

УДК.: 616-002.5-053.2-084:615.28

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.17>

КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Игорь ГЛУШАКОВ, врач фтизиатр,
Марина ЛОЗОВСКАЯ, д.м.н., профессор,
Елена ВАСИЛЬЕВА, к.м.н., доцент,
Юлия ЯРОВАЯ, к.м.н., доцент,

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России,
e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Резюме.

Введение. Контролируемое профилактическое лечение туберкулеза (ПЛТБ) существенно снижает риск развития туберкулеза (ТБ) у детей, которые придерживаются терапии.

Цели. На основании комплекса критериев оценить эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ у детей в зависимости от эпидемиологического окружения.

Материалы и методы. В исследование были включены 178 детей с диагнозом «Туберкулезная инфекция» (ТИ). Дети с контролируемым ПЛТБ были разделены на 2 группы: I гр. (n=77) – без контакта с больным ТБ, II гр. (n=53) – имеющие контакт с больным ТБ. Родители 48 детей отказались от ПЛТБ – III гр. Статистическая обработка – программа SPSS 17.0.

Результаты. Случаев ТБ в I и II гр. не зафиксировано. У 8 детей III гр. выявлено заболевание. Завершенность и непрерывность ПЛТБ у детей I и II гр. составила 100%. Уменьшение чувствительности пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составила 88,3% детей I гр., 81,1% II гр. и 12,5% детей, родители которых отказались от ПЛТБ ($P_{I-III} < 0,05$, $\chi^2 = 70,4$). Переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) у детей I и II гр. была удовлетворительной.

Выводы. Установлена высокая эффективность и безопасность контролируемого ПЛТ, как у детей из очагов ТИ, так и при неустановленном туберкулезном контакте.

Ключевые слова: контролируемое профилактическое лечение туберкулеза, дети, критерии эффективности и безопасности.

Abstract. Controlled preventive treatment of tuberculosis in childhood.

Introduction. Controlled tuberculosis preventive treatment (TPT) significantly reduces the risk of developing tuberculosis (TB) in children who adhere to therapy.

Objectives. Based on a set of criteria, to evaluate the efficacy and safety of controlled TPT in children depending on the epidemiological environment

Materials and methods. The study included 178 children diagnosed with tuberculosis infection (TI). Children with controlled TPT were divided into 2 groups: Group I (n=77) – without contact with a TB patient, Group II (n=53) – having contact with a TB patient. Children whose parents refused TPT (n=48) constituted group III. Statistical processing – SPSS 17.0 program.

Results. No cases of TB were recorded in groups I and II. The disease was detected in 8 children of group III. The completeness and continuity of TPT in children of groups I and II was 100%. The decrease in the sensitivity of the test with recombinant tuberculosis allergen was 88.3% in children of group I, 81.1% in group II and 12.5% of children whose parents refused TPT ($P_{I-III} < 0.05$, $\chi^2 = 70.4$). The tolerability of anti-tuberculosis drugs (ATD) in children of groups I and II was satisfactory.

Conclusions. High efficiency and safety of controlled TPT have been established both in children from TI foci and in those with unspecified tuberculosis contact.

Keywords: controlled preventive treatment of tuberculosis, children, criteria of effectiveness and safety.

Rezumat. Tratamentul preventiv controlat al tuberculozei la copii.

Tratamentul preventiv monitorizat al tuberculozei (MTPT) reduce semnificativ riscul de a dezvolta tuberculoză (TB) la copiii care aderă la tratament.

Obiective. Pe baza unui set de criterii, s-a evaluat eficacitatea și siguranța PTTB controlată la copii, în funcție de mediul epidemiologic.

Materiale și metode. Studiul a inclus 178 de copii diagnosticați cu infecție tuberculoasă (IT). Copiii cu PLTB controlat au fost divizați în 2 grupe: I gr. (n=77) – fără contact cu un pacient TBC, grupa II. (n=53) – având contact cu un pacient TB. Părinții a 48 de copii au refuzat PLTB – grupa III. Prelucrare statistică – program SPSS 17.0.

Rezultate. Cazuri de TB în grupele I și II nu s-a înregistrat. Boala a fost depistată la 8 copii din grupa III. Complanța și aderența la PLTB la copiii din grupele I și II a fost 100%. Scăderea sensibilității testului cu alergenul tuberculozei recombinant a fost de 88,3% la copiii din grupa I, 81,1% în grupul II și 12,5% dintre copiii ai căror părinți au refuzat TB ($P_{I-III} < 0,05$, $\chi^2 = 70,4$). Tolerabilitatea medicamentelor antituberculoase (ATD) la copiii din grupele I și II a fost satisfăcătoare.

Concluzii. S-a stabilit eficacitatea și siguranța ridicată a PMT controlată, atât la copiii din focare TI, cât și în cazurile de contact cu tuberculoză necunoscut.

