

На правах рукописи



**Мотов Игорь Юрьевич**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ  
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

3.1.21. Педиатрия

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена на кафедре детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО и кафедре фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

**Новик Геннадий Айзикович**, доктор медицинских наук, профессор  
**Лозовская Марина Эдуардовна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Вишнева Елена Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2, заместитель руководителя по науке

**Овсянкина Елена Сергеевна** – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая детско-подростковым отделом, главный научный сотрудник

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» марта 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39, к. 2) и на официальном сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
21.2.062.02  
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Мониторинг эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) в Российской Федерации показал, что после снижения заболеваемости детей 0-14 лет в 2013–2020 гг., в последующие годы (2021-2023 гг.) отмечается стабилизация показателя на уровне 6,7 – 6,6 на 100 тыс. (Аксёнова В.А. и соавт., 2024), что требует повышенного внимания ко всем аспектам детского туберкулеза, в том числе, к его лечению (Губкина М.Ф. и соавт., 2024; Лозовская М.Э. и соавт., 2018; World Health Organization Global tuberculosis report 2024; Zeng, Y. et al., 2025; Tojiboyev D. et al., 2025) Нежелательные побочные реакции (НПР), возникающие при приеме противотуберкулезных препаратов (ПТП) детьми, могут существенно затруднять проведение курса химиотерапии туберкулеза, снижать его эффективность (Климов Г.В. и соавт., 2018; Докторова Н. П. и соавт., 2014).

Аллергические побочные реакции при лечении ТБ у детей, по литературным данным, составляют 20-30% всех НПР (Зубова Е.Д. и соавт., 2021; Губкина М.Ф. и соавт., 2021; Morris S.K. et al., 2021), тогда как преобладают токсические и токсико-аллергические. Однако аллергические реакции усугубляют токсическое действие препаратов на органы и способствуют системным токсико-аллергическим реакциям (Борзакова С.Н. и соавт., 2018).

У детей описаны аллергические НПР, в основном, в виде эозинофилии и сыпи при приеме ПТП (Евсеева Н.И. и соавт., 2018; Ташпулатова Ф. К. и соавт., 2020; Овсянкина Е.С. и соавт., 2021; Siripassorn K. et al., 2018). Встречаются и тяжелые аллергические реакции, такие как DRESS-синдром, не купируемая высокая эозинофилия (Панова Л.В. и соавт., 2021).

Особенность противотуберкулезной терапии состоит в многокомпонентности схем, затрудняющей выявление лекарственного препарата – виновника в лекарственной аллергии (Пантелеев А.М. 2024). Методам определения аллергии на ПТП посвящены только единичные исследования (Дубровская Н.А., 1984; Авербах М.М. и соавт., 2019; Rodriguez-Perez R. et al., 2023). В основном, изучали реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) и ее новейшие модификации, которые осуществимы в научных лабораториях, но сложны при практическом применении (Авербах М.М. и соавт., 2024). Другой метод диагностики лекарственной аллергии – определение аллергенспецифических IgE-антител. Применение его ограничено определением только IgE-опосредованной аллергии, тогда как она может быть обусловлена и не IgE-опосредованным механизмом (Ansotegui I. et al., 2020).

Перспективным методом диагностики аллергии является тест активации базофилов (БАТ), который, по мнению многих авторов, дает возможность выявлять реакцию на любое лекарственное средство (Hoffmann H. J. et al., 2015; World Allergy Organization, 2020; Eguilus-Gracia I. et al., 2018; Song W. J. et al., 2013; Бычкова Н.В., 2021; Чибисова О. Н. и соавт., 2022).

В настоящее время данные о применении БАТ для определения сенсibilизации к противотуберкулезным препаратам в мировой литературе отсутствуют. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранной темы: «Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом».

#### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

Проблеме диагностики нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в целом, посвящено значительное количество исследований российских и зарубежных авторов, в большинстве они относятся к взрослым (Суханов Д.С. и соавт., 2012; Иванова Д.А. и соавт., 2025; Родина О. В. и соавт., 2025; Nabibech, S., 2013) значительно реже – к педиатрическим пациентам (Борзакова С.Н. и соавт., 2018; Климов и соавт., 2018; Abdusalomova M. et al., 2021; Laghari M. et al., 2020; Li Y. et al., 2017; Dixit A. et al., 2018; Morris S.K. et al., 2021). Эти работы рассматривают, в основном, токсическое действие противотуберкулезных препаратов, в первую очередь – гепатотоксичность. Исследования по диагностике аллергических нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у детей в научной литературе не представлены, у взрослых они единичны (Дубровская Н. А. 1984; Suzuki Y. et al., 2008; Knol E. F. et al., 1991; Авербах М.М. и соавт., 2019, 2024). Таким образом, в существующих данных на момент исследования имеется пробел, касающийся диагностики аллергических реакций на противотуберкулезные препараты у детей, что затрудняет проведение специфической терапии.

**Цель исследования:** Совершенствование методов диагностики лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить частоту и характер нежелательных побочных реакций у детей больных туберкулезом, получавших основной курс химиотерапии в период с 2018-2021 гг.
2. Установить характер и частоту аллергических и токсико-аллергических реакций на ПТП и выделить факторы, предрасполагающие к развитию аллергических реакций.
3. Методом теста активации базофилов выявить сенсibilизацию к противотуберкулезным препаратам, которые получали дети.
4. Провести клинико-иммунологические параллели между результатами теста активации базофилов и клинико-лабораторными проявлениями НПР.
5. Разработать практические рекомендации по прогнозированию НПР с использованием теста активации базофилов.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в когортном исследовании детей, получавших химиотерапию туберкулеза в Санкт-Петербурге в течение четырех лет, установлено, что реакции аллергического и токсико-аллергического характера встречаются у 37,0% детей, что чаще, чем токсические (24,7%).

