



ПРЕВЕНТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

В. А. АКСЕНОВА¹, Н. И. КЛЕВНО¹, А. В. КАЗАКОВ¹, А. В. ГОРДИНА², Р. Х. ФАТЫХОВА³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

³ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Казань, Республика Татарстан, РФ

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) с применением различных комбинаций противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. В исследование вошло 150 детей в возрасте от года до 17 лет включительно с высоким риском инфицирования *M. tuberculosis* с МЛУ. Все дети без клинико-рентгенологических признаков заболевания были из контактов с МЛУ-ТБ. Средний возраст детей составил $9,5 \pm 4,1$ (медиана 10) года, соотношение девочек и мальчиков 46,6 и 53,4%.

Дети разделены на две группы наблюдения: основная – 100 детей, которым назначали профилактическое противотуберкулезное лечение, контрольная – 50 детей, не получавших его по разным причинам.

В основной группе дети получали различные схемы превентивной химиотерапии: пиразинамид и этамбутол (ZE) – 30 человек; пиразинамид и протионамид (ZPt) – 40 пациентов; три препарата – пиразинамид, этамбутол и протионамид (ZEPT) – 30 детей. Комбинацию препаратов составляли с учетом лекарственной устойчивости предполагаемого источника инфекции. Лечение назначали на 3-4 мес.

Результаты: применение комбинации препаратов первого ряда (пиразинамид и этамбутол) и второго ряда (протионамид) свидетельствует о меньшей токсичности схемы, включающей пиразинамид и этамбутол, в сравнении со схемой пиразинамид и протионамид: ОШ 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6.

При схемах Z + Pt и Z + E + Pt нежелательные явления встречались в 22,5 и 20% случаев соответственно, при схеме Z + E – только в 6,6% случаев ($p < 0,05$).

Ключевые слова: очаг инфекции с МЛУ-ТБ, превентивная химиотерапия детей из контакта с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Для цитирования: Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Гордина А. В., Фатыхова Р. Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>

PREVENTIVE CHEMOTHERAPY IN CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

V. A. AKSENOVA¹, N. I. KLEVNO¹, A. V. KAZAKOV¹, A. V. GORDINA², R. KH. FATYKHOVA³

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

³Republican Clinical TB Dispensary, Kazan, Tatarstan Republic, Russia

The objective of the study: to assess the safety and efficacy of preventive anti-tuberculosis treatment of children exposed to multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) using different combinations of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and methods. 150 children at the age from 1 to 17 years old inclusive were enrolled in the study, they all had a high risk of being infected with MDR *M. tuberculosis*. All children had been exposed to MDR TB and had no clinical or X-ray signs of active disease. The average age of children made 9.5 ± 4.1 (median 10) years old, girls and boys made 46.6% and 53.4% respectively.

Children were divided into two groups of observation: the main one included 100 children who were prescribed with preventive anti-tuberculosis treatment, while the control group consisted of 50 children who did not receive any preventive treatment for various reasons.

In the main group, children received various regimens of preventive chemotherapy: pyrazinamide and ethambutol (ZE) – 30 people; pyrazinamide and prothionamide (ZPt) – 40 patients; three drugs – pyrazinamide, ethambutol, and prothionamide (ZEPT) – 30 children. The combination of drugs was based on the drug resistance of the intended source of infection. Treatment was prescribed for 3-4 months.

Results: the use of a combination of first line (pyrazinamide and ethambutol) and second line (prothionamide) drugs demonstrated lower toxicity of the regimen consisting of pyrazinamide and ethambutol compared to pyrazinamide and prothionamide regimen: OR = 0.3; 95% CI – 0.2-0.6.

In Z + Pt and Z + E + Pt regimens, adverse events occurred in 22.5 and 20% of cases, respectively, and in Z + E regimen – only in 6.6% of cases ($p < 0.05$).

Key words: nidus of MDR TB infection, preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis

For citations: AksenoVA V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Gordina A.V., Fatykhova R.Kh. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 36-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>

В настоящее время одним из основных мероприятий по профилактике туберкулеза является лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). ЛТИ определяется как состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза.