Cuvinte cheie: Tratamentul preventiv controlat al tuberculozei, copii, criterii de eficacitate și siguranță.

Введение.

В XXI веке мир оказался на пороге новой эпохи противостояния туберкулезу (ТБ). Ключевым аспектом эффективной борьбы с распространением ТБ является своевременное выявление туберкулезной инфекции (ТИ). Это дает возможность вовремя назначать профилактическое лечение туберкулеза (ПЛТБ) и, соответственно, предотвращать прогрессирование заболевания. Несмотря на наличие различных методов иммунодиагностики, интерпретация их результатов у детской популяции требует особого внимания [1, 2]. Важным аспектом является образовательная работа с пациентами и их семьями, направленная на осознание важности ПЛТБ и его роли в предотвращении развития активной формы ТБ [3, 4, 5]. Поскольку ТИ является состоянием без клинических признаков, у пациентов и их родителей часто наблюдается низкая мотивация из-за отсутствия воспринимаемой результативности, и они испытывают беспокойство по поводу нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением [6]. ПЛТБ существенно уменьшает риск развития заболевания. Схемы ПЛТБ нередко претерпевают изменения. В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ), согласно клиническим рекомендациям, применяется стандартная схема – ежедневный прием двух противотуберкулезных препаратов (ПТП): изониазид + рифампицин в течение 3 месяцев при отсутствии сведений о множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у источника заражения. Иная схема, находящаяся в разработке для лиц младше 2 лет – еженедельный прием 2 ПТП (1 раз в неделю): изониазид и рифапентин [7]. ПЛТБ для лиц из контакта с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) необходимо корректировать в зависимости от характера резистентности МБТ и основываться на результатах бактериологического подтверждения. Лица, получающие ПЛТБ, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет появления любых признаков или симптомов, указывающих на развитие ТБ во время ПЛТБ [8]. В РФ профилактическому лечению ТИ у

детей уделяется особое внимание, в том числе, его контролируемости, вносятся предложения по введению в клиническую практику дистанционных форм контроля ПЛТБ.

Цель исследования.

На основании комплекса критериев оценить эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ у детей в зависимости от эпидемиологического окружения.

Материалы и методы.

В рамках сплошного исследования проанализирована когорта детей ($n=178$), наблюдавшиеся в Противотуберкулезном диспансере г. Санкт-Петербург с диагнозом «Туберкулезная инфекция» (ТИ). Дети с контролируемым ПЛТБ ($n=130$) были разделены на 2 группы: I гр. ($n=77$) – без контакта с больным ТБ, II гр. ($n=53$) – имеющие контакт с больным ТБ. Дети, родители которых отказались от ПЛТБ ($n=48$), составили III группу.

Контролируемость лечения осуществлялась путем теле-медицинского взаимодействия при помощи интернет-сервиса «Яндекс-телемост» между пациентами (и их родителями) и лечащим врачом ежедневно в течение 90 дней ПЛТБ. Для предотвращения перехода ТИ в активную форму ТБ детям I и II гр. было назначено ПЛТБ, режимом из 2-х ПТП: изониазид + пиразинамид / рифампицин, длительностью 3 месяца. Лечение и наблюдение проводилось в условиях полного разобщения с источником инфекции вплоть до его выздоровления, что исключало возможность повторного заражения. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS 17.0. Для определения достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для абсолютных величин и критерий χ^2 Пирсона для относительных переменных. Статистическую значимость считали при уровне $p < 0,05$; $\chi^2 > 1$.

Оценка эффективности курсов ПЛТБ производилась на основании 5 критериев: отсутствие заболевания ТБ в течение 2-х лет после ПЛТБ, завершенность ПЛТБ, непрерывность ПЛТБ, переносимость ПТП и

динамика иммунодиагностических пробы (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)).

Результаты.

По результатам комплексной оценки эффективности контролируемого ПЛТБ случаев заболевания в I и II гр. не зафиксировано. У 8 детей III гр. выявлено заболевание: у 5 детей – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у 2 – первичный туберкулезный комплекс, у 1 – диссеминированный туберкулез легких. Завершенность и непрерывность ПЛТБ у детей I и II гр. составила 100%. Переносимость ПТП у детей I и II гр. была удовлетворительной. Уменьшение чувствительности пробы с АТР составила 88,3% у детей I гр., 81,1% II гр. и 12,5% детей III гр., родители которых отказались от ПЛТБ. Усиления чувствительности пробы с АТР по итогам лечения у детей I гр. и II гр. не произошло, в отличие от детей III гр. (таблица 1). По результатам контрольного обследования детей, получивших ПЛТБ (после 3 мес. от начала ПЛТБ) конверсия положительной пробы с АТР в отрицательный результат произошла у 9,1% детей I гр. и 15,1% детей II гр. и ни в одном случае в III гр.

