

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ЛИНЕЗОЛИДА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е.Д. Зубова^{1,2}, Г.Р. Тахтоходжаева², О.К. Киселевич^{1,2}, А.Н. Юсубова^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Цель исследования. Оценить эффективность режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 55 детей и подростков, больных туберкулезом при использовании в схемах противотуберкулезной терапии препарата линезолид. У 12,7% пациентов на старте терапии выявлено бактериовыделение. Все дети и подростки, включенные в исследование, получили не менее 85% суточных доз противотуберкулезных препаратов.

Результаты. У всех детей и подростков, включенных в исследование, зарегистрирована положительная клиническая и рентгенологическая динамика на разных сроках химиотерапии. Прекращение бактериовыделения зарегистрировано у всех бактериовыделителей к концу первого месяца лечения. Частота нежелательных реакций, связанных с применением линезолида, составила 5,4%; все они являлись устранимыми.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, линезолид, эффективность лечения, нежелательные реакции

THE EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH THE INCLUSION OF LINEZOLID IN CHILDREN AND TEENAGERS WITH TUBERCULOSIS

E.D. Zubova^{1,2}, G.R. Tokhtakhodzhaeva², O.K. Kiselyevich^{1,2}, A.N. Yusubova^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

Purpose. To evaluate the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers.

Materials and methods. The results of treatment of 55 children and adolescents with tuberculosis when using linezolid in anti-tuberculosis therapy regimens were analyzed. Bacterial excretion was detected in 12.7% of patients at the start of therapy. All children and teenagers included in the study received at least 85% of the daily doses of anti-tuberculosis drugs.

Results. All children and teenagers included in the study showed positive clinical and radiological dynamics at different periods of chemotherapy. Cessation of bacterial excretion was registered in all bacterial isolators by the end of the first month of treatment. The frequency of adverse reactions associated with the use of linezolid was 5.4%; all of them were reversible.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance of the pathogen, linezolid, treatment effectiveness, adverse reactions

Введение

Необходимость разработки и внедрения принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза на основе сочетания новых противотуберкулезных препаратов стала общепризнанной [2]. В ряде стран начало применения схем лечения с включением новых препаратов [2, 4, 8, 9, 11, 12]. В 2019 году ВОЗ опубликованы рекомендации с принципиально новыми подходами к формированию режимов химиотерапии, с приоритетным включением комбинации новых препаратов с антимикобактериальной активностью [13, 14]. Так, пересмотрена группировка препаратов по очередности включения в режим химиотерапии (ХТ) при выявлении микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или устойчивостью к рифампицину. К группе А (приоритетной по очередности включения в схему лечения) отнесены левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид.

В действующих российских нормативных документах предлагаются режимы химиотерапии туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). С 2014 года в эти режимы, предназначенные для лечения пациентов всех возрастных групп, в том числе детей и подростков, включены бедаквилин (Bq) и линезолид (Lzd) [5].

Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных туберкулезом является отсутствие возможности соблюдения оптимальных (стандартных) режимов химиотерапии в связи с высокой частотой нежелательных реакций на ПТП. В отношении новых препаратов наиболее высокую частоту нежелательных реакций, равно как и высокие ожидания в отношении эффективности, связывают с линезолидом [1, 4, 10]. Препарат не имеет возрастных ограничений, что позволяет его применять при лечении туберкулеза, вызываемого МБТ с МЛУ у детей. Клинические испытания подтвердили эффективность, безопасность и удовлетворительную переносимость линезолида у пациентов, страдающих туберкулезом с ШЛУ [8, 10, 11, 12, 15]; в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность его применения в детской популяции изучены недостаточно.

Цель исследования

Оценить эффективность режимов противотуберкулезной химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено на базе филиала Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», который

является также клинической базой кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова Минздрава России.

В исследование включены дети и подростки в возрасте от 0 до 18 лет, находившиеся на лечении в филиале Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в период 2013–2018 гг.

В соответствии с российскими законодательными нормами всем детям и подросткам, включенным в исследование, ПТП второго и третьего ряда в составе режима химиотерапии назначали только по решению центральной врачебной комиссии, с указанием на наличие жизненных показаний, с оформлением протокола и записи в журнале заседаний комиссии по установленной форме.

Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст от 0 до 18 лет; 2) наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе при наличии осложнений – поражения бронхов, плеврита, наличия бронхолегочного поражения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и первичном туберкулезном комплексе), достоверными клинико-лабораторными признаками активности; 3) доказанная МЛУ МБТ, или наличие семейного контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ, или отрицательная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса у детей и подростков при применении режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Противопоказанием для назначения линезолида была тяжелая патология со стороны центральной нервной системы. Следует отметить, что дети и подростки, имеющие сопутствующую патологию (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы, пороки развития и т. д.), из исследования не исключались.

В обследование детей и подростков перед назначением режима химиотерапии с включением линезолида входили: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, электролиты), исследование крови на маркеры гепатитов В и С, антитела к ВИЧ; электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рентгенография и компьютерная томография), консультация офтальмолога, отоларинголога. Ежемесячно проводили контроль клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови), консультации специалистов. Контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки (компьютерная томография) проводили через 2, 4 и 6 месяцев от начала противотуберкулезной терапии.

Микробиологическое исследование диагностического материала являлось главным методом оценки эффективности лечения и включало люминесцентную микроскопию, посевы

с исследованием лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ на жидких средах (с использованием автоматизированных систем BACTEC™ MGIT™ 960) к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), стрептомицину (S), канамицину (Km), капреомицину (Cm), протионамиду (Pto), аминосалициловой кислоте (PAS), левофлоксацину (Lfx), офлоксацину (Ofx), моксифлоксацину (Mfx), на плотных средах определяли чувствительность к циклосерину (Cs). Исследование мокроты/мазка из зева проводили ежемесячно.

Критериями эффективности лечения считали достижение стойкого прекращения бактериовыделения; ликвидацию клинических симптомов болезни; регресс рентгенологических проявлений заболевания (рассасывание очаговых, инфильтративных и ликвидация деструктивных изменений).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценивали непосредственную и окончательную эффективность лечения. Несмотря на невысокую частоту бактериовыделения у детей и подростков (по сравнению со взрослыми пациентами), в качестве основного показателя эффективности принимали критерий «излечен» (cured), под которым понимали прекращение бактериовыделения (доля больных в %). Также учитывали динамику клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза.

У детей и подростков с отсутствием бактериовыделения исход учитывали как «лечение завершено» (treatment completed) при принятии пациентом не менее 85% назначенных доз [8].

Критерии безопасности лечения подразумевали определение частоты, типа тяжести, факторов риска нежелательных побочных реакций (НПР) при проведении интенсивной фазы ХТ. Основным критерием оценки безопасности и переносимости режимов химиотерапии считали долю (%) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НПР или обострения сопутствующих заболеваний на фоне проводимого лечения [2, 8]. Связь НПР с приемом определенного препарата оценивали с помощью шкалы Наранжо, с учетом данных инструкции по медицинскому применению. В большинстве случаев при появлении значимых НПР прекращали прием не

только препарата-«виновника», но и всех ПТП, включенных в режим. Химиотерапию возобновляли по мере разрешения симптомов НПР (улучшения самочувствия, нормализации лабораторных показателей), по решению врачебной комиссии. В некоторых случаях отмены препарата не потребовалось.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В исследование включено 55 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, получающих линезолид в составе режима химиотерапии, 36 девочек (65,5%) и 19 мальчиков (34,5%); преобладали подростки – 61,8% (34 чел.), большинство (60%) – из неблагоприятных социально-бытовых условий.

Туберкулез был выявлен преимущественно при обследовании по контакту – 33 чел. (60,0%), при профилактическом осмотре – у 11 чел. (20,0%), из них у 10 – по результатам иммунодиагностики (18,2%) и только у одного (1,8%) – по результатам флюорографии. По обращению с жалобами, подозрительными на туберкулез, выявлены 11 чел. (20,0%). При дообследовании получены данные о контакте с больными туберкулезом у 71% детей и подростков (39 чел.), в том числе с бактериовыделителями у 60% (33 чел.), с доказанной лекарственной устойчивостью возбудителя – у 56,4% (31 чел.).