В обновленном сводном руководстве по программному ведению случаев ЛТИ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. [6] определены приоритетные группы риска, в которых необходимо проводить тестирование, мониторинг и превентивное лечение ЛТИ для предупреждения развития заболевания (сильная рекомендация для всех стран):

- лица, живущие с ВИЧ (дети и взрослые);
- младенцы и дети в возрасте до 5 лет из контактов с больными легочным туберкулезом, подтвержденным бактериологическими методами;
- пациенты, которые начали лечение ингибиторами фактора некроза опухоли, находятся на диализе или готовятся к трансплантации органов.

Отдельный раздел в обновленном руководстве посвящен тестам для скрининга ЛТИ и исключения активной формы туберкулеза. Для тестирования на ЛТИ рекомендуют использовать туберкулиновую кожную пробу или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест). В отечественной практике для идентификации туберкулезной инфекции у детей и подростков используется, помимо кожной пробы с туберкулином (проба Манту с 2 ТЕ), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР: в качестве АТР используется препарат диаскинтест, производимый в России) [1-3, 6].

Установить наличие ЛТИ необходимо перед назначением профилактического противотуберкулезного лечения лицам из групп риска по заболеванию. Давно известно, что превентивная терапия снижает риск развития заболевания туберкулезом у детей в несколько раз [4]. По мнению зарубежных авторов, эффективность имеющихся на настоящий момент схем превентивного лечения достаточно высока и составляет от 60 до 90% [12].

Руководящие принципы обновленного руководства включают четыре варианта лечения ЛТИ [5]:

- изониазид в течение 6-9 мес. ежедневно в странах и с высокой, и с низкой заболеваемостью туберкулезом (сильная рекомендация);
- в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом рекомендуются варианты лечения ЛТИ (как альтернатива 6-9-месячному курсу монотерапии изониазидом): рифампицин или рифапентин в сочетании с изониазидом в течение 3 мес. (сильная рекомендация);
- в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом для лечения ЛТИ, помимо изониазида в сочетании с рифампицином или рифапентином в

течение 3 мес., рекомендовано применение монотерапии рифампицином в течение 3-4 мес. (сильная рекомендация, высокий уровень достоверности доказательств).

Следует заметить, что в настоящее время действует несколько рекомендаций ВОЗ (более 20) по лечению ЛТИ при условии сохраненной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам первого ряда у предполагаемого источника инфекции.

В нашей стране, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ у детей [7], регламентируется включение в схему лечения ЛТИ двух противотуберкулезных препаратов: изониазида в сочетании с рифампицином (HR) или пиразинамидом/этамбутолом (HZ/HE) в течение 3-6 мес.

В то же время не существует рекомендаций по профилактическому лечению лиц, контактировавших с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ).

В обновленном руководстве ВОЗ, как и в предыдущих, замечено лишь, что профилактическое лечение в этих случаях может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска пользы и вреда, то есть эффективности профилактики и возникновения нежелательных реакций на прием лекарственных средств.

Противоречивы данные публикаций, как и мнения экспертов, по поводу лечения ЛТИ у детей из контакта с больными МЛУ-ТБ.

Для определения пользы и вреда лечения лиц из контакта с больными МЛУ-ТБ, по заключению экспертов ВОЗ, необходимы клинические исследования с отработкой дозировок препаратов, продолжительности схемы лечения, изучением возможности применения более современных препаратов, частоты и характера нежелательных реакций на препараты.

В публикациях и обзорах рассматривается несколько схем для лечения инфекции с риском МЛУ-ТБ. Приоритетным направлением исследований является испытание схем превентивного лечения с включением новых препаратов и препаратов из группы фторхинолонов последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин), за исключением случаев, когда штаммы больного – источника инфекции устойчивы к ним (табл. 1) [13]. При этом во всех исследованиях сделан акцент на необходимости тщательного мониторинга нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов второй линии, поскольку лечение ЛТИ предлагается длительное, в течение 6-12 мес. В статье А. В. Younossian et al. [14] приведены данные о частоте нежелательных реакций, связанных с приемом пиразинамида (Z) в сочетании с этамбутолом (E). Так, из 12 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет (в исследовании включено 5 детей от 5 до 12 лет) у 7/12 (58%) лечение было прекращено после медианы в 119 дней: в 6 случаях