Впервые внедрен тест активации базофилов для прогнозирования, диагностики и профилактики побочных реакций на химиопрепараты у детей больных туберкулезом. (Евразийский патент на изобретение № 049604 Дата выдачи патента: 10 апреля 2025 г. Заявка №: 202393266).

Впервые определена сенсibilизация к основным противотуберкулезным препаратам с помощью теста активации базофилов и установлено, что наиболее часто у детей имеется аллергия на этамбутол (23,4% положительных результатов БАТ) и рифампицин (23,9% положительных результатов БАТ).

Впервые установлено, что при наличии положительного теста БАТ хотя бы на 1 противотуберкулезный препарат из получаемой ребенком четырехкомпонентной комбинации риск нежелательных аллергических реакций достоверно повышается.

Впервые разработан способ прогнозирования аллергической реакции на противотуберкулезные препараты с использованием доступных клинико-иммунологических показателей во фтизиатрической практике.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты работы могут быть применены на всех этапах противотуберкулезной службы: диспансерной, санаторно-курортной и стационарной. Теоретическая значимость работы состоит в получении новых знаний, касающихся патогенеза нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты в процессе химиотерапии туберкулеза у детей, раскрыты особенности индивидуальной непереносимости. Значение для практики состоит в выработке тактики по прогнозированию, диагностике и профилактике побочных реакций на химиопрепараты, коррекции химиотерапии и повышению ее эффективности.

### **Методология и методы исследования**

Исследование имеет ретроспективно-проспективный дизайн. Ретроспективная часть основана на анализе архивных историй болезни 146 детей с целью определения частоты развития и клинической характеристики аллергических и токсико-аллергических НПР при приеме ПТП. Проспективная часть включала наблюдение за 50 детьми в процессе химиотерапии туберкулеза, фиксации у них НПР и выполнение теста активации базофилов. Используются общеклинические и специальный метод исследования: тест активации базофилов, основанный на определении CD-

203С на базофилах крови после стимуляции противотуберкулезными препаратами, методом проточной цитометрии. Статистическая обработка проводилась с использованием методов сравнительной статистики, бинарной логистической регрессии и кластерного анализа, пакет программ Statistica 10.0 и Excel 2019.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические проявления НПР при химиотерапии туберкулеза у детей указывают на значимую роль аллергического механизма в их развитии более чем в половине случаев.
2. Высокотехнологичный тест активации базофилов является малоинвазивным, безопасным для пациента, информативным методом в определении нежелательных побочных реакций за счет выявления скрытой сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам.
3. Тест активации базофилов позволяет эффективно прогнозировать нежелательные побочные реакции и выявлять препарат-виновник в их развитии.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Основные результаты исследования используются в лечебной работе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская инфекционная больница №3», включены в лекционные курсы кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебный процесс кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на 76-ой Международной научно-практической конференции студентов медицинских вузов и молодых ученых (Самарканд, 2022), VI Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2022); XXII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2022); Международном конгрессе «Фтизиатрия сегодня и завтра: комплексный подход и инновационные решения», посвященный 100-летию академика РАН М. И. Перельмана (Москва, 2024), XII Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Московская область, Новая Купавна, 2024), Конференции с международным участием в рамках образовательного проекта «Школа здоровья детей»: «Аллергология и иммунология в педиатрии», приуроченной ко Дню защиты детей (Москва, 2025).

Результаты диссертационного исследования отражены в 9 публикациях (включая 1 патент), в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук.

### **Личный вклад автора**

Автором диссертации проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы, определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен анализ медицинской документации. Самостоятельно проведено обследование больных, анализ данных лабораторного исследования, статистическая обработка данных. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором самостоятельно.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 112 страницах, включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 152 источников, из которых 65 отечественных авторов и 87 - зарубежных. Диссертация содержит 14 таблиц и 20 рисунков, 4 клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование является когортным ретроспективно-проспективным. База исследования СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ №3). В исследование включено 196 детей больных ТБ в возрасте от 0 до 14 лет: девочек – 106 (54,1%) мальчиков – 90 (45,9%). На все виды обследования, лечения и участие в исследовании было подписано добровольное информированное согласие родителей детей.

В ретроспективной части проанализированы медицинские карты стационарных больных туберкулезом детей, выявленных в Санкт-Петербурге в 2018–2021 годах и получивших основной курс лечения в интенсивной фазе (ИФ) в условиях фтизиатрического отделения ДИБ №3 (сделана сплошная выборка пациентов). В проспективной части проведено наблюдение больных,

получавших стационарное лечения в 2022-2023 гг. Включено 50 детей, прошедших основной курс лечения в интенсивной фазе (ИФ), которым помимо общепринятых методов выполнен тест активации базофилов (БАТ).

**Характеристика пациентов в ретроспективной части.** Среди 146 пациентов детей раннего возраста (от 0 до 3-х лет) было 23(15,8%), от 3-х до 7 лет – 63 (43,1%), от 8 до 14 лет – 60 (41,1%). Контакт с больным туберкулезом выявлен у 77 детей (52,7%), контакт с бактериовыделителями – у 51 (34,9%), очаги с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) – у 22 (15,1%). Клинические формы туберкулеза у детей: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 103 (70,5%), первичный туберкулезный комплекс – 35 (24,0%), инфильтративный – 5 (3,4%), очаговый – 2 (1,3%), диссеминированный ТБ – 1 (0,7%). Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса отмечался у 48 (32,9%). Бактериовыделение имело место у 2 детей, чувствительность МБТ сохранена.

