

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В СХЕМАХ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО И ТРЕТЬЕГО РЯДА

Е.Д. Зубова¹, Г.Р. Тахтоходжаева², О.Ю. Сенчихина², О.К. Киселевич¹, А.Н. Юсубова¹, Е.Е. Власова²

ADVERSE EVENTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY WITH SECOND- AND THIRD-LINE DRUGS

E.D. Zubova, G.R. Tathodzhaeva, O.Yu. Sentchihina, O.K. Kiselevitch, A.N. Yusubova, E.E. Vlasova

Цель. Анализ нежелательных побочных реакций при применении в схемах химиотерапии туберкулеза у детей и подростков препаратов второго и третьего ряда.

Материалы и методы. В исследование вошли 109 детей с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 18 лет, получавших препараты резервного ряда. I группу составили пациенты, получающие наряду с препаратами первого ряда фторхинолоны и пероральные бактериостатические препараты второго ряда (71 чел., 65,1%), II группу – пациенты, которым помимо препаратов второго ряда в схему химиотерапии был включен линезолид (28 чел., 25,7%), III группу – пациенты, в схему лечения которых был включен бедаквилин, линезолид и ПАСК (10 чел., 9,2%).

Результаты исследования. Развитие нежелательных побочных реакций в трех группах пациентов отмечено в 32,4–42,8%, что достоверно не различалось. Большую часть составили токсические реакции (от 100,0 до 69,2%). Нежелательные побочные реакции в режимах, включающих линезолид, отмечены только в III группе, у 20% (2 чел.) с тяжелой сопутствующей патологией. Во II группе, где линезолид использовали без бедаквилина, нежелательных побочных реакций на него не отмечено.

Выводы. Назначение детям ПТП из группы А по ВОЗ (левофлоксацин/моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин) в ряде случаев является жизненно важным, т.к. только они могут обеспечить режим адекватной химиотерапии. Достоверного увеличения числа и тяжести нежелательных побочных реакций при этом не отмечено.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты резервного ряда, нежелательные побочные реакции, линезолид, бедаквилин

The purpose of the study. analysis of undesirable side effects when using second-and third-line drugs in the chemotherapy regimens of tuberculosis in children and adolescents.

Materials and methods. The study included 109 children with newly diagnosed tuberculosis at the age of 0 to 18 years, who received backup drugs. Group I consisted of patients receiving fluoroquinolones and second – line oral bacteriostatic drugs along with first – line drugs (71 people, 65.1%), group II – patients who, in addition to second-line drugs, included linezolid in the chemotherapy regimen (28 people, 25.7%), group III – patients whose treatment regimen included bedaquiline, linezolid and PASC (10 people, 9.2%).

The results of the study. The development of undesirable side effects in the three groups of patients was noted in 32.4–42.8%, which did not differ significantly. Most of them were toxic reactions (from 100.0% to 69.2%). Undesirable side effects in the regimens including linezolid were observed only in group III, in 20% (2 people) with severe concomitant pathology. In group II, where linezolid was used without bedaquiline, no adverse reactions to linezolid were observed.

Conclusions. The administration of PTP to children from group A according to WHO (levofloxacin / moxifloxacin linezolid, bedaquiline) in some cases is vital, since only they can provide an adequate chemotherapy regimen. There was no significant increase in the number and severity of adverse events.

Key words: pulmonary tuberculosis, reserve antituberculosis drugs, adverse events, linezolid, bedaquiline

¹ ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

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

Актуальность темы

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала требования к лекарственным средствам – эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента [6]. В 2018 году ВОЗ внесла изменения в рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ): левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид отнесены к препаратам, которые должны быть использованы в первоочередном порядке (группа А) [16]. В ряде стран начато применение схем лечения с включением новых препаратов. [4, 12, 13, 15], около 70 стран начали использование бедаквилина [16]. Российский опыт включения бедаквилина в режимы лечения больных туберкулезом (вместе с линезолидом, фторхинолонами и препаратами резервного ряда) ограничивается пока небольшим числом исследований [2, 3].

При использовании в схеме лечения бедаквилина достигнута высокая эффективность лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом легких с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. В группах пациентов, выделявших микобактерии туберкулеза с МЛУ и пре-ШЛУ, бактериовыделение прекратилось в 100% случаев и не сопровождалось нежелательными побочными реакциями [10].

По данным ВОЗ, на сегодняшний день нет объективной информации о распространенности туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ среди детей [15]. В Российской Федерации среди бактериовыделителей доля выделяющих МБТ с МЛУ в 2017 году составила: у детей (0–14 лет) – 30,9%, у подростков (15–17 лет) – 39,9% [9].

В схемы лечения пациентов из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ включены препараты резервного ряда, имеющие возрастные ограничения (бедаквилин, циклосерин, фторхинолоны, капреомицин). У детей использование данных препаратов возможно только по жизненным показаниям, то есть при высоком риске наличия туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Бедаквилин разрешен к применению у детей с 6 лет. Рекомендуемая доза: 400 мг в день в течение 14 дней, затем 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель. Более длительный срок назначения может рассматриваться на индивидуальной основе [14].

Одной из причин снижения эффективности современной химиотерапии в лечении туберкулеза является развитие нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты. По данным ряда авторов, нежелательные побочные реакции в процессе лечения наблюдают в среднем в 30–40% случаев. [1, 5, 7, 8, 11].

По мнению ряда авторов, в связи с развитием нежелательных побочных реакций на ПТП у детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в коррекции стандартных режимов химиотерапии путем дополнительного назначения

ПТП резервного ряда нуждаются 22,0% больных, путем увеличения продолжительности лечения – 20,6% [5].

Цель исследования

Анализ нежелательных побочных реакций при применении в схемах химиотерапии препаратов второго и третьего ряда у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 109 детей с впервые выявленным активным туберкулезом в возрасте от 0 до 18 лет, получавших препараты резервного ряда, из которых у 28 (25,7%) выявлен туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, в т. ч. у 20 (18,3%) – с МЛУ МБТ (рис. 1).