В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез (у 20 чел., 36,7%), значительную долю составили первичные формы (19 чел., 34,5%), из них туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 18,2% (у 10 чел.), первичный туберкулезный комплекс – 16,7% случаев (у 9 чел.). Очаговый и диссеминированный туберкулез выявлен у равного числа пациентов (по 6 чел., 10,9%), туберкулез множественных локализаций – у 5,4% (3 чел.). Казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез зарегистрированы в единичных случаях (по 1,8% случаев).

Клинические проявления болезни (повышение температуры тела, кашель, недомогание и т. д.) были зарегистрированы в 29,1% (16 чел.). Неспецифические симптомы интоксикации при поступлении в стационар (цианоз, нарушение аппетита

Таблица 1. Диагностические материалы и методы выявления *M. tuberculosis* у детей и подростков, включенных в исследование*
Table 1. Diagnostic materials and methods for the detection of *M. tuberculosis* in children and adolescents included in the study*

Диагностический метод Diagnostic method	Диагностический материал • Diagnostic material				
	Мокрота Sputum	Спинномозговая жидкость Spinal fluid	Фекалии Faeces	Бронхоальвеолярный смыв Bronchoalveolar flush	Операционный материал Surgical material
Люминесцентная микроскопия Luminescent microscopy	8	–	–	–	–
Посев • Sowing	8	–	2	–	–
Молекулярно-генетический метод Molecular genetic method	3	1	–	10	2

* Данные представлены в абсолютных числах (число человек).

* The data is presented in absolute numbers (number of people).

