

УДК 616-002.5-036.15-022.1[616.839+577.175.322]

ЛЕЧЕНИЕ АКТИВНОГО И ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ДЕТЕЙ ОДНОЙ СЕМЬИ

Е.И. Никишова¹, Т.И. Гурьева^{1,2}, Н.А. Власова³, А.А. Маркова¹, З.Э. Джафарова¹, А.О. Марьяндышев¹

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия

² ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, Россия

³ ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская больница № 1», г. Архангельск, Россия

Представлено наблюдение ведения детей из одной семьи с активным и латентным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Продемонстрирована эффективность и безопасность короткого полностью перорального режима химиотерапии с использованием новых и перепрофилированных лекарственных препаратов у ребенка с активным туберкулезом легких. При профилактическом лечении латентной туберкулезной инфекции (левофлоксацин в течение шести месяцев) неблагоприятных побочных реакций не отмечалось. В одном случае профилактическое лечение латентного МЛУ-туберкулеза не было проведено из-за сопутствующей патологии, впервые выявленной до начала приема препарата.

Ключевые слова: дети, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, новые режимы лечения активного и латентного туберкулеза

Для цитирования: Никишова Е.И., Гурьева Т.И., Власова Н.А., Маркова А.А., Джафарова З.Э., Марьяндышев А.О. Клиническое наблюдение семейного лечения активного и латентного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 56–60. <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-56-60>

TREATMENT OF ACTIVE AND LATENT MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN CHILDREN OF THE SAME FAMILY

E.I. Nikishova¹, T.I. Guryeva^{1,2}, N.A. Vlasova³, A.A. Markova¹, Z.E. Jafarova¹, A.O. Maryandyshv¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

² State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk region «Arkhangelsk Clinical Tuberculosis Dispensary»

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk region «Severodvinsk City Hospital № 1»

An observation of the management of active and latent tuberculosis with multidrug resistance of the causative agent of the disease in children from the same family has been presented. The efficacy and safety of a short, fully oral chemotherapy regimen with the use of new and repurposed drugs in a child with active pulmonary tuberculosis has been demonstrated. During the preventive treatment of latent tuberculosis infection for six months no adverse reactions after taking levofloxacin were reported. In one case, preventive treatment of latent MDR-TB was not carried out due to co-pathology newly diagnosed before taking the drug.

Key words: children, tuberculosis, multidrug resistance, new treatment regimens for active and latent tuberculosis.

For citations: Nikishova E.I., Gurieva T.I., Vlasova N.A., Markova A.A., Jafarova Z.E., Maryandyshv A.O. (2024) Familial case of treatment for active and latent multidrug-resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and socially significant diseases*, 2024, vol. 12, no. 1, pp. 56–60. (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-1-56-60>

Введение

Лечение детей с активным и латентным лекарственно-устойчивым туберкулезом вызывает сложности, обусловленные необходимостью проведения комплекса мероприятий для достижения успешного результата. К ним относятся расследование контактов для выявления источника туберкулезной инфекции, соблюдение мер инфекционного контроля туберкулеза, обеспечение приверженности к режиму ежедневной контролируемой химиотерапии, выявление и ведение сопутствующих заболеваний, активный мониторинг неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов и при необходимости их купирование; оказание ребенку и его семье психологической и социальной поддержки [8]. Схемы химиотерапии детей с активным, лабораторно подтвержденным лекарственно-устойчивым туберкулезом назначают с учетом теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) из полученного у них изолята. Химиотерапия детей с клинически диагностированным активным и латентным туберкулезом формируется в соответствии с результатами ТЛЧ МБТ контактного больного [1,8]. В Архангельской области в рамках операционных исследований лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя проводится короткими пероральными 9-месячными режимами с включением новых противотуберкулезных и перепрофилированных лекарственных препаратов, а превентивная терапия контактных лиц – препаратами из группы фторхинолонов.

Клиническое наблюдение

В семье, состоящей из 5 человек (мать и четверо детей), проживающей в общежитии в городе Архангельской области, в январе 2020 г. у девочки Н. 9 лет при проведении массового иммунологического скрининга впервые получен положительный результат на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинатным (АТР, Диаскинтест®) – папула 12 мм. В связи с выявленной латентной туберкулезной инфекцией пациентка была направлена на консультацию к фтизиатру; обследование проведено только в марте 2020 г. (в течение длительного времени мать девочки уклонялась от посещения противотуберкулезного отделения). При обращении к фтизиатру симптомов интоксикации и респираторных жалоб не было, при объективном осмотре патологических изменений не выявлено. Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась и постоянно проживает в городе Архангельской области, учится в 3-м классе общеобразовательной школы. По данным первичной медицинской документации, сопутствующих заболеваний нет, аллергологический анамнез не отягощен. Иммунизация против туберкулеза была проведена в родильном отделении вакциной БЦЖ-М 08.09.2010 г., сформировался рубчик 5 мм. Данные проб Манту с 2 ТЕ: 10.10.2011 г. – папула 11 мм; 22.04.2013 г. –

папула 15 мм, 05.05.2014 г. – папула 16 мм, 01.09.2018 г. – папула 12 мм. В 2012, 2015–2017 гг., 2019 г. обследование не проводилось. Диаскинтест® от 24.01.2020 г. – папула 12 мм. При расспросе матери установлено, что в 2018–2019 гг. имел место кратковременный контакт семьи с больным, у которого в июле 2019 г. был диагностирован новый случай заболевания (диссеминированный туберкулез обоих легких, фаза инфильтрации и распада, МБТ (+), с устойчивостью микобактерии к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 11.03.2020 г., у ребенка в обоих легких определялись единичные плотные мелкие очаги размерами 1–2 мм и кальцинаты 1,5–3,3 мм. Учитывая данные ТЛЧ МБТ контактного больного, было рекомендовано проведение ребенку профилактического лечения МЛУ-туберкулеза левофлоксацином (Lfx) в течение шести месяцев. Выполнено обследование пациентки: общие клинические анализы крови и мочи (ОАК, ОАМ); биохимический анализ крови (определение аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), билирубина, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), мочевины крови); ЭКГ для оценки функции проводящей системы сердца. Лабораторные показатели функции печени и почек, ОАК, ОАМ от 01.04.2020 г. находились в пределах физиологической нормы, но на ЭКГ интервал QTc с корректировкой по Фредерику (F) составил 727 мс при ЧСС 168 в минуту. В связи с выявленными на ЭКГ изменениями ребенок проконсультирован кардиологом детской городской поликлиники, 14.04.2020 г. получено заключение: «Вегетативная дисфункция, нарушение ритма сердца, миграция водителя ритма. Противопоказаний для приема Lfx нет». Получено информированное добровольное согласие матери на лечение латентной туберкулезной инфекции у ребенка. В течение четырех дней – с 14.04.2020 г. по 17.04.2020 г. – под контролем медицинского работника «стационара на дому» пациентка принимала Lfx в дозе 500 мг в сутки (из расчета на массу тела 23 кг). На контрольной ЭКГ от 18.04.2020 г. сохранялись патологические изменения (QTc (F) 650 мс при ЧСС 194 в минуту). В связи с сохраняющимся нежелательным явлением – пролонгированным QTc (F) – профилактическое лечение туберкулеза отменено. Динамическое наблюдение ребенка у фтизиатра было продолжено до ноября 2022 г. В течение всего времени наблюдения иммунологический тест оставался положительным, по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки данных об активном туберкулезе органов дыхания не выявлено.

После выявления первого случая инфицирования МБТ фтизиатром было проведено обследование всех членов семьи. При этом у ребенка Е. 11 лет также впервые диагностирована латентная туберкулезная инфекция: получен положительный результат пробы с АТР от 20.03.2020 г. – папула 10 мм. При выявлении жалобы отсутствовали, при расспросе

и объективном осмотре симптомов интоксикации поражения органов дыхания и других систем не выявлено. По данным детской поликлиники, иммунизация против туберкулеза БЦЖ-М выполнена в родильном отделении 25.01.2008 г., сформировался рубчик 5 мм; результаты проб Манту с 2 ТЕ: 26.01.2009 г. – папула 10 мм; 21.06.2010 г. – папула 13 мм; 18.04.2011 г. – папула 11 мм; 20.08.2012 г. – папула 14 мм; в 2013–2019 гг. обследование не проводилось. Сопутствующие заболевания отсутствовали, аллергологический анамнез не был отягощен. На КТ ОГК от 08.04.2020 г. патологические изменения не определялись. Ребенку было рекомендовано профилактическое лечение латентного МЛУ-туберкулеза Lfx в течение шести месяцев, на проведение которого получено информированное добровольное согласие матери. До начала приема препарата показатели ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, СКФ, мочевины и данные ЭКГ находились в пределах референсных значений. Для соблюдения приверженности к профилактическому лечению ежедневный контролируемый прием Lfx в дозе 500 мг/сут был организован в условиях «стационара на дому» (доза препарата соответствовала массе тела ребенка – 25,5 кг). Осмотр ребенка врачом-фтизиатром проводился один раз в неделю на амбулаторно-поликлиническом приеме или на дому. В течение всех шести месяцев жалобы отсутствовали, при физикальном обследовании ухудшения не отмечалось. По результатам лабораторного и инструментального обследования, проводимого один раз в месяц, патологических изменений функции печени, почек, удлинения интервала QTc (F) не выявлено. Пропусков в приеме Lfx не было, с 04.05.2020 г. по 01.11.2020 г. пациентка приняла 182 дозы, зарегистрирован результат «курс профилактического лечения МЛУ-туберкулеза завершен». В последующем было продолжено наблюдение ребенка в противотуберкулезном отделении до ноября 2022 г., при контрольных обследованиях результаты проб на АТФ оставались положительными, по данным обзорных рентгенограмм органов грудной клетки патологии не отмечалось.

У ребенка В. 10 лет из данной семьи, также впервые обследованного у фтизиатра в марте 2020 г., по данным иммунологического теста выявлена положительная проба с АТФ от 20.03.2020 г. – папула 15 мм. При объективном осмотре клинические симптомы интоксикации, респираторные жалобы, симптомы поражения легких и других органов отсутствовали. Лучевое обследование проведено только через месяц (до этого мать отказывалась от дальнейшего обследования ребенка). По результатам КТ ОГК от 27.04.2020 г. в верхней доле правого легкого, преимущественно в S3, определялась неправильной формы полостное образование размерами 2,5x2,0 см с неравномерно утолщенными стенками, «дорожкой» к корню легкого; снижение пневматизации в средней доле (S4) правого легкого, на фоне которого прослеживались просветы дефор-

мированных бронхов; полость (булла?) в S10 правого легкого размерами 2,3x1,8 см (сканы компьютерной томограммы органов грудной клетки не представлены, т. к. были утрачены по техническим причинам). Лабораторные исследования мокроты на МБТ не выполнены из-за отсутствия у ребенка продуктивного кашля. Сбор индуцированной мокроты или забор промывных вод желудка для исследования на МБТ, а также фибробронхоскопия (подозрение на ателектаз S4 правого легкого) не были проведены из-за строгих ограничительных мероприятий по посещению пациентами медицинских организаций весной 2020 г. для уменьшения распространения эпидемии COVID-19.

На основании результатов лучевого обследования и контакта с больным туберкулезом, выделявшим МБТ с МЛУ, на врачебной комиссии ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» 28.04.2020 г. установлен диагноз туберкулеза легких без проведения бактериологического и гистологического исследований (A16.1): Инфильтративный туберкулез S3 правого легкого, фаза распада, МБТ (-), новый случай МЛУ-туберкулеза. Рекомендовано провести лечение с учетом ТЛЧ МБТ контактного лица. После получения информированного добровольного согласия матери пациентка В. была включена в операционное исследование по применению короткого режима химиотерапии МЛУ-туберкулеза, который предусматривает пероральный прием всех препаратов в течение 9 месяцев. В данном случае схема лечения включала три препарата группы А: левофлоксацин 0,375 г, бедаквилин 0,2 г, линезолид 0,3 г, а также один препарат группы В: клофазимин 0,1 г. Расчет суточной дозы препаратов проводился в соответствии с массой тела ребенка (25 кг). С 04.05.2020 г. контролируемая химиотерапия была организована в условиях «стационара на дому»: медицинский работник фтизиатрической службы города каждый день, включая выходные и праздничные дни, посещал место проживания ребенка и контролировал прием лекарственных препаратов. Осмотр ребенка врачом-фтизиатром осуществлялся два раза в неделю на амбулаторно-поликлиническом приеме или на дому. До начала лечения и в течение всего периода химиотерапии один раз в месяц проводился клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов, включавший ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (определение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, мочевины, амилазы, альбумина), ЭКГ. Так как в схему лечения входил линезолид, выполнялся скрининг периферической нейропатии (сбор жалоб, определение вибрационной чувствительности и активности сухожильных рефлексов) и офтальмопатии (сбор жалоб, определение остроты зрения и цветоощущения) [2,4]. По данным обследования до приема препаратов отклонений от физиологической возрастной нормы не отмечалось. Через две недели после начала