Учитывая возраст, клиническую форму туберкулеза, распространенность процесса, наличие бактериовыделения, распада, лекарственной устойчивости МБТ у пациента или у источника инфекции, тяжелую сопутствующую патологию (ВИЧ-инфекцию), всем детям были назначены индивидуальные режимы химиотерапии.

Дети были разделены на три группы. В первую группу вошел 71 пациент (65,1%), получавший наряду с препаратами первого ряда фторхинолоны и пероральные бактериостатические препараты второго ряда – аминосалициловую кислоту, циклосерин, теризидон, протионамид (рис. 2).

Во вторую группу были включены 28 (25,7%) пациентов, которым помимо фторхинолонов и бактериостатических препаратов второго ряда был включен линезолид, назначаемый при наличии распространенного туберкулезного процесса, при доказанной лекарственной устойчивости МБТ или контакте с больным туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (последнее имело место). Наряду с линезолидом большинство детей получали также аминосалициловую кислоту (78,8%) и фторхинолоны (75,0%) (рис. 2).

В третьей группе наблюдали 10 пациентов, в схему лечения которых был включен бедаквилин, также у большей части пациентов этой группы режим химиотерапии включал линезолид (87,5%) и аминосалициловую кислоту (78,8%) (рис. 2).

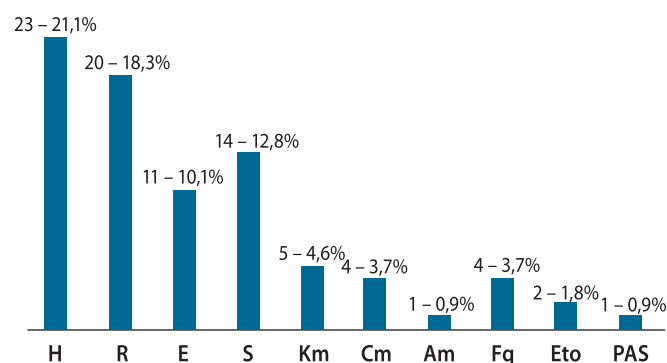


Рис. 1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у включенных в исследование детей и подростков (абс. и %)

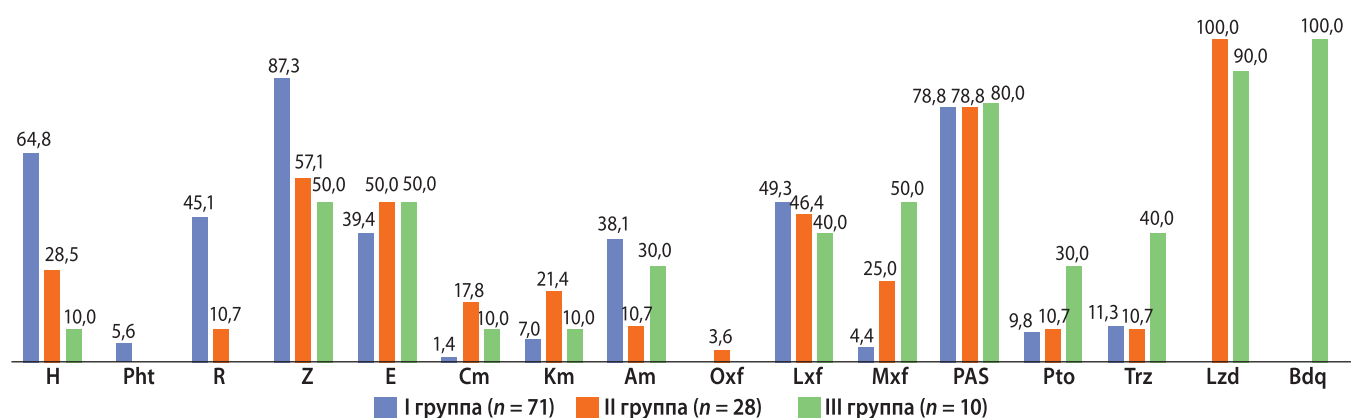


Рис. 2. Противотуберкулезные препараты, назначенные включенным в исследование детям (%)

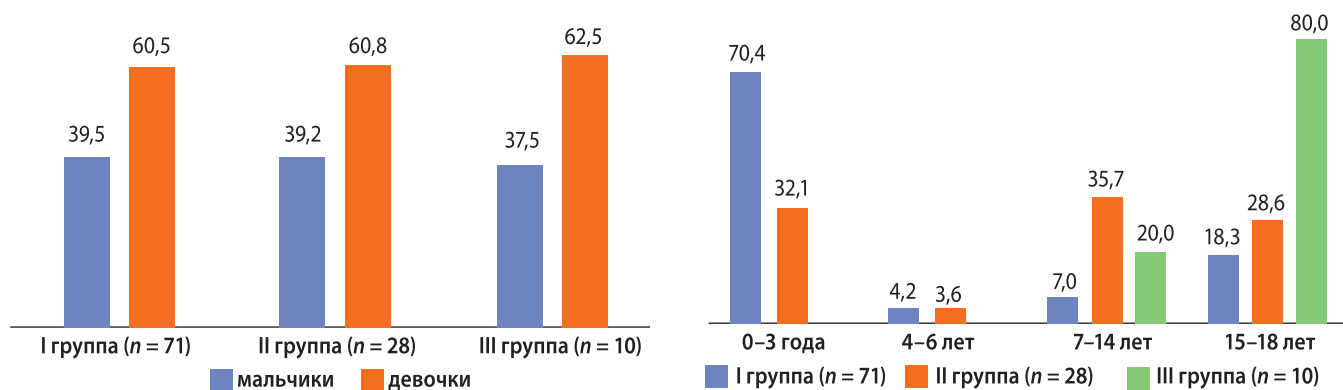


Рис. 3. Распределение пациентов по полу (%)

Рис. 4. Возрастная структура пациентов (%)

Во всех трех группах большей была доля девочек: от 60,5 до 62,5% (рис. 3).