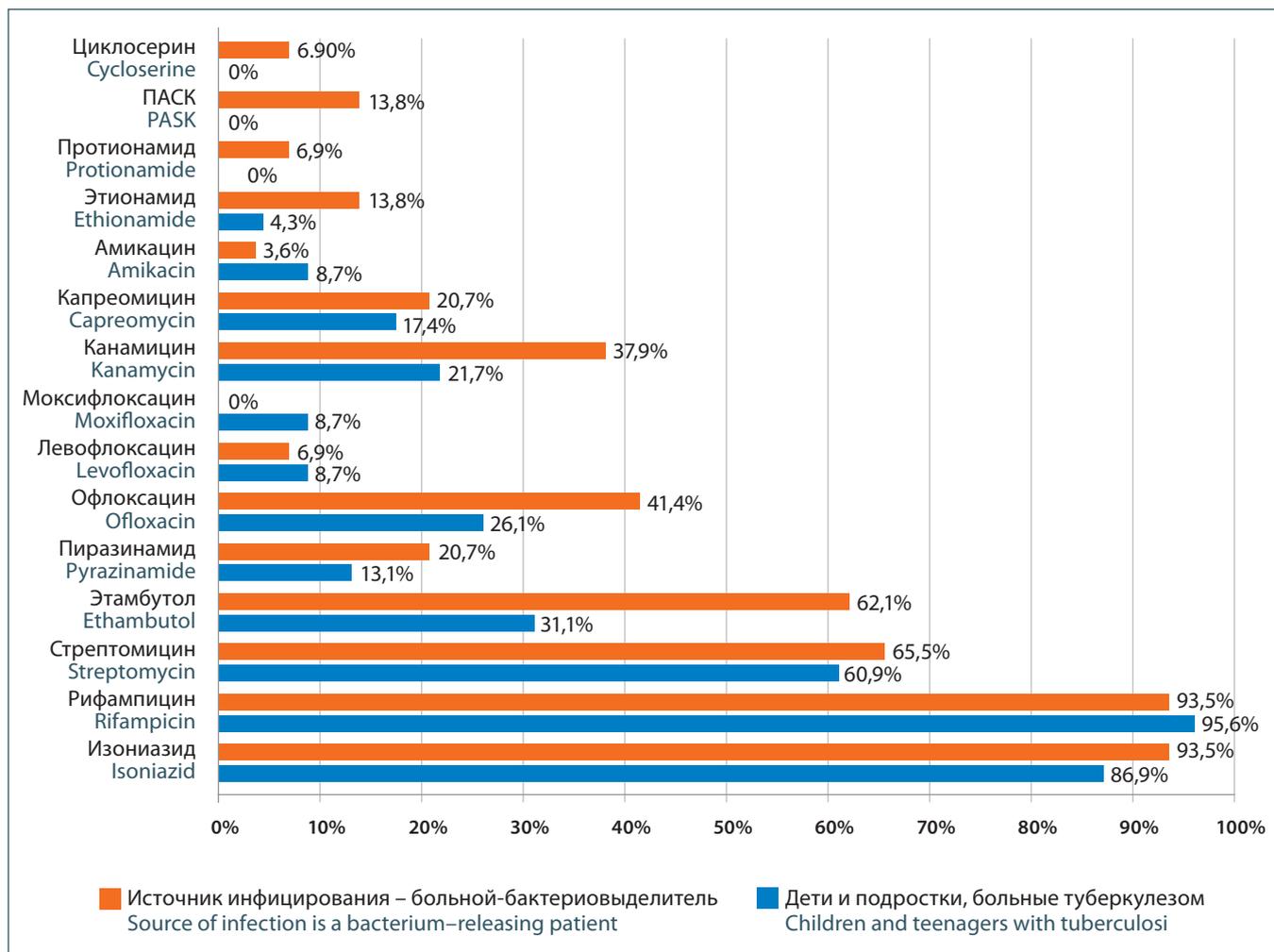


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов, включенных в исследование (23 чел.) и источников их инфицирования – больных-бактериовыделителей (31 чел.).

Fig. 1. The spectrum of drug resistance of the pathogen in patients included in the study (23 people) and the sources of their infection – patients with bacterial excretion (31 people)

и сна, потеря веса) наблюдались у 92,7% детей и подростков, включенных в исследование (51 чел.).

Изменения легких, по данным рентгенологических исследований, имели место у всех 55 пациентов, в том числе полости распада легочной ткани – в 29,1% случаев (16 чел.).

Сопутствующие заболевания требуют особого внимания при назначении режима химиотерапии в связи с возможным влиянием на переносимость противотуберкулезных препаратов. Наиболее часто встречались анемия – у 24 чел. (43,6%), патология ЖКТ – у 18 чел. (32,7%), аллергические заболевания – у 14 чел. (25,4%). Патология почек и мочевыводящей системы выявлена у 9 чел. (16,7%), патологию зрения имели 8 чел. (14,5%), заболевания ЦНС зарегистрированы у 7 чел. (12,7%), патология сердечно-сосудистой системы – у 6 чел. (10,8%) и патология щитовидной железы – у 4 чел. (7,3%); у одного ребенка выявлено ожирение (1,8%), у 4 детей (7,3%) раннего возраста – задержка психомоторного развития.

Культуры МБТ выделены из различного диагностического материала у 23 чел. (41,8%), из них у 7 чел. (30,4%) при посту-

плении в стационар зарегистрировано бактериовыделение и подтверждена лекарственная устойчивость возбудителя (см. таблицу 1).

Анализ данных диагностического материала показал различные варианты устойчивости возбудителя у детей и подростков, включенных в исследование (рис. 1). В 95,6% случаев (22 чел.) отмечена устойчивость МБТ к рифампицину, в 86,9% – к изониазиду; из препаратов резервного ряда чаще регистрировали устойчивость МБТ к фторхинолонам и инъекционным препаратам; только у одного ребенка выявлена устойчивость к этионамиду; случаев устойчивости МБТ к циклосерину, ПАСК и линезолиду не зарегистрировано.

Предполагаемые источники инфекции с разным типом лекарственной устойчивости (подтвержденным бактериологически) выявлены у 26 детей и подростков (47,3%). Данных о наличии устойчивости к линезолиду не получено, спектр лекарственной устойчивости у потенциальных источников инфекции незначительно отличался от пациентов, включенных в исследование (был более широким, см. рис. 1).