**Характеристика пациентов в проспективной части.** Среди 50 больных детей от 0 до 3-х лет) было 8 ( 16%), от 3-х до 7 лет – 21 ( 42%), от 8 до 14 лет – 21 ( 42%). Туберкулезный контакт выявлен у 27 (54%) детей, контакт с МБТ (+) – у 17 (34%), в очагах с МЛУ МБТ – у 6 (12 %). ТВГЛУ не осложненный был у 17 (34,0%), ТВГЛУ осложненный – у 13 (26,0%), ПТК – 9 (18,0%), инфильтративный туберкулез – 2 (4,0%), очаговый – 3 (6,0%), диссеминированный ТБ – 4 (8,0%), туберкулезный плеврит – 2 (4,0%). Случаев с бактериовыделением не было.

#### **Характеристика общих клинических и фтизиатрических методов исследования**

Проводились сбор жалоб, анамнеза, анализ амбулаторной карты ребенка, физикальное обследование. Выполняли клинические и биохимические анализы крови и мочи, рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), фибробронхоскопию (ФБС), ультразвуковые исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек, электрокардиографию (ЭКГ). Проводились проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест), по показаниям – тесты *in vitro* (Т-SPOT.ТВ, ТВ-Feron, QuantiFERON-ТВ). Исследования на МБТ, включали люминесцентную микроскопию мазка мокроты (или бронхосмыслов), молекулярно-генетические методы (ПЦР в режиме реального времени), посевы на плотные и жидкие (Bactec MGIT 960) питательные среды. Для мониторинга возможных НПП 1 раз в месяц проводили клинические анализы крови и мочи, определение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубина, общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, осмотры офтальмолога, оториноларинголога, других специалистов согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2018, 2020, 2022 гг.).

### Характеристика специального метода исследования

Тест активации базофилов проводили с использованием набора реактивов Allergenicitykit (Beckman-Coulter) методом проточной цитометрии (Бычкова Н.В. и соавт., 2022) в соответствии с инструкцией к тест-системе.

Исследование выполнялось через 2 недели после начала приема препаратов. Из 50 детей 46 прошли тестирование на сенсибилизацию к 4 препаратам и 4 ребенка к 3 препаратам.

### Статистические методы

Статистическая обработка выполнена с использованием компьютерных программ MS Excel 2019, Statistica 10. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Различия между относительными величинами определялись с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Определяли отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (95% ДИ). Прогнозирование аллергических реакций осуществляли с помощью логистической регрессии. Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения НПР, был использован иерархический кластерный анализ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ, заключение №06/04 от 02.12.2021 г.

### Результаты и обсуждение

При выполнении **ретроспективной части** исследования 146 пациентов, были разделены на 4 группы: I группа 32 (21,9%) ребенка имели НПР аллергического характера; II группа 22 (15,1%) ребенка с НПР токсико-аллергического характера и III группа 36 (24,7%) пациентов с токсическими НПР. Отсутствовали НПР у 56 детей (38,3 %) – IV группа.

**Клиническая характеристика НПР**, развившихся у детей была следующей.

В I группе (аллергические реакции) у 32 детей зафиксировано 37 НПР. Преобладала изолированная эозинофилия – 26 человек (81,2%). Эозинофилия легкой степени отмечалась у 18 детей (69,2%), умеренная – у 6 (23,1%), тяжелая – у 2-х (7,7%). Эозинофилия в сочетании с другими проявлениями аллергии (кожными и респираторными) – у 4 (12,5%) детей, в том числе тяжелая – у 1 ребенка. В целом тяжелая эозинофилия (20% и более эозинофилов в клиническом анализе крови) отмечалась у 3-х детей. Кожные аллергические реакции, не сопровождающиеся эозинофилией, были у 2-х человек.

Во II группе (токсико-аллергические реакции) у 22 детей отмечено 64 НПР. Эозинофилия (21 чел.) сочетались с симптомами токсического лекарственного воздействия на печень, почки и другие органы. Среди них повышение АЛТ и АСТ отмечалось у 13 (59,0 %), повышение мочевой кислоты у 4 (18,3%) детей, сочетание гиперферментемии и гиперурикемии у 5 (22,7%). Помимо указанных лабораторных сдвигов у детей II группы отмечались кожные проявления

(крапивница, дерматит, кожный зуд) – 4 ребенка, диспепсические явления – 5, проявления со стороны ЦНС – 4, мочевого синдром – в 1 случае. У двух детей наблюдался гриппоподобный синдром.

Таблица 1 – Частота предикторов аллергических и токсико-аллергических реакций в группах детей

Предикторы	I группа (аллергические НПР), число детей n=32	II группа (токсико- аллергические НПР), число детей n=22	IV (без НПР) число детей n=56	Достоверность различий
Возраст до 3 лет	3 (9,4%)	2 (9,1%)	14 (25,0%)	$P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,1$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,4$ )
Отягощенный аллергологический анамнез	13 (40,6%)	7 (31,8%)	11 (19,6%)	$P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,3$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=2,9$ )
Распространенный, осложненный ТБ	10 (31,2%)	6 (27,3%)	19 (33,9%)	$P_{I, II, IV} > 0,05$
Первичный туберкулезный комплекс	13 (40,6)	7 (31,9%)	10 (17,8%)	$P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=8,9$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=2,1$ )
IV режим химиотерапии	2 (6,0%)	5 (22,7%)	10 (17,8%)	$P_{I, II} < 0,05$ ( $\chi^2=9,7$ ) $P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=4,0$ )
Амикацин в схеме	4 (12,5%)	5 (22,7%)	5 (8,9%)	$P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=6,0$ )
Гиперергическая проба Манту	7 (21,9%)	2 (9,1%)	6 (10,7%)	$P_{I, II} < 0,05$ ( $\chi^2=5,1$ ) $P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=3,7$ )
Гиперергическая проба с АТР	10 (31,2%)	8 (36,3%)	11 (19,6%)	$P_{I, IV} > 0,05$ ( $\chi^2=2,6$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=5,0$ )