При анализе возрастной структуры (рис. 4) в трех группах выявлены различия: в I группе преобладали дети раннего возраста (70,4%), во II группе доля детей от 7 до 14 лет и детей раннего возраста от 0 до 3 лет была практически одинакова (35,7% и 32,1% соответственно). Возрастная структура III группы зна-

чительно отличается от двух предыдущих – доля подростков составила 75,0%, а дети раннего и дошкольного возраста отсутствуют.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза в трех группах пациентов показал, что в I группе самой распространенной клинической формой был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов 42,2%.

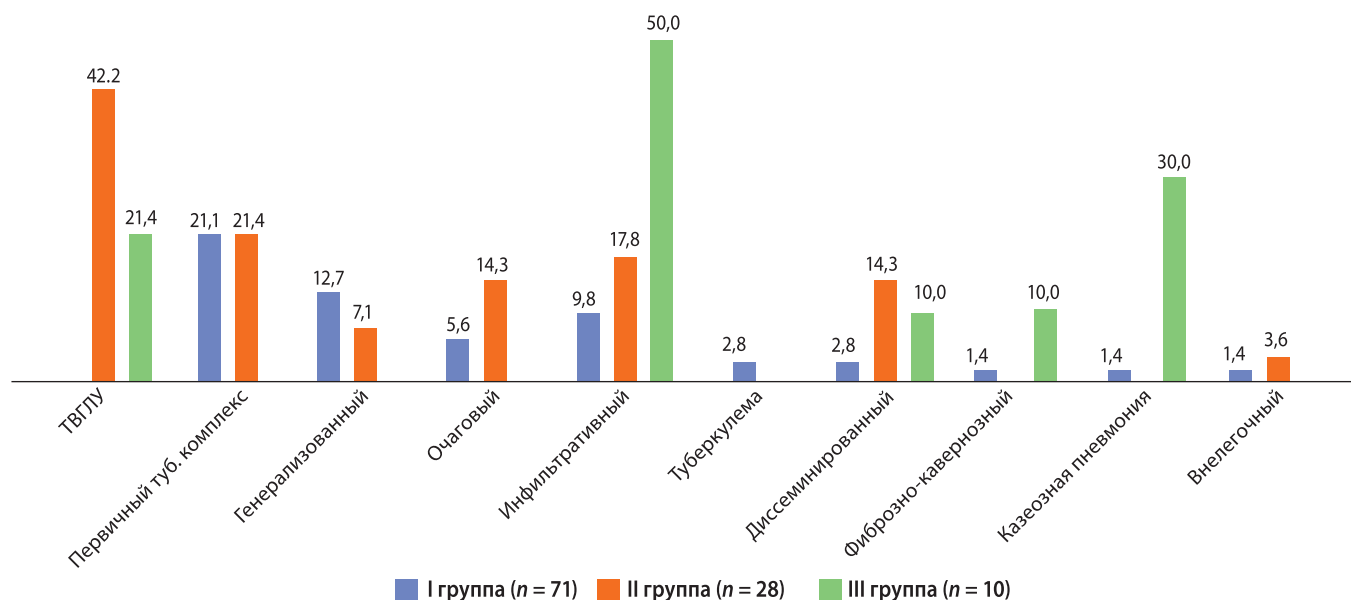


Рис. 5. Структура клинических форм туберкулеза (%)

Во II группе доля туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса была одинакова (21,4% и 21,4%).

Структура клинических форм туберкулеза пациентов III группы значительно отличается от структуры клинических форм первых двух групп пациентов. Это объясняется тем, что в третью группу вошли пациенты двух возрастных групп – 7–14 лет и 15–17 лет, с доказанной МЛУ/ШЛУ МБТ, где преобладающей формой туберкулеза был инфильтративный туберкулез легких (50%).

В I группе из препаратов основного ряда 87,3% детей получали пиразинамид, препараты группы ГИНК были назначены 70,4% детей (из них изониазид – 64,8% и фтивазид – 5,6%), рифампицин и этамбутол были включены в схемы лечения у 40,1% и 39,4% детей соответственно. Также в схему лечения включали препараты второго ряда – ПАСК (78,8%), фторхинолоны (53,7%) и аминогликозиды (амикацин 38,1% и канамицин 7,0%), реже – полипептид (капреомицин) – в 1,4%; теризидон – в 11,3% и протионамид – в 9,8% случаев.

Анализ нежелательных побочных реакций у детей при применении резервных препаратов в режимах химиотерапии показал, что НПР наблюдали у детей всех трех групп: в первой группе – у 23 чел. (32,4%), во второй группе – у 10 чел. (35,7%) и у 4 чел. (28,5%) – в третьей группе. Во всех трех группах детей наблюдались преимущественно токсические реакции – 82,6%; 69,2% и 100,0% соответственно (рис. 6).

Развитие нежелательных побочных реакций в I группе пациентов наблюдали на такие препараты второго ряда, как капреомицин (66,6%) и амикацин (40,0%), что связано, скорее всего, с тем, что в I группу пациентов входят в основном дети раннего возраста (70,4%). Фторхинолоны вызывали 5,7% нежелательных побочных реакций, ПАСК – 1,4%. Противотуберкулезные препараты первого ряда реже вызывали неже-

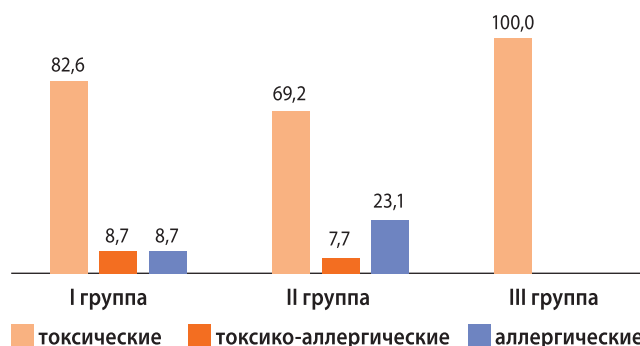


Рис. 6. Характер нежелательных побочных реакций у включенных в исследование детей и подростков (%)

лательные реакции, наибольшая доля НПР приходится на рифампицин (31,5%), на изониазид – 15,2% и значительно реже на пиразинамид – 8,1% случаев.

Во II группе пациентов схема химиотерапии отличается от схемы режимов в I группе, так как в данную группу включены преимущественно дети с лекарственной устойчивостью возбудителя или доказанной лекарственной устойчивостью источника инфекции, поэтому у всех детей в схему лечения был включен линезолид (100%). Из препаратов основного ряда пиразинамид и этамбутол в схему химиотерапии были включены у 57,1% и 50,0% детей соответственно. Доля изониазида – 28,5% и рифампицина – 10,7%, что значительно меньше, чем в I группе пациентов.

Из препаратов второго ряда ПАСК в схему лечения был включен в 78,8% случаев, доля фторхинолонов составила 75,0%, капреомицин был назначен 17,8% детей, канамицин – 21,4% и амикацин – 10,4%, теризидон – 11,3%, и всего в 9,8% случаев был включен в схему лечения протионамид.

Несмотря на то что рифампицин был назначен в 10,7% случаев, нежелательные побочные реакции наблюдались в 100% случаев (у 2 детей в рамках III режима, назначенного до получения

Таблица. Типы, частота и препараты-«виновники» возникновения нежелательных побочных реакций

Тип НПР	Препарат-«виновник»	Частота возникновения НПР в группах (абс.)		
		I	II	III
Гепатотоксическая	Рифампицин, пиразинамид, амикацин, ПАСК, левофлоксацин	12	7	–
Артралгия	Пиразинамид, левофлоксацин	2	3	–
Эозинофилия	Капреомицин, канамицин, пиразинамид	4	2	–
Кожная сыпь	Левофлоксацин, капреомицин	1	2	–
Диспепсия	Протионамид, ПАСК	2	1	–
Нарушение зрения	Этамбутол	–	1	–
Угнетение кроветворения	Моксифлоксацин, изониазид	2	–	–
Удлинение интервала QT	Левофлоксацин	1	–	–
Аллопеция	Изониазид	1	–	–
Поражения ЦНС:				
обмороки	Бедаквалин	–	–	1
полинейропатия	Линезолид	–	–	2
повышенная возбудимость	Изониазид	3	–	–
судороги	Левофлоксацин	–	–	1

сведений о лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции), на пиразинамид и этамбутол побочные реакции наблюдались у 12,5 % и 7,1% детей соответственно.

Из препаратов второго ряда, назначенных детям во II группе, капреомицин вызвал нежелательные реакции в 40,0% случаев, амикацин – в 33,3%, фторхинолоны – в 15,0%.

Анализ развития НПР в III группе представляет некоторые трудности, связанные прежде всего с небольшим числом пациентов (10 чел.), тяжелым туберкулезным процессом и серьезной сопутствующей патологией (в 30% случаев).

Наиболее распространенными из типов нежелательных побочных реакций (таблица) были гепатотоксические (16,5%), реже наблюдались аллергические (8,2%), артралгии (4,6%), диспепсические (2,7%), угнетение кроветворения (1,8%), кардиотоксические реакции и алопеция наблюдались в 0,9% случаев. Нейротоксические реакции были выявлены у 7 чел. (6,4%).

Отмена бедаквилина проведена у одного ребенка, левофлоксацина также у одного, изониазида – у 3 детей. При развитии полинейропатии на линезолид препарат был отменен у одного ребенка (0,8%) с тяжелой сопутствующей патологией, еще одному ребенку были назначены антиоксиданты, витаминные группы В, и отмены препарата не потребовалось.

Представленное ниже клиническое наблюдение доказывает возможность включения в режим химиотерапии больных туберкулезом детского возраста бедаквилина и линезолида на длительные сроки и подтверждает возможность реализации таких режимов даже при наличии у пациентов тяжелой сопутствующей патологии.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., родилась 24 октября 2007 года. Приехала в г. Москву с семьей (отец, мать, бабушка, два брата) из Азербайджана в сентябре 2017 года.

Анамнез жизни. Ребенок от I беременности, I срочных родов, масса тела при рождении 3500 г, рост 50 см, перенесла перинатальную энцефалопатию. Развивалась без особенностей. Привита по календарю, последние три года – отказ от профилактических прививок. Детскими инфекционными заболеваниями не болела, 2–3 раза в год переносила ОРВИ, операций, травм не было. Аллергологический анамнез не отягощен.

Отитизатрический анамнез. Туберкулезный контакт не выявлен. Рубчик от прививки БЦЖ – 6 мм. При обследовании семьи у матери выявлен кальцинат в ткани легкого.

История настоящего заболевания. Считает себя больной с середины января 2019 года, когда появился продуктивный кашель, повысилась до фебрильных цифр температура тела. Вначале лечилась дома самостоятельно, без эффекта, затем обратились в поликлинику, улучшения от лечения не было. По требованию матери проведена рентгенография органов грудной клетки. Диагностирована двусторонняя внебольничная деструктивная пневмония, девочка госпитализирована в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой, где находилась с 07.02.2019 г. по 15.02.2019 г. и было начато антибактериальное лечение (цефтриаксон – на его фоне отмечена кожная аллергическая реакция, цефепим, линезолид). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (от 08.02.2019 г.) – папула 12 мм. КТ органов грудной клетки от 14.02.2019 г. – верхняя доля

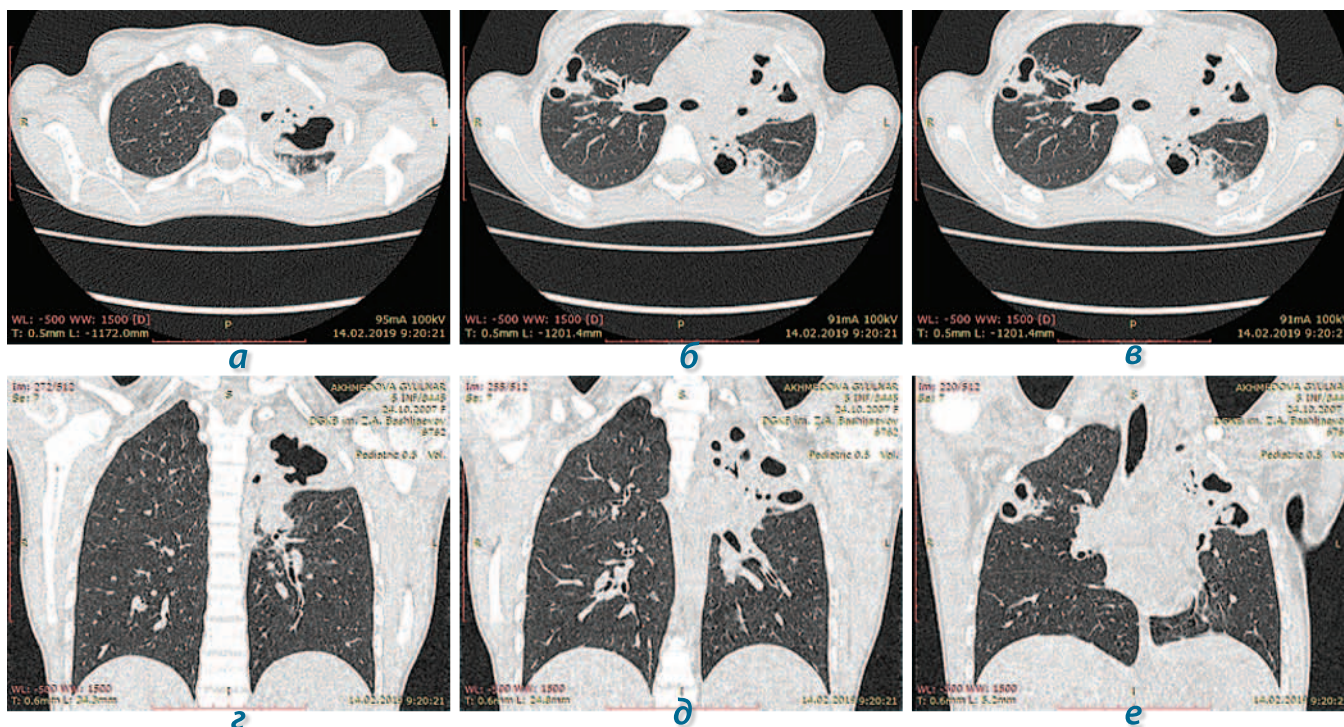


Рис. 7. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 14.02.2019 г. (в момент установления диагноза туберкулеза); описание в тексте

левого легкого уменьшена в объеме, представлена системой разнокалиберных полостей с наличием дренирующих бронхов. В С₆ левого легкого – зона инфильтрации легочной ткани с полостями деструкции, стенки дренирующих бронхов уплотнены, просветы сужены. В С₃ правого легкого – две бронхогенные каверны размерами 20 × 36 × 18 мм и 15 × 13 × 16 мм с неравномерно утолщенными стенками. В окружающей паренхиме (как и в С₆ левого легкого) – множественные очаги сливного характера (рис. 7). Предположено наличие туберкулеза, и пациентка была госпитализирована в детское отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

При поступлении: состояние тяжелое за счет выраженной интоксикации, жалобы на слабость, потливость; при физикальном обследовании отмечена бледность кожных покровов, притупление перкуторного звука слева в подключичной области, над остальными отделами легких – коробочный оттенок звука, патологии со стороны иных органов и систем не выявлено. В гемограмме – лейкоцитоз до $14,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – 57%, палочкоядерный сдвиг отсутствует (1%), лимфоцитов – 33%, моноцитов – 4%, эозинофилов – 5%, при $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$ эритроцитов снижение гемоглобина – до 101 г/л, ускорение СОЭ – до 32 мм/ч. С-реактивный белок – 27,6 мг/л. Альбумины – 29 г/л, прочие биохимические показатели – без клинически значимых отклонений от норм.

В мокроте при исследовании методом ПЦР от 15.02 и от 18.02.2019 г. обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex* с мутациями,

ассоциируемыми с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и этамбутолу. Кислотоустойчивые микобактерии обнаружены при люминесцентной микроскопии мокроты от 18.02 (+++), 19.02 (9 в 100 полях зрения) и 20.02.2019 г. (+).

При посевах мокроты от 18.02, 19.02 и 20.02.2019 г. получены *M. tuberculosis*, устойчивые к рифампицину и изониазиду.

Проведенное обследование позволило установить диагноз: Казеозная пневмония верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+), пре-ШЛУ МБТ (устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и этамбутолу). Сопутствующий диагноз: Энцефалопатия смешанного генеза (токсическая, последствия перинатальной энцефалопатии). Полинейропатия смешанного генеза. Гипертензионный синдром. Железодефицитная анемия смешанного генеза. Катаральный сфеноидит. Аллергическая реакция на цефалоспорины.

Первоначально пациентке были назначены амикацин, левофлоксацин, пиразинамид, этамбутол и аминосалициловая кислота; циклосерин не представлялось возможным включить в режим химиотерапии вследствие энцефалопатии и полинейропатии с гипертензионным синдромом. Через две недели лечения амикацин пришлось отменить из-за появления изменений в анализе мочи (в общем анализе – эритроциты до 24 в поле зрения, в анализе мочи по Нечипоренко – 7500 эритроцитов (при норме до 1000), цилиндры – до 40 (при норме до 20) и эозинофилии периферической крови (11%).

По решению Центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом от 14.03.2019 г. был сформирован V режим химиотерапии с включением по жизненным показаниям

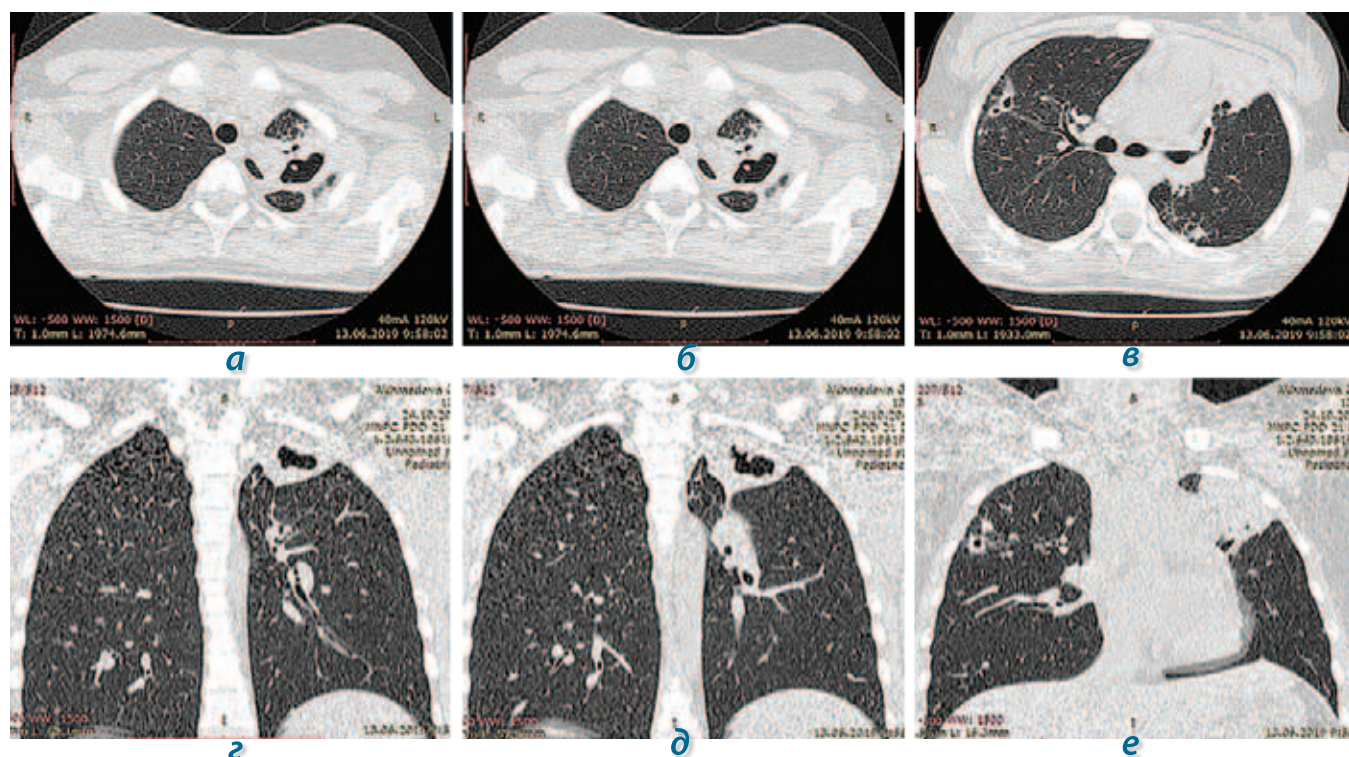


Рис. 8. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 13.06.2019 г. (конец 3-го месяца химиотерапии); описание в тексте

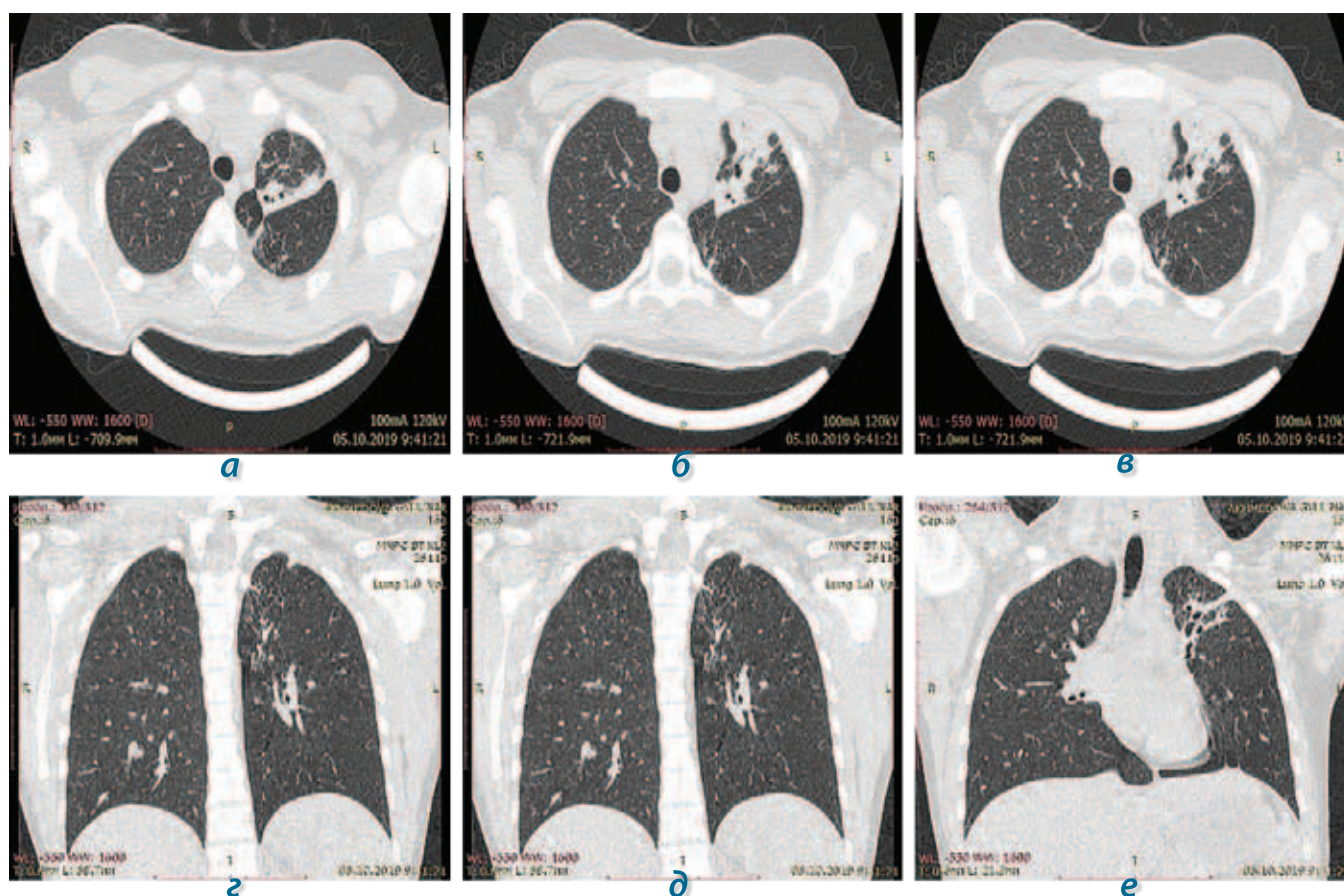


Рис. 9. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 05.10.2019 г. (завершение интенсивной фазы химиотерапии); описание в тексте

бедаквилина (по стандартной схеме), а также линезолида (400 мг в сутки), левофлоксацина (500 мг в сутки), пиразинамида (1,0 в сутки), аминосалициловой кислоты (0,9 в сутки) и меропенема (1,5 в сутки). Лечение пациентки переносила хорошо, клинически значимых нежелательных реакции не наблюдалось.

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечена достаточно быстрая положительная клиническая динамика (уменьшение симптомов интоксикации, нормализация самочувствия). При исследованиях в апреле 2019 года и в дальнейшем люминесцентная микроскопия и посевы мокроты (затем из-за отсутствия мокроты – мазка с корня языка) давали отрицательный результат. Положительная рентгенологическая динамика была отмечена уже в конце третьего месяца лечения: на КТ от 13.06.2019 г. – значительное рассасывание инфильтративных изменений в S_6 левого легкого, раздренирование лобулярных уплотнений в S_3 правого легкого, с формированием бронхогенных воздушных полостей (рис. 8).

Учитывая исходную распространенность процесса, пре-ШЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам, непереносимость аминогликозидов и противопоказания к приему циклосерина, решением ЦВК МНПЦ борьбы с туберкулезом длительность приема бедаквилина по жизненным показаниям была увеличена сверх предусмотренных инструкцией 24 недель, аналогично продолжен свыше 6 месяцев прием линезолида.

При обследовании в конце 8-го месяца интенсивной фазы химиотерапии на фоне клинического благополучия и при отсутствии в диагностических пробах МБТ и ДНК МБТ была отмечена выраженная положительная рентгенологическая динамика (рис. 9). После приема 240 суточных доз противотуберкулезных препаратов пациентка была переведена на фазу продолжения химиотерапии.

Лечение продолжили в условиях круглосуточного стационара, но при самом тщательном наблюдении проявлений нежелательных побочных эффектов выявлено не было. Пациентка продолжила прием бедаквилина (0,2 в сутки три раза в неделю), линезолида (0,4 в сутки), левофлоксацина (0,5 в сутки), аминосалициловой кислоты (0,9 в сутки) и пиразинамида (1,0 в сутки).

В конце 18-го месяца лечения, по данным КТ (рис. 10), сохранялось значительное уменьшение верхней доли левого легкого за счет выраженного цирроза легочной ткани с наличием буллезной дистрофии (самая крупная булла – около 20,0 мм), в S_6 правого легкого – локальный пневмофиброз.

С учетом клинического благополучия, стойкого прекращения бактериовыделения и инволюции легочного процесса по истечении 24 месяцев этиотропной терапии планируется констатация клинического излечения пациентки и перевод ее в III группу диспансерного наблюдения.