Таблица 2. Варианты устойчивости МБТ у детей и подростков, включенных в исследование, и источников их инфицирования – бактериовыделителей

Table 2. Variants of MBT resistance in children and teenagers included in the study and the sources of their infection – bacterial isolators

Типы лекарственной устойчивости возбудителя Types of drug resistance of the pathogen	Типы лекарственной устойчивости • Types of drug resistance			
	детей и подростков, включенных в исследование children and teenagers included in the study (n = 23)		источников инфицирования детей и подростков, включенных в исследование sources of infection of children and teenagers included in the study (n = 31)	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Монорезистентность Monoresistance	3	13,1	3	9,7
Полирезистентность Polyresistance	1	4,3	0	0,0
МЛУ • MDR	9	39,1	11	35,5
Пре-ШЛУ • preBDR	6	26,1	9	29,1
ШЛУ • BDR	4	17,4	8	25,8
ВСЕГО • TOTAL	23	100,0	31	100,0

Данные о типах лекарственной устойчивости у детей и подростков, включенных в исследование, и предполагаемых источниках инфекции представлены в таблице 2. Очевидно, что в большинстве случаев определялась множественная лекарственная устойчивость (39,1% и 35,5% соответственно).

В исследовании применяли определения типов лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) согласно терминологии, используемой до 2021 года [5].

Режимы химиотерапии формировали в соответствии с актуальными нормативными документами [5-7], с включением в схему лечения не менее четырех противотуберкулезных препаратов. Включение линезолида и других препаратов резервного ряда было продиктовано необходимостью формирования адекватного режима химиотерапии, с учетом спектра лекарственной устойчивости МБТ у детей и подростков и у предполагаемых источников инфекции, а также с прогрессированием туберкулезного процесса без бактериовыделения на фоне лечения ПТП основного ряда (неэффективности курса III режима химиотерапии). Длительность курса варьировала в зависимости от формы туберкулеза, тяжести и распространенности туберкулезного процесса, возраста пациента, клинико-рентгенологической динамики.

Линезолид назначали 100% пациентов; в 92,7% случаев к нему добавляли один из респираторных фторхинолонов (левофлоксацин – 62,7%, моксифлоксацин – 35,3%, реже спарфлоксацин – 1,9%); следующими по частоте назначения были циклосерин (63,6%), бедаквилин (32,7%), инъекционные препараты (56,4%, в том числе амикацин – 57,1%, канамицин – 42,9%, капреомидин – у 32,2%), ПАСК (43,6%), протионамид (25,4%). С учетом данных ЛЧ возбудителя, а также в рамках «эмпирических» режимов в схему лечения включали препараты основного ряда – пипразинамид (40%) и этамбутол (32,7%). Два ребенка (3,6%) получали рифампицин. Антибиотики широкого

спектра (меропенем, амоксициллин с клавулановой кислотой) были включены в схемы лечения детей и подростков редко, всего в 5,4% и 1,8% случаев соответственно.

Большинство пациентов получали комбинацию из пяти ПТП – 58,2% (32 чел.); комбинацию из четырех ПТП получали 27,2% (15 чел.), комбинацию из шести – 12,7% (7 чел.). У одного ребенка схема лечения включала семь ПТП. Чаще всего ядром комбинации были линезолид и фторхинолоны – 51 чел. (92,7%), у 60% к этому сочетанию добавляли циклосерин и в 23,6% – бедаквилин. У 4 человек (7,3%) линезолид использовался в комбинации без фторхинолонов в связи с наличием к ним противопоказаний или данных о лекарственной устойчивости.

Результаты

Длительность противотуберкулезной химиотерапии у абсолютного большинства пациентов превышала 24 недели, у 61,8% – 42 недели: 10 чел. (18,2%) получили менее 200 суточных доз ПТП, 11 чел. (20%) – от 200 до 300 доз, 22 чел. (40%) – 300-400 суточных доз, 5 чел. (9,1%) – 400-500 суточных доз; более 500 доз получили 12,7% пациентов (7 чел.).

Эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения оценивали только у 7 детей и подростков с положительным результатом микробиологического тестирования при включении в исследование (12,7%). У остальных 48 человек (87,3%) исход учитывали как «лечение завершено» (treatment completed) при условии получения пациентом не менее 85% назначенных доз. Сведения об исходах лечения детей и подростков, включенных в исследование, согласно определениям ВОЗ, представлены в таблице 3.