В III группе детей (токсические реакции) у 36 пациентов наблюдалось 70 НПР. Повышение печеночных ферментов было основным проявлением НПР 36 (51,4%) из 70 НПР. Повышение мочевого синдрома составило 17 (24,2%). Более редкими НПР были диспепсия, нейротоксические реакции, гнездная алопеция, нарушение цветовосприятия. Наибольшее число

НПР в расчете на 1 ребенка (2,9 реакции) отмечалось у пациентов из II группы (с токсико-аллергическими реакциями). Определена частота встречаемости возможных предикторов аллергических и токсико-аллергических реакций в группах детей (табл. 1).

Для предикторов (табл.1), показавших достоверные различия в группах по критерию  $\chi^2$ , были рассчитаны отношения шансов (ОШ) развития НПР аллергического и токсико-аллергического характера и их 95% доверительные интервалы. Контролем служила группа без НПР. Из выделенных нами факторов риска только 2 позволяют достоверно говорить о более высоком шансе развития аллергических НПР: отягощенный аллергологический анамнез повышает шанс в 2,8 раза, а ПТК как форма заболевания – в 3,1 раза.

**В проспективной части** исследования определены результаты применения **теста активации базофилов (БАТ)** для диагностики и прогнозирования НПР.

Назначение РХТ проводилось согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2018, 2020, 2022 гг.). Подавляющее большинство детей – 35 (70,0%) получали стандартный режим лекарственно чувствительного ТБ (I/III) РХТ, куда входили основные противотуберкулезные препараты 1-го ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пипразинамид), еще 10 детей (20%), получали также режим ЛЧ-ТБ (I/III), но с заменой этамбутола на амикацин (7) или без этамбутола из-за возрастных ограничений. В единичных случаях назначался II РХТ (при устойчивости МБТ источника к изониазиду) – 2 ребенка и IV РХТ (при МЛУ МБТ источника) – 3 ребенка, в эти режимы включали резервные противотуберкулезные препараты. Дети (50 чел.) были разделены на 3 группы.

I гр. – 18 (36,0%) – дети с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями,

II гр. – 14 (28,0%) – дети с токсическими реакциями,

III гр. – 18 (36,0%) – дети без нежелательных побочных реакций.

Детям выполнено 196 исследований методом БАТ, в основном на препараты 1-го ряда – 178 (90,8%), в единичных случаях на препараты 2 ряда – 18 (9,2%) (для детей получающих II и IV РХТ). Получены положительные результаты БАТ в 38 тестах из 196 (19,4%). Среди препаратов 1-го ряда наиболее часто отмечались положительные результаты БАТ на рифампицин – 23,9% и этамбутол – 23,4%, наиболее редко – на изониазид 9,3% (табл. 2). Отрицательные результаты БАТ на все принимаемые препараты были у 20 из 50 пациентов (40,0%). Детей, у которых зарегистрирован положительный результат БАТ было 30 (60,0%), в том числе к 1 препарату – 22 (44,0%), к 2 препаратам – у 8 (16,0%).

Таблица 2 – Результаты тестирования сенсibilизации к противотуберкулезным препаратам методом теста активации базофилов

Препараты	Количество тестирований	Число положительных результатов	Доля положительных результатов
Изониазид	43	4	9,3%
Рифампицин	46	11	23,9%
Пиразинамид	48	10	20,8%
Этамбутол	41	10	23,4%
Амикацин	7	2	28,6%
Левифлоксацин	4	1	25,0%
Циклосерин	2	0	0
Парааминосалициловая кислота	2	0	0
Линезолид	2	0	0
Протионамид	1	0	0
<b>Всего</b>	<b>196</b>	<b>38</b>	<b>19,4%</b>

Отрицательные результаты теста БАТ достоверно чаще встречались в III группе детей (без НПР) – у 15 (83,3%,  $P < 0,05$ ), чем в I гр. – у 1 (5,6%) и II гр. – у 4 (28,6%) пациентов. В I группе доля детей с положительным результатом БАТ (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе (с токсическими НПР) – 71,1% ( $P = 0,07$ ;  $\chi^2 = 3,3$ ) и значительно выше, чем в III группе (без НПР) – 16,7% ( $P < 0,05$ ;  $\chi^2 = 54,9$ ) (рис.1).