Частота гиперергических реакций у детей из II гр. до ПЛТБ была выше, чем у детей I и III гр. По

результатам ПЛТБ достигнуто снижение частоты гиперергии у детей без туберкулезного контакта в 5 раз и у детей, имеющих туберкулезный контакт в 4,52 раза (таблица 2).

Обсуждение и выводы.

Немотивированные отказы родителей от ПЛТБ свидетельствуют о недостаточной работе по формированию приверженности к профилактике ТБ [9].

Среди пациентов, которые приняли участие в теле-медицинском взаимодействии с врачом-фтизиатром НЯ не наблюдались, благодаря тому, что ежедневный контакт не только позволял исключить пропуск приема ПТП, но и контролировать правильность приема (в зависимости от времени приема пищи) ПТП и патогенетической терапии (витамин В₆, гепатопротекторы). При данном виде взаимодействия лечащий врач мог более оперативно давать рекомендации по коррекции пищевого поведения и режима ребенка, быстрее реагировать на появление дискомфорта при приеме препаратов и, благодаря этому, предотвращать клинически и лабораторно значимые НЯ. Телемедицинский контакт врач-пациент позволил достигнуть высокого уровня приверженности пациентов к профилактическому лечению, случаев прерывания ПЛТБ не было. Показатели динамики

Таблица 1

Динамика иммунодиагностических проб по результатам ПЛТБ

Показатель	I гр. (n=77)	II гр. (n=53)	III гр. (n=48)
Увеличение папулы	2,6% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,1$	3,8% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 64,4$	87,5% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 93,4$
Уменьшение папулы	88,3% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 1,3$	81,1% $P_{II-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,8$	12,5% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 70,4$
Конверсия в отрицательный результат	9,1% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 1,1$	15,1% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 73,5$	0% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 99,2$

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$; $\chi^2 > 1$).

Таблица 2

Динамика гиперергических реакций по результатам ПЛТБ

Показатель	I гр. (n=77)	II гр. (n=53)	III гр. (n=48)
Частота гиперергических реакций до лечения / на момент взятия на учет (III гр.)	19,5% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 3,5$	33,9% $P_{II-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,9$	25% $P_{I-III} > 0,05$; $\chi^2 = 0,5$
Частота гиперергических реакций после лечения / при контрольном обследовании (III гр.)	3,9% $P_{I-II} > 0,05$; $\chi^2 = 0,8$	7,5% $*P_{II-III} < 0,05$; $\chi^2 = 42,9$	70,8% $*P_{I-III} < 0,05$; $\chi^2 = 63,6$

Примечание: различия достоверны ($p < 0,05$; $\chi^2 > 1$).

пробы с АТР являются важным критерием эффективности ПЛТБ.

Снижение чувствительности к АТР позволило сократить сроки диспансерного наблюдения группы детей с контролируемым ПЛТБ до 1 года после начала наблюдения.

Установлена высокая эффективность и безопасность контролируемого ПЛТБ, как у детей из очагов туберкулезной инфекции, так и при неустановленном туберкулезном контакте. Во избежание НЯ, перерывов в процессе ПЛТБ, целесообразно использовать контролируемое ПЛТБ с применением современных телемедицинских технологий.

Список литературы.

1. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Хитева АЮ и др. *Причины поздней диагностики туберкулеза у подростков*. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(1):76-80.
2. Усачева НЭ, Мякишева ТВ, Новиков ВЕ. *Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей*. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021;20(1): 101-106.
3. Ставицкая НВ. *Исследование генетических факторов у детей с латентной туберкулезной инфекцией*. Фундаментальные исследования. 2010;5:53-59.
4. Богородская ЕМ, Литвинов ВИ. *Латентная туберкулезная инфекция: место в спектре туберкулеза, проблемы*. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2024;12(1):48-55.
5. Глушаков ИА, Лозовская МЭ, Гуткин МГ и др. *Латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков: вопросы превентивного лечения*. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(2): 187-194.
6. Baryakova TH, Pogostin BH, Langer R, et al. *Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems*. Nat Rev Drug Discov. 2023;22(5):387–409.
7. Клинические рекомендации: *Латентная туберкулезная инфекция у детей*. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». 2024 <http://roftb.ru/structure/>
8. Tayal A, Kabra SK. Tuberculosis Preventive Treatment. Indian J Pediatr. 2024; 91:823–829. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04969-z>
9. Ходоренко ВА, Яровая ЮА, Лозовская МЭ, и др. *Оценка приверженности родителей к специфическому лечению детей, больных туберкулезом*. Children's medicine of the North-West. 2023; 11 (3): 125–130.