При оценке непосредственной эффективности лечения установлено прекращение бактериовыделения у всех детей и подростков с исходно положительным результатом

Таблица 3. Критерии эффективности лечения у детей и подростков основной и контрольной группы

Table 3. Criteria for the effectiveness of treatment in children and teenagers of the main and control groups

Частота регистрации успешного исхода лечения Frequency of registration of the successful outcome of treatment						
Вариант исхода Variant of the outcome	Исход «излечен» The outcome is «cured»		Исход «лечение завершено» The outcome is «treatment completed»		Всего Total	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Частота регистрации исхода Frequency of registration of the outcome	7	12,7	48	87,3	55	100,0

микробиологического исследования через 4 недели после начала химиотерапии (100,0%).

У половины детей с исходным наличием клинической симптоматики заболевания (50%, 8 из 16 чел.) симптомы полностью исчезли к концу первого месяца химиотерапии, еще у 31,2% (5 чел.) – к концу второго месяца, и у трех (18,7%) – на 3–4 месяце лечения. Неспецифические симптомы интоксикации у 23,5% (12 из 51 чел.) купировались через месяц, у 45,1% (23 из 51 чел.) – через 2 месяца, еще у 23,5% (12 из 51 чел.) – через 3 месяца, у оставшихся 7,8% (4 чел.) – к 6 месяцу от начала противотуберкулезной химиотерапии.

Нормализация показателей крови после начала противотуберкулезной терапии наблюдалась к концу 2-го месяца лечения у 21,6%, к концу 3-го – еще у 24,3% детей и подростков.

Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание, уплотнение очаговых и инфильтративных и деструктивных изменений) у 74,5% детей и подростков, включенных в исследование (41 из 55 чел.), констатирована через 2 месяца химиотерапии.

Полости распада закрылись у всех 16 пациентов: у 6 чел. (37,5%) через 2 месяца, еще у 6 (37,5%) – через 4 месяца, у 4 чел. (25%) – к 6 месяцам от начала лечения. Остаточные изменения

Таблица 4. Характер остаточных изменений после перенесенного туберкулеза у детей и подростков, включенных в исследование

Table 4. The nature of residual changes after tuberculosis in children and adolescents included in the study

Характер остаточных изменений после перенесенного туберкулеза The type of residual changes after tuberculosis	Частота формирования у детей и подростков, включенных в исследование The frequency of formation in children and teenagers included in the study	
	абс. • abs.	%
Без изменений (полное рассасывание) No changes (complete resolution)	2	3,6
Формирование туберкулом The formation of tuberculosis	5	9,4
Малые остаточные изменения, в том числе: Small residual changes, including:	37	67,3
единичные (не более 5) компоненты первичного комплекса (очаг Гона и кальцинированные лимфатические узлы) размером менее 1 см single (less than 5) components of the primary complex (Ghon's focus and calcified lymph nodes) with a size of less than 1 cm	36	65,4
единичные (до 5) интенсивные четко очерченные очаги размером менее 1 см single (up to 5) intense clearly defined foci of less than 1 cm in size	1	1,8
Большие остаточные изменения, в том числе: Large residual changes, including:	11	20,0
единичные и множественные интенсивные, четко очерченные очаги размером ≥ 1 см single and multiple intense, well-defined foci measuring ≥ 1 cm	2	3,6
распространенный фиброз (более одного сегмента) widespread fibrosis (more than one segment)	5	9,1
цирротические изменения любой протяженности cirrhotic changes of any extent	3	5,5
массивные плевральные наслоения шириной > 1 см (с кальцинацией плевры или без нее) massive pleural layers > 1 cm wide (with or without pleural calcification)	1	1,8
Всего • Total	55	100,0

после перенесенного туберкулеза органов дыхания сформировались у 48 чел. (87,3%), см. таблицу 4.

По данным таблицы 4, преобладали малые остаточные изменения – 67,3% (37 чел.). Все пациенты, у которых сформировались туберкуломы, были в дальнейшем направлены на оперативное лечение.