Таблица 1. Схемы лечения ЛТИ у детей из очагов с МЛУ-ТБ* [13]**Table 1. Treatment of latent tuberculous infection in children exposed to MDR TB* [13]**

Препараты	Доза препарата (мг/кг)	Нежелательные реакции
Фторхинолоны (Fg)	Lev 15-20 мг (max 750 мг) Mfx 7,5-10 мг (max 400 мг)	артропатия, периферическая невропатия; удлинение интервала QT (чаще наблюдается на фоне приема Mfx)
Фторхинолоны + этамбутол (Fq + E)	Fq – см. выше. E 15-20 мг (max 1 600 мг); 40-55 кг: 800 мг; 56-75 кг: 1 200 мг; > 75 кг: 1 600 мг	Fq – см. выше. E: неврит зрительного нерва; коррекция дозировки необходима при почечной недостаточности
Фторхинолоны + этионамид (Fg + Et)	Fq – см. выше. Et: 15–20 мг (max 1 000 мг)	Fq – см. выше. Et: рвота, гепатит, гипотиреоз
Фторхинолоны + пипразинамид (Fq + Z)	Fq – см. выше. Z 30-40 мг (max 2 000 мг); 40-55 кг: 1 000 мг; 56-75 кг: 1 500 мг; > 75 кг: 2 000 мг	Fq – см. выше. Z: гепатотоксичность, тошнота, рвота, боль в суставах, сыпь, повышение уровня мочевой кислоты в крови
Фторхинолоны + этамбутол + высокие дозы изониазида (Fq + E + H)	Fq, E: см. выше H 15-20 (max 400 мг для детей < 5 лет; 500 мг для детей ≥ 5 лет)	Fq, E: см. выше H: гепатотоксичность, тошнота, рвота
Пипразинамид + этамбутол (Z + E):	см. выше	гепатотоксичность, тошнота, рвота, боль в суставах, сыпь
Бедаквалин	400 мг / день 2 нед., затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес. (данные по дозированию для детей, масса тела которых < 33 кг, на основании экспертного мнения)	гепатотоксичность, тошнота, панкреатит; боль в суставах; удлинение интервала QT
Деламанид	20-34 кг: 50 мг два раза в день; ≥ 35 кг: 100 мг два раза в день; < 20 кг: 100 мг / доза два раза в день (консультация специалиста)	тошнота, рвота, головокружение; удлинение интервала QT

Примечание: * – таблица приведена в укороченном варианте. Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. Хотя часто рекомендуются более длительные (~ 12 мес.) курсы

из-за токсических проявлений со стороны печени (повышение уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 4 раза от нормы) и желудочно-кишечных симптомов в одном случае. В заключении предлагается рассмотреть альтернативные схемы профилактического лечения лиц из контактов с МЛУ-ТБ. Поскольку авторы исследований предполагают, что у пациентов, получающих пипразинамидсодержащие режимы, в 2/3 случаев возникают побочные эффекты, то предпочтение отдается исследованию препаратов группы фторхинолонов в качестве монотерапии ЛТИ либо в сочетании их с другими препаратами. Несмотря на определенные опасения по поводу применения фторхинолонов у детей (в исследованиях на животных была показана их способность оказывать тормозящее действие на развитие хрящевой ткани), дальнейшие исследования у людей не подтвердили развития такого эффекта, что явилось основанием для возможности их применения с целью профилактики туберкулеза у детей.

Так, в одном из исследований приводятся данные о применении у детей комбинации левофлоксацина с этамбутолом/этионамидом, в 95% случаев успешно завершивших терапию [10]. В другом исследовании (Южная Африка) у детей, получавших левофлоксацин в сочетании с этамбутолом и изониазидом в высокой дозе, не зарегистрировано нежелательных явлений, требующих прекращения лечения [8].