химиотерапии появились жалобы на периодически возникающие диспептические расстройства: эпизоды тошноты и рвоты (однократно) после приема лекарств, в связи с чем дополнительно был назначен метоклопрамид в дозе 5 мг за 30 минут до приема противотуберкулезных препаратов. Неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта полностью перестали беспокоить через 10 дней, после чего метоклопрамид отменили. Одновременно отмечался фотосенсибилизирующий эффект – после пребывания на солнце появлялась выраженная гиперемия лица. Применение солнцезащитного крема на открытые участки тела перед выходом на улицу позволило в короткие сроки купировать нежелательное явление. Общие клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции печени, почек, поджелудочной железы, результаты оценки проводящей системы сердца в течение всего курса лечения оставались в пределах нормы; признаков развития периферической нейропатии и офтальмопатии не выявлено. В целом курс химиотерапии пациентка переносила удовлетворительно, других жалоб, кроме указанных выше, не отмечалось, пропусков в приеме препаратов не было. В августе и ноябре 2020 г. выполнены обзорные рентгенограммы ОГК, по которым патологических изменений в легких не выявлено, по данным КТ-исследования ОГК от 20.01.2021 г. субплеврально в правом легком множественные тонкостенные буллы, фиброателектаз в S4-S5 правого легкого, очагово-инфильтративные изменения не определяются. На врачебной комиссии 31.01.2021 г. зарегистрирован результат: «эффективный курс химиотерапии МЛУ-туберкулеза, подтвержденный клинико-рентгенологически». При контрольных обследованиях данных за рецидив заболевания не было выявлено, и в ноябре 2022 г. пациентка снята с диспансерного учета в противотуберкулезной медицинской организации.

Другим членам семьи (ребенку 1,5 лет и матери 34 лет) в марте 2020 г. были выполнены кожные иммунологические тесты и рентгенография органов грудной клетки, которые не подтвердили наличие латентного или активного туберкулеза; от проведения профилактического лечения был получен письменный информированный отказ. При динамическом наблюдении и обследовании у обоих членов семьи в течение 2,5 лет активный туберкулез не был диагностирован.

Следует дополнить, что с учетом неблагоприятного социального статуса семьи и для обеспечения приверженности к

соблюдению режима лечения дети в период химиотерапии активного и латентного туберкулеза получали адресную помощь от благотворительного фонда (продуктовые наборы один раз в неделю); для устранения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов приобретались противорвотные средства и солнцезащитный крем. По согласованию с директором общеобразовательной организации обучение пациентки с активным туберкулезом не прерывалось и проводилось индивидуально на дому, после окончания лечения продолжено в обычном формате.

Комментарий

В клиническом наблюдении детей с латентной туберкулезной инфекцией, вызванной МБТ с МЛУ, продемонстрирован дифференцированный подход к назначению профилактического лечения, при котором проводилась оценка рисков и преимуществ от назначения лекарственных препаратов. В первом случае комплексное обследование до начала приема левофлоксацина позволило выявить ранее не диагностированное нарушение ритма сердца, которое могло усугубиться в период лечения, и, несмотря на очевидную необходимость, профилактическая терапия латентного туберкулеза была отменена. В данной ситуации возможно было организовать только динамическое наблюдение для своевременного выявления активного заболевания. Во втором случае противопоказаний для профилактического лечения латентного МЛУ-туберкулеза не было. При регулярном клиническом, лабораторном и инструментальном мониторинге неблагоприятных побочных реакций на фоне приема левофлоксацина не выявлено.

Представленный случай лечения активной формы заболевания у ребенка показал эффективность и безопасность короткого полностью перорального режима лечения МЛУ-туберкулеза с использованием новых и перепрофилированных лекарственных препаратов. Клинический мониторинг продемонстрировал их хорошую переносимость: нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и кожных покровов относились к первой степени токсичности и были купированы, лабораторный и инструментальный мониторинг неблагоприятных побочных реакций не выявил патологических отклонений.

Литература

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» / Российское общество фтизиатров. – 2022. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/507>
2. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г. Клоfazимин: история и перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 5. – С. 64-70.
3. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2019. Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/329298>
4. Global tuberculosis report 2021. – Geneva: World Health Organization, 2021. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>

5. Dodd P.J., Gardiner E., Coghlan R., Seddon J.A. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study // *Lancet Glob. Health.* – 2014. – Vol. 2, № 8. – P. e453-e459. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70245-1
6. Dodd P.J., Sismanidis C., Seddon J.A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1193-1201. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30132-3
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng>
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. – Geneva: World Health Organization, 2022. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

Об авторах

Никишова Елена Ильинична (контактное лицо) – профессор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28

Тел. +7 962 664 81 67

E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Гурьева Татьяна Ивановна – заведующая организационно-методическим кабинетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28

Тел. +7 964 299 66 89

E-mail: tanya-gyrieva@yandex.ru

Власова Наталья Алексеевна – заведующая амбулаторным противотуберкулезным отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Северодвинская городская больница № 1»

Адрес: 164504, Российская Федерация, Архангельская область, г. Северодвинск, пр. Беломорский, 76-а

Тел. +7 952 250 46 91

E-mail: mashavlasova@mail.ru

Маркова Александра Александровна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел. +7 911 586 50 00

E-mail: sashaavokram@mail.ru

Джафарова Зохра Эйвазовна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел. +7 911 870-78-40

E-mail: zohrajafarova@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович – заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28

Тел. +7 952306 02 38

E-mail: maryandyshhev@mail.ru