Общая частота НПР в исследуемой выборке составила 34,5% (95%ДИ 23,3-47,8%). Нежелательные реакции, связанные с приемом линезолида, зарегистрированы у 3 человек (5,45%, 95%ДИ 1,3-15,4%). У двух подростков 13 и 14 лет отмечено развитие полинейропатии легкой степени тяжести, проявляющейся в виде онемения конечностей, болей в области икроножных мышц. Отмены препарата не потребовалось, симптомы купированы на фоне назначения антиоксидантной терапии и витаминов группы В. У одного ребенка раннего возраста (1 год), получавшего линезолид в виде внутривенных инфузий, наблюдалось подавление эритропоэза, снижение гемоглобина (анемия легкой степени), лейкопения, гипоальбуминемия. После периода временной отмены линезолида (12 дней) и восстановления лабораторных показателей ребенок был переведен на пероральный прием препарата, после чего нежелательные побочные реакции не регистрировались.

Заключение

Показана высокая эффективность режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основе линезолида, в сочетании с респираторным фторхинолоном (лево- или моксифлоксацином), циклосерином и бедаквилином, по основным критериям. Включение

в режимы химиотерапии линезолида позволило получить хорошие результаты на ранних сроках лечения – через месяц у 100% детей с сохраняющимся бактериовыделением зарегистрировано его прекращение, через 2 месяца в 74,5% случаев (41 чел.) зарегистрирована положительная рентгенологическая динамика.

Нежелательные побочные реакции при назначении данных режимов развились у 34,5% пациентов; связь с «ключевым» препаратом – линезолидом – имелась только в трех случаях НПР (5,4% пациентов, 95%ДИ 1,3-15,4%). Временная отмена препарата понадобилась в единичном случае (1,8%) – ребенку раннего возраста.

Линезолид является перспективным препаратом при формировании схем противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, нуждающихся в применении резервных препаратов, так как является эффективным и безопасным, в связи с относительно редким развитием НПР и низкой частотой лекарственной устойчивости МБТ. Включение в схему лечения линезолида позволяет получить хорошие результаты лечения уже на ранних сроках химиотерапии.

Литература

1. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Дифференциальный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // *Российский иммунологический журнал*. – 2017. – Т. 11 (20). – С. 103-106.
2. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилаина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40.
3. Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года / ВОЗ. – 2014.
4. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилаина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 62-67.
5. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М. 2014. – 37 с.
6. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). – Электронный доступ: <https://base.garant.ru/4179360/>
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 32 с.
8. Филиппов А.В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2020. – С. 97.
9. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausilio A. et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR end XDR tuberculosis in Italy // *J. Market Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.
10. Prieto L.M., Santiago B., Del Rosal T. et al.; Spanish Paediatric TB Research Network (pTBred). Linezolid-containing treatment regimens for tuberculosis in children // *Pediatr Infect Dis J*. – 2019. – Vol. 38. – № 3. – pp 263-267. doi: 10.1097/INF.0000000000002093.

11. Singh B, Cocker D, Ryan H, Sloan DJ. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 20;3(3):CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.9.
12. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G.B. International Group for the study of Linezolid. Linezolid to treat extensively drug-resistant TB: retrospective data are confirmed by experimental evidence // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42. – P. 288-290.
13. WHO treatment guidelines for multidrug-resistant tuberculosis 2018 update pre-final text. – Электронный доступ: www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018MDR-TB.Rx.Guidelines.pre.final.text.pdf
14. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva: World Health Organization, 2019. Available: <http://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment>.
15. Zhang X., Falagas M.E., Vardakas K.Z., Wang R., Qin R., Wang J., Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7. - №4. – P. 603-615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.

Об авторах

Зубова Елена Дмитриевна – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (906) -762-73-18

E-mail: zed_msk@mail.ru

Тахтоходжаева Гузаль Рафаэльевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (926) 789-40-75

E-mail: guzal.talipova@yandex.ru

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (916) 166-81-95

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Юсубова Анна Николаевна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-фтизиатр детского консультационно-диагностического отделения ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105568, г. Москва, ул. Чечулина, д. 5

Тел.: +7 (916) 227-76-65

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru