из 23 пациентов: у 13 определена МЛУ МБТ, у 10 – ШЛУ МБТ. В 15 из 23 случаев МБТ обнаружены в мокроте/СРГ, в 8 – при исследовании другого диагностического материала: в 7 – из ЖБАЛ, в 1 – из плеврального экссудата. Структура клинических форм туберкулеза представлена в таблице.

Преобладал инфильтративный туберкулез – у 13 (56,6%) из них, у 11 (47,8%) была фаза распада. Всего деструктивные процессы диагностированы у 15 (65,2%) пациентов.

Из 23 пациентов у 22 был назначен 2-й вариант укороченного режима ХТ (6ИФ/6ФП), у 1 пациента – 1-й вариант (3ИФ/9ФП). У 15 из 23 пациентов схемы ХТ в ИФ включали 5 препаратов, у 8 пациентов – 4 препарата. Фаза продолжения у всех пациентов проводилась 3 ПТП.

Обоснованы показания к назначению Bdq в режимах ХТ туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков: невозможность сформировать полноценную схему ХТ с учетом результатов ТЛЧ МБТ; невозможность сформировать схему ХТ в связи с развитием некупируемых ПР на препараты, к ко-

Таблица. Структура клинических форм туберкулеза органов в исследуемой группе

Table. The structure of clinical forms of tuberculosis in the study group

Клиническая форма туберкулеза	абс.	%
Инфильтративная	13	56,6
из них в фазе распада	11	47,8
Туберкулема	3	13,1
из них в фазе распада	2	8,7
Эмпиема плевральной полости	2	8,7
Казеозная пневмония	2	8,7
Диссеминированная	1	4,3
Туберкулез ВГЛУ, осложненный плевритом	1	4,3
Очаговая	1	4,3
Всего	23	100

торым сохранена чувствительность МБТ; сочетание обоих критериев. Из 23 у 8 пациентов в укороченных режимах ХТ применялся Bdq, длительность приема составляла 24-48 нед. (у 2 был 1 курс, у 6 – 2 курса). Во всех случаях отмечена хорошая переносимость этого препарата.

Проведена оценка переносимости ХТ. У 17 (74,0%) из 23 пациентов отмечено развитие 24 ПР. Аллергическими были 9 (37,5%) из 24 ПР [7 – некупируемая эозинофилия (от 11 до 42%) возникла на Am/Cm (5 случаев), спарфлоксацин (Sfx) (1 случай) и Lzd (1 случай)]. У 1 пациента эозинофилия сопровождалась развитием клинических проявлений – сыпь и зуд кожного покрова. Токсическими были 12 (50,0%) из 24 ПР: 4 – суставной болевой синдром на пиперазид (Z); 3 – нейротоксическое проявление (расстройство сна, лунатизм, суицидальные мысли) на Cs; 2 – гепатотоксическая реакция на рифампицин (R); 2 – угнетение лейкопоэза на Lzd и Sfx; 1 ПР – развитие кохлеарного неврита на Am. Токсико-аллергические ПР отмечены в 3 (12,5%) из 24 ПР: 2 – развитие фотодерматоза на Sfx и 1 – развитие DRESS-синдрома на моксифлоксацин (Mox). Во всех случаях проводилась коррекция схемы ХТ с отменой препарата, вызвавшего развитие ПР. Наряду с этим, были назначены патогенетические средства: дезинтоксикационные, антигистаминные, гепатопротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды. Своевременный мониторинг и купирование проявлений ПР позволили провести противотуберкулезную ХТ по укороченному режиму.

Проведена оценка эффективности лечения по прекращению бактериовыделения у 15 пациентов, у которых МБТ при поступлении были получены из мокроты или СРГ. Во всех 15 случаях отмечено прекращение бактериовыделения: через 1 мес. – у 6 (40,0%) пациентов, через 2 – еще у 4 (26,7%), через 3 – еще у 5 (33,3%).

Проведена оценка рентгенологической динамики специфического процесса у 20 из 23 пациентов, так как 3 пациента были прооперированы в ранние сроки: 2 пациента с эмпиемами – через 1 мес. и 1 па-

Заключение

циент с туберкулезом – через 2 мес. после госпитализации. Среди 15 пациентов с деструктивными процессами закрытие каверны отмечено только у 5 (33,3%), у 10 (66,7%) пациентов (все поступили на лечение после неэффективного курса ХТ) потребовалось хирургическое лечение в связи с сохранением полостей распада, еще 2 пациентам сделаны операции по поводу сформировавшихся во время лечения туберкулем. В целом операции проведены у 14 (61,0%) из 23 больных, включенных в исследование по укороченным режимам ХТ. Сроки хирургического лечения были следующими: через 1 мес. – 1 пациент, через 2 – 2 пациента, через 3 – 1, через 4 – 3, через 6 – 6, через 9 мес. – 2 пациента. Большинство больных – 12 (85,7%) из 14 – оперированы в срок не более 6 мес. ХТ. Проведение операций не повлияло на ХТ по укороченному режиму. Контроль состояния пациентов был проведен через 1 год после завершения полного курса ХТ по укороченному режиму, данных за активизацию туберкулеза легких не получено.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности сокращения длительности основного курса ХТ у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, до 12 мес. вместо 18-24 мес. Определены показания для включения в схемы ХТ Bdq, в том числе проведения двух курсов. В соответствии с предложенными критериями по укороченным режимам ХТ пролечено 23 пациента. Проводился мониторинг переносимости ХТ. У 17 (74,0%) из 23 пациентов отмечено развитие ПР. Своевременная коррекция схемы ПТП и проведение патогенетической терапии позволили не прерывать курс ХТ и не продлевать ранее намеченный срок ее проведения.

Эффективность укороченных режимов ХТ туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ подтверждается отсутствием рецидивов у всех 23 пациентов, обследованных через 1 год после завершения лечения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – РОФ, 2020. – С. 21-25.
2. Крушинская Е. А., Панова Л. В., Овсянкина Е. С. К вопросу об эффективности и безопасности применения бедаквилина в схемах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 43-49.
3. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.
4. Нормативные параметры ЭКГ у детей: Метод. рекомендации. ФГБУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА». – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018. – 17 с. <http://www.pipelinerreport.org/>
5. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>.
6. PIPELINE REPORT 2019, Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/09/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf
7. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020. – 32 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. ROF Publ., 2020, pp. 21-25.
2. Krushinskaya E.A., Panova L.V., Ovsyankina E.S. On the issue the efficacy and safety of short course chemotherapy regimens for multiple/extensive drug resistant tuberculosis of the respiratory system in older children and adolescents. *Vestnik TSNIT*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 43-49. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.)
4. *Normativnye parametry EKG u detey: Metod. rekomendatsii.* [Specific parameters of ECG in children. Guidelines]. Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ., 2018, 17 p. <http://www.pipelinerreport.org/>
5. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region: expert opinion. WHO, 2020. (In Russ.) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>.
6. Pipeline Report 2019, Pediatric Tuberculosis Diagnosis, Treatment, and Prevention. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/09/pipeline_tb_pediatrics_2019.pdf
7. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. 2020, 32 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна

младший научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Хитева Антонина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Пискунова Ольга Андреевна

врач детско-подросткового отделения.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya

Junior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Antonina Yu. Khiteva

Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Olga A. Piskunova

Physician of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Поступила 16.01.2021

Submitted as of 16.01.2021