Проведенные систематический обзор и мета-анализ исследований показали высокую эффек-

тивность (90%) превентивного лечения детей и взрослых из контактов МЛУ-ТБ по снижению риска заболеваемости туберкулезом [11]. Кроме того, установлено, что для детей применение монотерапии левофлоксацином является наиболее приемлемым. Между тем оптимальные критерии продолжительности профилактического лечения пока не установлены, наиболее часто применялись курсы продолжительностью 6-12 мес.

Многие авторы сходятся во мнении о безопасности применения фторхинолонов в лечении детей с ЛТИ. Тем не менее доля лиц, прекративших лечение из-за нежелательных явлений, во всех исследованиях составила 5,1% (межквартильный диапазон – 1,9-30,2%) [8].

Таким образом, в детской практике для химиотерапии и превентивного лечения экспертами ВОЗ рекомендовано использовать левофлоксацин, особенно у детей до 8 лет, либо моксифлоксацин у детей более старшего возраста.

Что касается детей младшего возраста, в настоящее время имеются ограниченные данные о фармакокинетике левофлоксацина в этой возрастной группе. Суточная доза левофлоксацина, рекомендуемая в настоящее время ВОЗ для лечения, в том числе и профилактического, у детей младше 5 лет составляет от 15 до 20 мг/кг массы тела, тогда как у детей старше 5 лет – 10-15 мг/кг [8]. Однако, как отмечают авторы, при применении высоких доз левофлоксацина правомочен вопрос безопасности: описаны случаи нарушения сна, внутричерепной гипертензии, галлюцинаций.

Исследования в этом направлении продолжают. С 2017 г. проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (Южная Африка, Вьетнам) по применению левофлоксацина у детей младше 5 лет из контактов с больными МЛУ-ТБ [13]. В исследование планируется включить 1 556 детей в течение 18-24 мес. Левофлоксацин в дозе 15-20 мг/кг или плацебо назначают курсом на 6 мес.

Помимо препаратов из группы фторхинолонов, в будущем планируется исследование по интегрированию в схемы превентивного лечения детей с ЛТИ из контактов МЛУ-ТБ новых препаратов – бедаквилина и деламаида, после определения оптимальной дозировки препаратов и безопасности их применения у детей младшего возраста [9].

Таким образом, в настоящее время нет определенных рекомендаций по лечению детей с ЛТИ из очагов с МЛУ-ТБ. Идет поиск оптимальных схем с учетом безопасности и эффективности применения препаратов второго ряда у детей.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей из очагов с МЛУ-ТБ с применением различных комбинаций противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Дизайн исследования – контролируемые и неконтролируемые ретроспективные и проспективные наблюдения. В исследовании принимали участие медицинские работники ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» Республики Татарстан.

В исследование вошло 150 детей от года до 17 лет включительно с высоким риском инфицирования *M. tuberculosis* с МЛУ (из контактов с МЛУ-ТБ) без клинико-рентгенологических признаков заболевания. Средний возраст детей составил $9,5 \pm 4,1$ (медиана 10) года, соотношение девочек и мальчиков 46,6 и 53,4%.

Для оценки эффективности превентивной химиотерапии пациенты условно разделены на две группы наблюдения: основная – 100 детей, которым назначали профилактическое противотуберкулезное лечение, контрольная – 50 детей, не получавших профилактического лечения. Дети контрольной группы были изолированы от больного туберкулезом, находились в условиях туберкулезного санатория и получали симптоматическое и общеукрепляющее лечение. Превентивное противотуберкулезное лечение не назначали детям (контрольная группа) с наличием устойчивости МБТ у предполагаемого источника к рифампицину, изониазиду, пипразинамиду и этамбутолу (RHZE) одновременно либо при отказе родителей (законных представителей) от проведения профилактического лечения.

В основной группе наблюдения пациенты получали различные схемы превентивной химиотерапии: пипразинамид в сочетании с этамбутолом (ZE) – 30 человек, пипразинамид в сочетании с протионамидом (ZPt) – 40 пациентов, 30 детей получали 3 препарата – пипразинамид, этамбутол и протионамид (ZEPt). Комбинацию препаратов составляли с учетом лекарственной устойчивости и чувствительности МБТ у предполагаемого источника, лечение назначали на 3-4 мес.