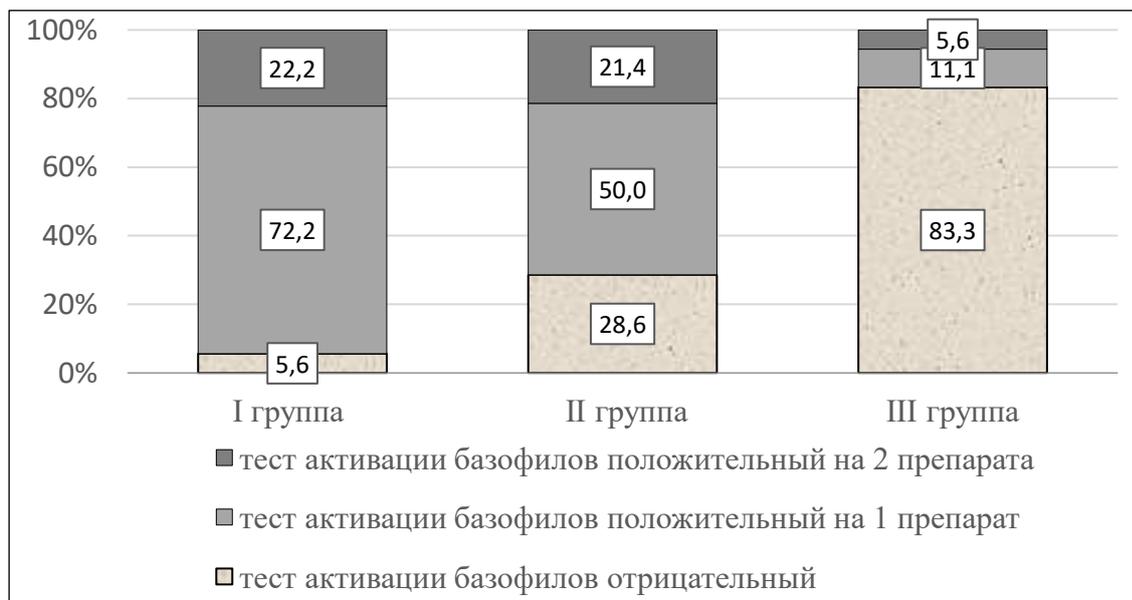


Рисунок 1 – Доля детей с положительными и отрицательными результатами теста активации базофилов в трех группах пациентов

Установлено, что среди детей I группы, из препаратов 1-го ряда наиболее часто положительный результат БАТ отмечался на этамбутол – 42,9%; на втором месте был рифампицин – 35,3%, затем изониазид – 21,4%, и реже других отмечалась сенсibilизация к пиразинамиду – 11,8%.

С целью изучения прогностического значения БАТ для развития НПР аллергического и токсико-аллергического типа было рассчитано отношение шансов (ОШ) их развития в I и III группах (табл. 3). Установлено, что при положительном тесте БАТ у ребенка шанс возникновения клинико-лабораторных проявлений аллергических и токсико-аллергических реакций достоверно выше, чем при отрицательных (результат достоверен).

Таблица 3 – Отношение шансов развития аллергических и токсико-аллергических реакций в зависимости от результатов теста активации базофилов

Группа пациентов	Результаты теста активации базофилов (число детей)		Всего	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
	положительный	отрицательный		
I группа (аллергические и токсико-аллергические реакции)	17	1	18	
III группа (нежелательные побочные реакции отсутствуют)	3	15	18	85,0 (7,9 – 906,8)*

(\* ) – Достоверное отношение шансов

Для изучения прогностического значения БАТ в отношении основных лабораторных симптомов (печеночная гиперферментемия, эозинофилия и гиперурикемия) было отобрано 35 детей, которые получали идентичный I/III РХТ из 4-х препаратов первого ряда.

Было установлено, что положительный результат БАТ на рифампицин достоверно повышает шанс развития гиперферментемии в 7 раз (ОШ=7,125; доверительный интервал 1,18-43,15). По остальным препаратам достоверного прогностического значения не получено (табл. 4).

Исследовано прогностическое значение положительного результата БАТ для развития эозинофилии в клиническом анализе крови (табл. 5). Прогностически значимым оказался положительный тест БАТ на рифампицин: вероятность эозинофилии увеличивается в 5 раз (ОШ=4,958; доверительный интервал 1,009-24,371) и на этамбутол – в 12,7 раза (ОШ=12,667; доверительный интервал 1,321-121,5).

Таблица 4 – Прогностическое значение БАТ на отдельные препараты для печеночной гиперферментемии

Положительный БАТ на препараты	Повышение АЛТ, АСТ (число детей)	Нормальный уровень АЛТ, АСТ (число детей)	Отношение шансов	Доверительный интервал
	n=14	n=21		
Рифампицин (R)	6 (42,9%)	2 (9,5%)	7,125	1,18-43,15*
Изониазид (H)	2(14,3%)	1(4,8%)	5,455	0,505-58,92
Пиразинамид (Z)	4 (28,6%)	4 (19,0%)	1,700	0,346-8,344
Этамбутол (E)	3 (21,4%)	4 (19,0%)	1,159	0,216-6,208

(\*) – Достоверное отношение шансов

Таблица 5 – Прогностическое значение БАТ на отдельные препараты для эозинофилии

Положительный БАТ на препараты	Эозинофилия (число детей)	Нормальный процент эозинофилов (число детей)	Отношение шансов	Доверительный интервал
	n=15	n=20		
Рифампицин (R)	7 (46,7%)	3 (15,0%)	4,958	1,009-24,371*
Изониазид (H)	3 (20,0%)	1 (5,0%)	4,750	0,441-51,109
Пиразинамид (Z)	2 (13,3%)	5 (25,0%)	0,462	0,076-2,793
Этамбутол (E)	5 (33,3%)	1 (5,0%)	12,667	1,321-121,5*

(\*) – Достоверное отношение шансов

В отношении гиперурикемии достоверных прогностических результатов ни по одному препарату не получено.

Расчет чувствительности и специфичности теста при прогнозировании аллергических проявлений показал следующее. В I группе детей (18 чел.) с клиническими проявлениями аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты тест активации базофилов положителен у 17/18 детей, или 94,4% – чувствительность теста. В III группе детей (18 чел.) без клинических проявлений аллергических реакций на противотуберкулезные препараты тест активации базофилов отрицательный у 15/18 детей, или 83,3% – специфичность.

Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный

анализ. Расстояние между факторами представлены на рис. 3. Для решения задачи кластеризации были рассмотрены основные клинические, анамнестические и лабораторные параметры, характеризующие состояние пациентов с НПР и без них (БАТ, аллергические реакции в анамнезе, сопутствующая патология не аллергическая, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ), сыпь, распространённость туберкулезного процесса, эозинофилия в клиническом анализе крови, гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ, гиперергическая проба с АТР, возраст, уровень АЛТ, АСТ, мочевой кислоты в сыворотке крови). В результате анализа были выявлены наиболее важные факторы, участвующие в выделении кластеров: БАТ, гиперферментемия, эозинофилия, мочевая кислота, аллергические реакции в анамнезе (табл. 6).

В результате кластерного анализа можно выделить 3 кластера (рис.2):

**1-й кластер** – без побочных реакций;

**2-й кластер** – токсические реакции;

**3-й кластер** – аллергические и токсико-аллергические реакции.

Таблица 6 – Основные клинико-лабораторные показатели НПР в 3 кластерах

Показатель	Кластер			Уровень достоверности $p < 0,05$
	1. Без побочных реакций	2. Токсические реакции	3. Аллергические и токсико-аллергические	
БАТ +	13 %	44 %	90,6 %	$p_{1-3}; p_{2-3}$
Аллергические реакции в анамнезе	12 %	34,8 %	40,6%	$p_{1-3}$
*Эозинофилы (% в лейкоцитарной формуле)	2 (2-4)	2 (1-4)	8 (5,5-9,5)	$p_{1-3}; p_{2-3}$
*Мочевая кислота (мкмоль/л) в сыворотке	246 (184-290)	300 (247-366)	260,5 (235,5-310)	$p_{1-2}$
*Уровень АЛТ/АСТ (ед/л) в сыворотке	21 (16-28)	37 (28-90)	31 (24-95,5)	$p_{1-3}; p_{1-2}$
(*) Примечание: В таблице представлены типичные значения ( $Me(Q1-Q3)$ ) основных показателей в 3 кластерах. Me – медиана, Q1 – 1 квартиль, Q3 – 3 квартиль, Q1-Q3 – межквартильный интервал.				

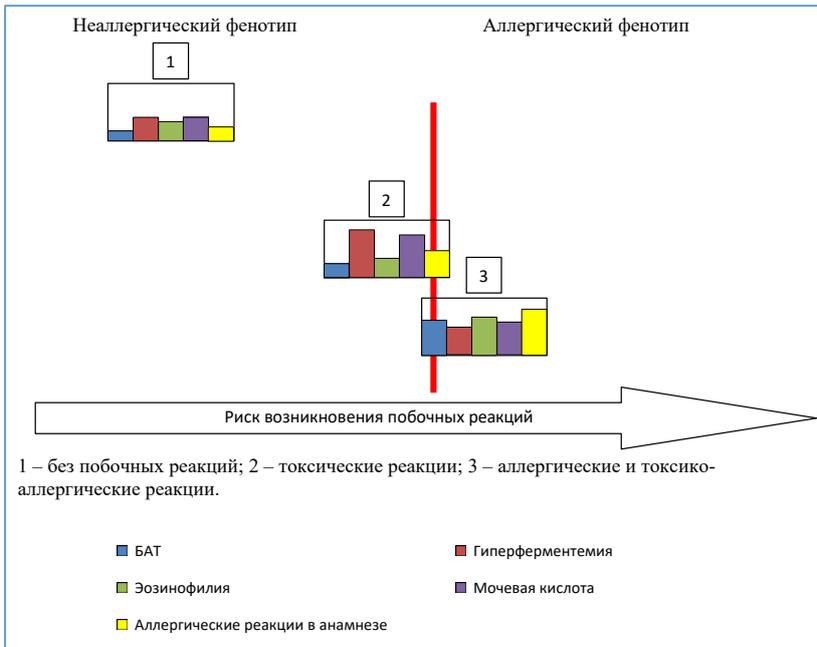


Рисунок 2 – Фенотипы развития НПП (результаты кластерного анализа)