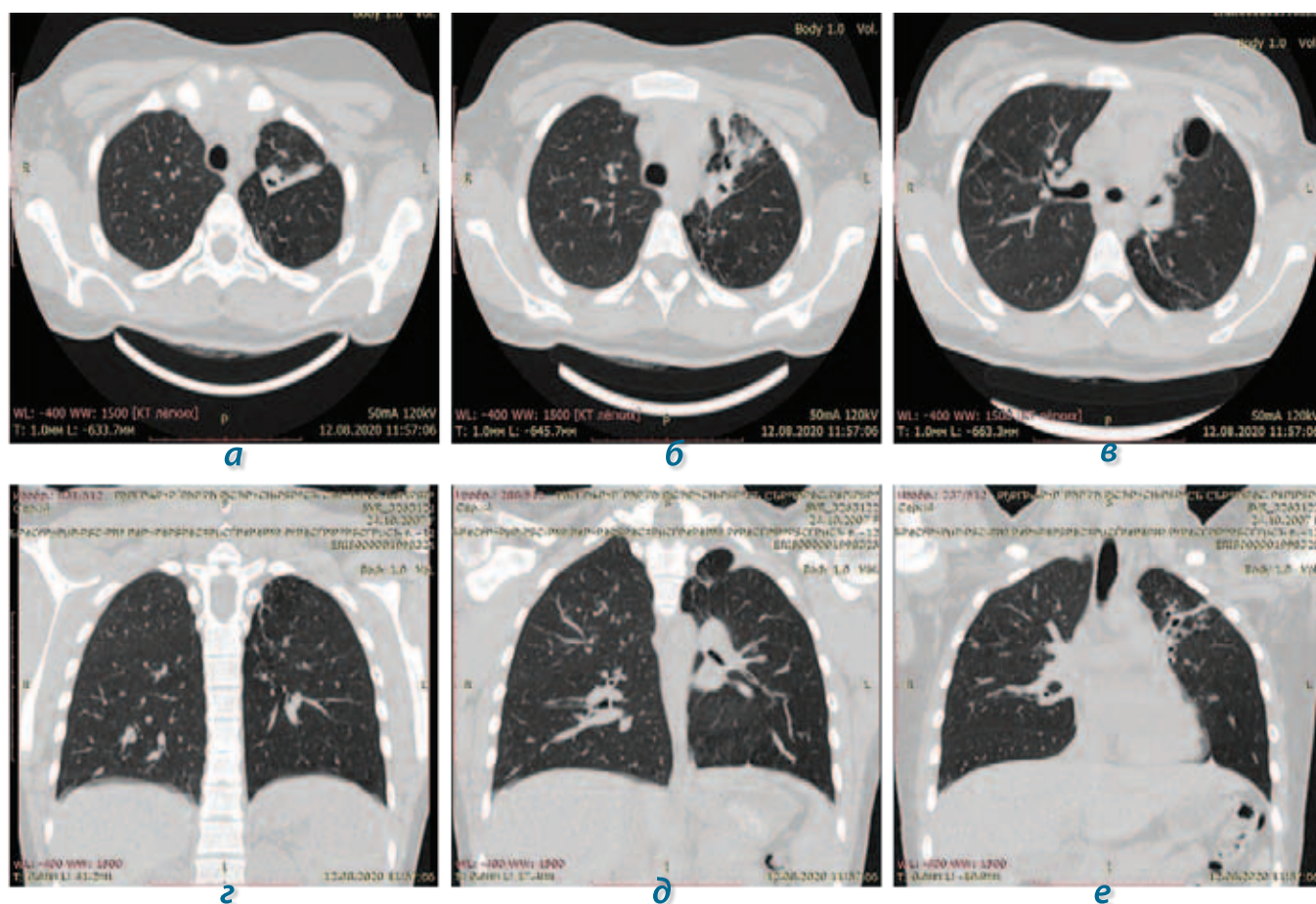


Рис. 10. КТ органов грудной клетки пациентки А. от 12.08.2020 г. (18-й месяц химиотерапии); описание в тексте

Выводы

1. Назначение детям противотуберкулезных препаратов из группы А по ВОЗ в ряде случаев является жизненно важным, так как они могут обеспечить режим адекватной химиотерапии.

2. При анализе различных режимов химиотерапии установлено, что доля развития нежелательных побочных реакций в трех группах пациентов составила от 32,4 до 42,8%, большую долю из них составляют токсические реакции (от 100,0 до 69,2%).

3. Из препаратов первого ряда большинство нежелательных реакций наблюдали на рифампицин (100,0–31,5%), применение препаратов второго ряда – аминогликозидов и полипеп-

тидов в схемах лечения, особенно у детей раннего возраста, сопровождается большой долей НПР – от 40 до 66,6% случаев побочных реакций.

4. Нежелательные побочные реакции в режимах, включающих линезолид, отмечены только в III группе (20% – 2 чел. с тяжелой сопутствующей патологией). Во II группе детей, где линезолид использовали без бедаквилина, нежелательных побочных реакций на линезолид не отмечали, даже у детей с НПР на рифампицин, получавших ранее (до сведений о множественной лекарственной устойчивости у источника инфекции) III режим химиотерапии.

Литература

1. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – СПб.: Тактик-Студио, 2011. – 88 с.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Филиппов А.В. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.
3. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-40. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
4. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 10. – С. 62 – 67.
5. Климов Г.В. Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42-45.

6. Краснова Н.П., Кравченко А.Ф. Валь Н.С. Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 2 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 35-41.
7. Мартынова Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1987 – 172 с.
8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
9. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации на 2017 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. [Электронный ресурс]. URL: <http://mednet.ru/images/stories/tb2017.pdf/> (Дата обращения 25.11.2019 г.).
10. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Романов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквила у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 22-26.
11. Фирсова В.А., Овсянкина Е.С., Яцкова Т.В., Григорьева З.П. Вопросы совершенствования противотуберкулезной помощи подросткам // Проблемы туберкулеза. – 1987. – № 7. – С. 8-10.
12. Codecasa L.R., Toumi M., DAusilio A. et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy // Journal of Market Access & Health Policy. – 2017. – Vol. 5: 1283105. doi: 10.1080/20016689.2017.1283105.
13. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z. et al. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2017. – Vol. 21. – P. 167-174.
14. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based Recommendations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 195. – N. 10. – P. 1300-1310. doi: 10.1164/rccm.201606-1227CI.
15. Tiberi S., Buchanan R., Caminero J.A. et al. The challenge of the new tuberculosis drugs // Presse Med. – 2017. – Vol. 2. – P. 41-51.
16. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany // Europ. Respir. J. – 2016. – Vol. 48 – Suppl. 60. – P. 182. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2681
17. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019).

Сведения об авторах

Зубова Елена Дмитриевна – ассистент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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 города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (926) 789-40-75

e-mail: guzal.talipowa@yandex.ru

Сенчихина Ольга Юрьевна – заведующая филиалом «Детское отделение» ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. +7 (910) 483-19-36

e-mail: cbt-vaodet@zdrav.mos.ru

Киселевич Ольга Константиновна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 166-81-95

e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Юсубова Анна Николаевна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (916) 227-76-65

e-mail: yusubova-anna@yandex.ru

Власова Елена Евгеньевна – врач-фтизиатр туберкулезного легочного педиатрического отделения № 1 филиала «Детское отделение» ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (926) 789-40-75

e-mail: dr.vlasova@yandex.ru