Оценка безопасности применения противотуберкулезных препаратов при различных комбинациях включала анализ клинических симптомов, связанных с возможной токсичностью препаратов (тошнота, рвота), лабораторных признаков – повышение уровня АЛТ и АСТ. Лабораторные исследования проводили перед началом лечения и затем ежемесячно, при клинических показаниях – внепланово.

Дети обеих групп обследованы с использованием иммунодиагностических тестов (кожные пробы с туберкулином – Манту с 2 ТЕ и АТР), лучевых методов (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки – МСКТ). Лечение проводили под контролем медицинского работника, более половины детей (63,2%) получали препараты в условиях санатория.

Кроме того, предварительно выполнен ретроспективный анализ данных, полученных по разработанной нами анкете-запросу, по организации профилактического лечения детей из контактов с больными МЛУ-ТБ на 83 территориях РФ.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью пакетов программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением 95%-ного доверительного интервала. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значении статистических критериев $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам запроса на конец 2017 г. в РФ в контингентах по IV группе диспансерного учета наблюдался по контакту с больными-бактериовыделителями с МЛУ МБТ 15 261 человек в возрасте от 0 до 17 лет включительно (детей 0-14 лет – 12 729, подростков 15-17 лет – 2 532). Заболеваемость на 1 000 контактов с МБТ МЛУ – 3,41 (2,91 – среди детей, 5,92 – среди подростков). По форме федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее – ф. № 33) по контакту с бактериовыделителями (МБТ+) на конец 2017 г. состояли на учете 92 986 детей и подростков, заболеваемость на 1 000 контактов с МБТ+ составила 3,8 (в контингентах) – что в 2 раза выше, чем у взрослых (1,85). Согласно ф. № 33 подлежало профилактическому противотуберкулезному лечению 47 756 детей 0-17 лет, получали лечение 44 110 (92,36%) пациентов. Доля

заболевших из контактов детей составила 0,38% (353/92 986 детей).

По данным с территорий (анкета-запрос) заболевших детей из контактов с больными туберкулезом с МЛУ МБТ (полицевой учет) зарегистрировано 465 человек: в возрасте 0-14 лет – 353 и 15-17 – 104 пациента (у 8 детей возраст не указан). Профилактическое противотуберкулезное лечение получали 256/465 (55,1%) пациентов, 108 (23,2%) – не получали и у 101 (21,7%) ребенка не было отметки о проведении профилактического лечения. Доля получивших превентивную химиотерапию среди детей и подростков примерно одинакова – 54,9 и 51,9% соответственно (рис.).

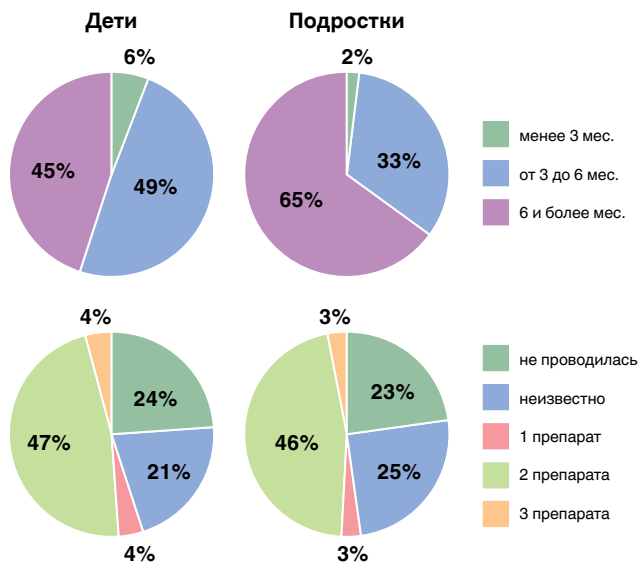


Рис. Превентивное лечение заболевших туберкулезом детей из контакта МЛУ-ТБ

Fig. Preventive treatment of children exposed to MDR TB who developed tuberculosis

Из 256 больных, получивших превентивное лечение до заболевания, в подавляющем большинстве случаев (86,2%) профилактическое лечение было проведено двумя противотуберкулезными препаратами (преимущественно изониазидом в сочетании с пиразинамидом) в течение 3-6 мес. Менее 3 мес. профилактическое лечение получали 6% детей и 2% подростков. Следует отметить, что в редких случаях (6,9%) дети и подростки получали 1 или 3 противотуберкулезных препарата. В отдельных случаях в схему профилактического лечения включали протионамид и ПАСК. Повторные курсы профилактического лечения проведены в 21,5% случаев.

Ниже приводим результаты исследования по испытанию различных схем профилактического противотуберкулезного лечения.

Характеристику очагов инфекции подробно не представляем, поскольку она идентична нашим опубликованным данным [2]. В настоящее исследование включены дети, которые в 96% случаев находи-

лись в условиях семейного контакта. До включения в исследование прежде состояли на учете у фтизиатра 56% детей. Длительность контакта в 54,3% случаев составляла более 2 лет в основной группе и в 30% – в контрольной. Очаги туберкулезной инфекции в обеих группах были представлены как впервые выявленными больными, так и больными с хроническим течением туберкулезного процесса.

У всех больных туберкулезом (предполагаемый источник инфекции) установлена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (HR). Кроме того, в 53,5% случаев определена устойчивость к канамицину (Km), в 21% – капреомицину (Cm), в 10,7% – к офлоксацину (OfI), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ зарегистрирована у 5,8% больных.

К пиразинамиду (Z) и протионамиду (Pt) чувствительность МБТ была либо сохранена, либо не определялась. Чувствительность МБТ к этамбутолу (E) была сохранена у 75% больных туберкулезом.

В контрольной группе детей контакт с больным туберкулезом с устойчивостью МБТ к канамицину зарегистрирован у 80,4% пациентов, к капреомицину – у 30% и к протионамиду – у 52% больных. Кроме того, в 12% случаев наблюдалась устойчивость к инъекционному препарату в сочетании с фторхинолоном (ШЛУ-ТБ).

Превентивное лечение получали ранее (более 2 лет назад до настоящего исследования) 43,8% детей основной группы. Как правило, назначали 1 или 2 препарата основного ряда (изониазид, изониазид + пиразинамид) в течение 3 мес. В контрольной группе профилактическое лечение детей ранее не проводили.

Детям, включенным в основную группу исследования, схему превентивной противотуберкулезной терапии назначали с учетом чувствительности и устойчивости МБТ у предполагаемого источника в каждом конкретном случае. До назначения превентивного лечения всем детям проведены общеклиническое обследование, тестирование на наличие ЛТИ. Локальный туберкулез во всех случаях исключен методом МСКТ органов грудной клетки.

Практически все дети были инфицированы МБТ. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной у 5% детей основной группы и 18% – контрольной. Отрицательный результат на пробу с АТР зарегистрирован у 32% пациентов основной группы и 98% – контрольной (у 2 из 50 детей). Гиперергия на кожные пробы среди детей с положительными пробами наблюдалась в основной группе в 11,3% (проба Манту) и 34,2% (проба с АТР), в контрольной группе у 2/41 и 1/2 ребенка соответственно. Профилактическое лечение проводилось под контролем медицинских работников, в 80% случаев – в условиях санатория.

В целом 88 (88%) детей из 100 успешно завершили превентивное лечение. Медиана продолжительности курса лечения составила 108 дней. Из 12 детей, не

завершивших лечение, 6 отказались в ходе исследования от продолжения профилактического лечения и 6 детей были исключены из исследования по причине выраженных токсических реакций. В целом нежелательные реакции на противотуберкулезные

препараты наблюдали у 17 (17%) детей из 100, однако доля их значительно варьировала в зависимости от схемы профилактического лечения. Схемы и результаты превентивного лечения детей из контактов с больными с МЛУ МБТ обобщены в табл. 2.

Таблица 2. Схемы превентивного лечения детей из очагов с МЛУ-ТБ (собственные исследования)

Table 2. Regimens of preventive treatment of children exposed to MDR TB (the authors' research data)

Препараты	Доза препарата (мг/кг)	Побочные реакции		Побочные реакции (клинические проявления)	<i>p</i> (по Фишеру)
		абс.	%		
Схема 1 Z + E (n = 30)	Z 25-30 (max 2 000 мг) E 20-25 (max 1 600 мг)	2	6,6	тошнота, сыпь	<i>p</i> * < 0,05
Схема 2 Z + Pt (n = 40)	Z – см. выше Pt 10-20 (max 750 мг)	9	22,5	тошнота, рвота, повышение уровня АЛТ, АСТ, эозинофилия	<i>p</i> > 0,05
Схема 3 Z + E + Pt (n = 30)	см. выше	6	20,0	тошнота, рвота, боли в животе, повышение уровня АЛТ, АСТ	<i>p</i> > 0,05

*Примечание: p** – достоверность различий в сравнении со схемами 2 и 3

Как следует из табл. 2, дети, получавшие схему, включающую изониазид и этамбутол (Z + E), перенесли лечение удовлетворительно, нежелательные реакции наблюдались в 6,6% случаев (у 2 из 30 детей).

При схеме превентивной химиотерапии, включающей пипразинамид и протионамид (Z + Pt), нежелательные реакции наблюдали в 22,5% случаев (у 9 из 40), которые проявлялись клинически (тошнота, слабость, плохой аппетит, реже – рвота) и лабораторно в виде эозинофилии в периферической крови, повышения уровня ферментов печени (АСТ и АЛТ). Исключены из исследования 4 (10%) ребенка, поскольку показатели трансаминаз превышали уровень нормы в 3 раза и более.

При схеме превентивной химиотерапии из 3 препаратов – пипразинамида в сочетании с этамбутолом и протионамидом (Z + E + Pt) – частота нежелательных реакций составила 20% (у 6 из 30 детей). Отмечали у детей слабость, тошноту, рвоту, боли в животе, повышение уровня АЛТ и АСТ. Исключены из исследования из-за токсических проявлений со стороны печени (повышение уровня АСТ, АЛТ более чем в 3 раза) 2 ребенка.

Таким образом, наиболее безопасной оказалась схема из двух препаратов, включающая пипразинамид и этамбутол (ZE), в сравнении со схемами, включающими одновременно пипразинамид и протионамид (отношение шансов (ОШ) 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6). Статистически достоверной разницы в частоте возникновения нежелательных реакций при схемах, включающих Z + Pt и Z + E + Pt, не получено (*p* > 0,05).

Эффективность превентивной химиотерапии оценивали предварительно при контрольном обследовании через 6 мес. после окончания курса превентивной химиотерапии. К этому моменту снизилась чувствительность к туберкулину – гиперергиче-

ская реакция на туберкулин (проба Манту с 2 ТЕ) отмечена лишь в 1 случае. Число положительных реакций на пробу с АТР уменьшилось в 2 раза, гиперчувствительность отмечена у 4 детей (против 13 до лечения). При МСКТ-исследовании локальных изменений не выявлено ни в одном случае. Эффективность схем превентивного курса лечения (по отсутствию или возникновению заболевания) окончательно будет оценена в конце 2019 г., начале 2020 г. (по прошествии двух лет).

В контрольной группе наблюдения положительная реакция на пробу Манту наблюдалась у 3 детей (против 9 до начала наблюдения), проба с АТР стала положительной у 6 детей (против 2 до начала наблюдения). Выявлен туберкулез у 1 подростка: очаговый туберкулез легких, фаза уплотнения, МБТ(-). Появление положительных реакций на туберкулин и АТР подтверждает необходимость мониторинга ЛТИ у детей из очагов туберкулезной инфекции и своевременного обследования для выявления локального туберкулеза.

Заключение

Вопросы превентивного противотуберкулезного лечения детей из контактов с больными МЛУ-ТБ заслуживают дальнейшего изучения, поскольку нет определенного методического подхода. Проведенные исследования по применению комбинации препаратов первого ряда (пипразинамид и этамбутол) и второго ряда (протионамид) свидетельствуют о меньшей токсичности схемы, включающей пипразинамид и этамбутол, в сравнении со схемой пипразинамид и протионамид: ОШ 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6.

В любом случае при назначении превентивной химиотерапии детям из контакта с МЛУ-ТБ необходимо взвешивать соотношение риск – польза.

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

- 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. – Т. 76, № 8. – С. 27-29.
- Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Методические рекомендации: «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®». М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.
- Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлаванова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 1. – С. 11-17.
- Лебедева Л. В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971.
- Скрытая туберкулезная инфекция: обновленные и консолидированные руководства по программному управлению <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1>
- Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М., 2015. – 45с.
- Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L. M. et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012 // *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 912-918.
- Cruz Andrea T., Garcia-Prats Anthony J., Furin J., Seddon James A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 831.
- Denti P., Garcia-Prats A. J., Draper H. R., Wiesner L., Winckler J., Thee S., Dooley K. E., Savic R. M., McIlleron H. M., Schaaf H. S., Hesselning A. C. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62, № 2.
- Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Law S., Schaaf H. S., Kredo T., Seddon J. A. et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, № 7. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
- Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15. – P. 603-622.
- Seddon et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) // *Trials.* – 2018. – Vol. 19. – P. 693 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302301/>
- Younossian A. B., Rochat T., Ketterer J.-P., Wacker J., Janssens J.-P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 462-464.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Doktor. ru.* 2012, vol. 76, no. 8, pp. 27-29. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Metodicheskie rekomendatsii: Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®.* [Guidelines. Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen – Diaskintest®]. Moscow, Pervy MGIMU im. I.M. Sechenova Publ., 2011, 12 p.
- Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
- Lebedeva L.V. *Khimioprofilaktika tuberkuleza u detey i podrostkov (pokazaniya, metodika, effektivnost).* Diss. dokt. med. nauk. [Preventive chemotherapy of tuberculosis in children and adolescents (indications, methods, efficacy. Doct. Diss.]. Moscow, 1971,
- Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya: obnovernnye i konsolidirovannye rukovodstva po programmnomu upravleniyu.* [Latent tuberculous infection: updated and consolidated guidelines on the program management]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1>
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskij Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, 2015, 45 p.
- Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M. et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 8, pp. 912-918.
- Cruz Andrea T., Garcia-Prats Anthony J., Furin J., Seddon James A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018, vol. 37, no. 8, pp. 831.
- Denti P., Garcia-Prats A.J., Draper H.R., Wiesner L., Winckler J., Thee S., Dooley K.E., Savic R.M., McIlleron H.M., Schaaf H.S., Hesselning A.C. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 2.
- Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredo T., Seddon J.A. et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 7, <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
- Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*, 2010, vol. 15, pp. 603-622.
- Seddon et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials*, 2018, vol. 19, pp. 693 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302301/>
- Younossian A.B., Rochat T., Ketterer J.P., Wacker J., Janssens J.P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 462-464.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
127473, Москва,
Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-92-36.

Клевно Надежда Ивановна

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

Nadezhda I. Klevno

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

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая детско-подростковым отделом.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Гордина Александра Владимировна

ФГБУ «ЦНИОИЗ» МЗ РФ,
кандидат биологических наук, главный специалист
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в РФ.
127206, Москва, ул. Вучетича, д. 12.
E-mail: gordina.al@gmail.com

Фатыхова Рамзия Хамитовна

ГАУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
заместитель директора по работе с детьми и подростками.
420049, г. Казань, ул. Шаяпина, д. 20.
E-mail: ramziya.fatyhova@tatar.ru

Valentina A. Aksenova

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

Aleksey V. Kazakov

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

Aleksandra V. Gordina

Central Research Institute
for Public Health Organization and Informatization,
Candidate of Biological Sciences, Chief Specialist of RF Federal
TB Control and Monitoring Center.
12, Vucheticha St., Moscow, 127206
Email: gordina.al@gmail.com

Ramzia Kh. Fatykhova

Republican Clinical TB Dispensary,
Deputy Director for Pediatrics.
20, Shalyapina St.,
Kazan, 420049
Email: ramziya.fatyhova@tatar.ru

Поступила 23.02.2019

Submitted as of 23.02.2019