Дендрограмма для 14 переменных  
Метод одиночной связи  
Евклидово расстояние

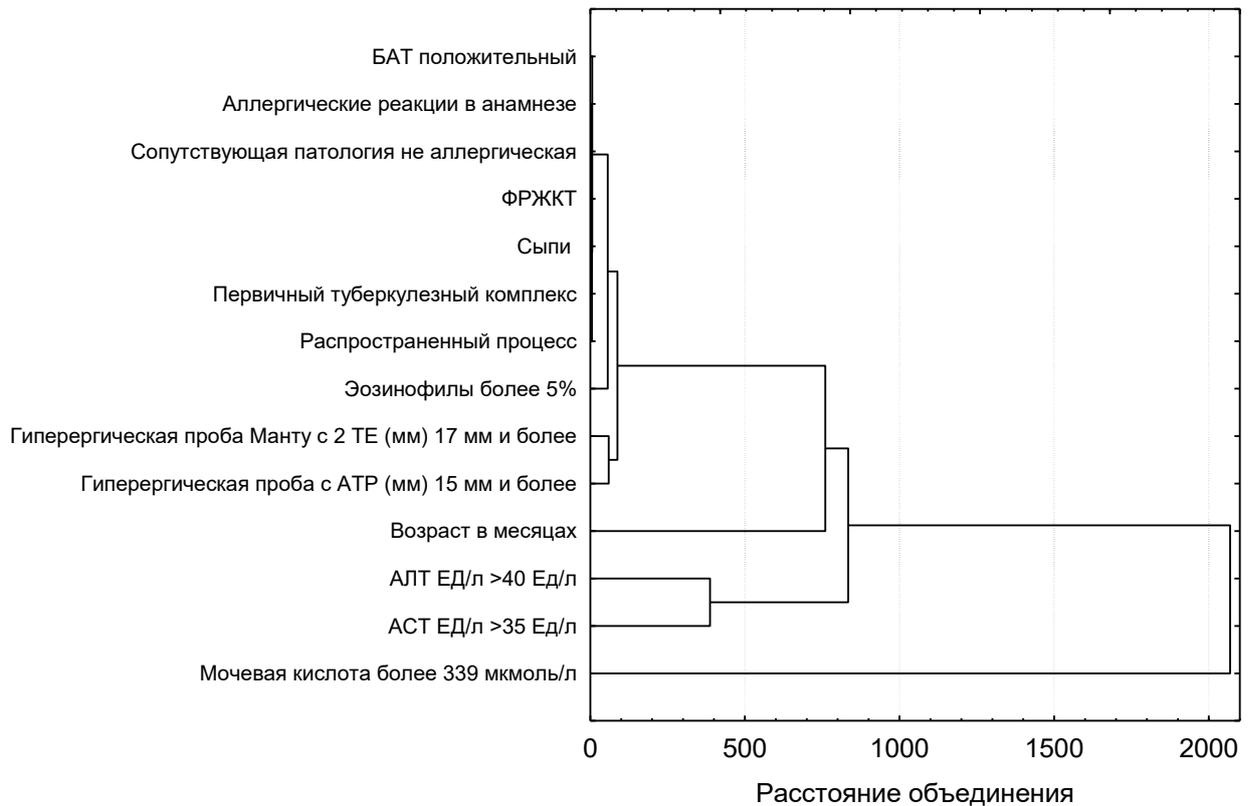


Рисунок 3 – Дендрограмма для 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций

**1-й кластер** – характеризуется нормальными клинико-лабораторными показателями и единичным положительным БАТ.

**2-й кластер** – характеризуется значительным повышением печеночных трансаминаз и мочевой кислоты в отличие от других кластеров.

**3-й кластер** – характеризуется тем, что у пациентов чаще встречаются аллергические реакции в анамнезе, значительно повышены эозинофилы и положительный БАТ, у ряда из них в сочетании с гиперферментемией и гиперурикемией.

Построение модели прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций осуществляли с помощью логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора использовали анализ ROC-кривых (рис.4). Рассматривались предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций: наличие ПТК, возраст, аллергические реакции в анамнезе, сопутствующая не аллергическая патология, распространённость туберкулезного процесса, БАТ. Достоверно значимыми предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций оказались положительный БАТ и аллергические реакции в анамнезе. Коэффициенты логистической регрессии модели представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций

Коэффициенты логистической регрессии	Значение	Отношение шансов
Свободный член**	-19,64**	2,95E-09
БАТ**	20,89**	1,86E09
Аллергические реакции в анамнезе*	18,25*	8,46E07
Примечание: ** p-value <0.01, * p-value <0.05		

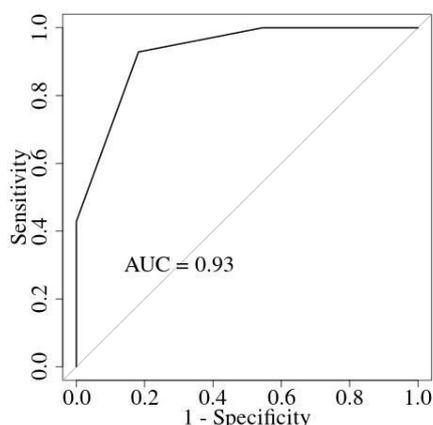


Рисунок 4 – ROC кривая

Площадь под кривой составила 0,93 (0,88-1). Точку разделения (cut-off=0,48) определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Разработанное уравнение логистической регрессии, позволяющее предсказывать наличие нежелательных побочных аллергических и токсико-аллергических реакций (при  $p$  (точка разделения)  $> 0,48$ ):

$$p = \frac{e^{(-19,64+20,89 \cdot \text{БАТ}+18,25 \cdot \text{АР})}}{1+e^{(-19,64+20,89 \cdot \text{БАТ}+18,25 \cdot \text{АР})}}$$

где:  $P$  – вероятность наступления аллергических и токсико-аллергических реакций (от 0 до 1),  $e$  – число Эйлера; БАТ – тест активации базофилов, АР – аллергические реакции в анамнезе. Результаты проверки полученной модели прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций на группе контроля, показали ее чувствительность 100%, специфичность 85,7%, правильность 90,9%.

Таким образом, высоко технологичный тест активации базофилов является малоинвазивным, безопасным для пациента, информативным методом в определении нежелательных побочных реакций за счет выявления скрытой сенсибилизации организма к противотуберкулезным препаратам. Наличие положительных результатов БАТ на 1 или 2 ПТП достоверно повышает риск НПР, особенно аллергических и токсико-аллергических.

## ВЫВОДЫ

1. Когортное ретроспективное исследование, включавшее 146 детей, проходивших интенсивную фазу химиотерапии туберкулеза, установило, что нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты аллергического характера встречались у 21,9%, токсико-аллергического – у 15,1%.
2. Среди клинических проявлений НПР аллергического типа преобладает изолированная эозинофилия (81,2%), в остальных случаях – эозинофилия с кожными и респираторными проявлениями аллергии. Реакции токсико-аллергического типа проявляются явлениями эозинофилии с кожными высыпаниями или без них, сопровождающимися клинико-лабораторными отклонениями со стороны печени и других органов и систем.
3. Отягощенный аллергологический анамнез увеличивает шанс развития аллергических НПР в 2,8 раза.
4. Тест активации базофилов позволяет определять индивидуальную сенсибилизацию к противотуберкулезным препаратам, включенным в схему лечения ребенка. При клинико-лабораторных проявлениях аллергических и токсико-аллергических реакций наиболее часто отмечается сенсибилизация к рифампицину (35,3%) и этамбутолу (42,9%).

5. Доказано, что при положительном тесте активации базофилов ребенка на 1 или 2 противотуберкулезных препарата, входящих в схему его лечения, шанс возникновения нежелательных аллергических и токсико-аллергических реакций достоверно повышается. Показано прогностическое значение положительного БАТ на рифампицин в развитии эозинофилии и гиперферментемии, и положительного теста БАТ на этамбутол в развитии эозинофилии.

6. Тест активации базофилов обладает высокой чувствительностью (94,4%) и специфичностью (не менее 83,3%), при прогнозировании лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты.

7. Использование кластерного анализа позволяет выявить наиболее характерные признаки детей, больных туберкулезом, с высоким риском лекарственной аллергии. У этих детей часто выявляются аллергические реакции в анамнезе, повышенный уровень эозинофилов, положительный тест активации базофилов на противотуберкулезные препараты, что в сочетании с повышением трансаминаз свидетельствует о токсико-аллергическом поражении.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Тест активации базофилов (БАТ) позволяет выявить сенсibilизацию к конкретным противотуберкулезным препаратам в случае появления симптомов лекарственной аллергии и предотвратить развитие более тяжелых нежелательных побочных реакций у детей больных туберкулезом.

2. Тест активации базофилов может применяться на всех этапах оказания противотуберкулезной помощи (амбулаторной, санаторной, стационарной), но особенно на стационарном этапе, когда используются многокомпонентные режимы химиотерапии.

3. Наличие положительного результата БАТ с противотуберкулезным препаратом предполагает необходимость его отмены или замены на другой при условии наличия у пациента клинических и лабораторных признаков аллергических и токсико-аллергических НПР, так как тест позволяет считать данный препарат виновником наступивших НПР.

4. Рекомендуется при появлении у ребенка симптомов непереносимости режима химиотерапии туберкулеза проведение теста активации базофилов с противотуберкулезными препаратами для выявления лекарственной аллергии.

5. Разработанное уравнение логистической регрессии, позволяет предсказать наличие лекарственной аллергии на противотуберкулезный препарат у больных туберкулезом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Перспективным направлением является увеличение спектра противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, включаемых в разработку, в том числе, исследование многокомпонентных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ), а также включение режимов из двух компонентов, предназначенных для превентивного лечения туберкулеза на стадии туберкулезной инфекции (латентной туберкулезной инфекции) с целью улучшения переносимости детьми этих режимов химиотерапии и предупреждения серьезных и тяжелых нежелательных побочных реакций.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданиях ВАК Министерства науки и образования РФ**

1. Лозовская, М. Э. Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза [Текст] / М. Э. Лозовская, И. Ю. Мотов, Г. А. Новик // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – №. 5. – С. 69-76.
2. Аллергические нежелательные явления у детей на фоне химиотерапии туберкулеза [Текст] / М. Э. Лозовская, И. Ю. Мотов, Г. А. Новик, Ю. А. Яровая // Медицинский Альянс. – 2023. – Т. 11. – №. 4.– С. 43-54.
3. Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты у детей: возможности диагностики [Текст] / И. Ю. Мотов, М. Э. Лозовская, Г. А. Новик, Н. В. Бычкова // Детская медицина Северо-Запада. – 2024. – Т. 12. – №. 4. – С. 168-181.

### **Работы, опубликованные в других изданиях:**

1. Мотов, И. Ю. Нежелательные явления при противотуберкулезной химиотерапии туберкулеза у детей [Текст] / И. Ю. Мотов, М. Э. Лозовская // FORCIPE. – 2022. – Т. 5. – №. S2. – С. 344-345.
2. Мотов, И.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при проведении лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей [Текст] / И. Ю. Мотов // Вестник ЦНИИТ. –2022. – №1. – С. 121-123. DOI: 10.57014/2587-6678-2022-5-121-123
3. Мотов, И.Ю. Аллергический компонент нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей [Текст] / И. Ю. Мотов // Вестник ЦНИИТ. –2023. – №1. – С. 244-246. DOI: 10.57014/2587-6678-2023-5-244-246
4. Мотов, И.Ю. Анализ нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у детей больных туберкулезом [Текст] / И. Ю. Мотов // Проблемы биологии и медицины.

Сборник материалов 76-й международной научно-практической конференции "достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» Самарканд, - 2022 - С. 620.

5. Лозовская, М.Э. Анализ нежелательных побочных реакций с аллергическим компонентом при химиотерапии туберкулеза у детей [Текст] / М.Э. Лозовская, И.Ю. Мотов, Ю.А. Яровая // Журнал Инфектологии. «XI Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященный 80-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» / Материалы Конгресса. – Санкт-Петербург, -2025 – С. 57.

### – Патент на изобретение – 1.

Евразийский патент на изобретение № 049604 «Способ диагностики аллергии на противотуберкулезные препараты у детей». Авторы: Мотов Игорь Юрьевич, Лозовская Марина Эдуардовна, Новик Геннадий Айзикович, Бычкова Наталия Владимировна. Дата выдачи патента: 10 апреля 2025 г.

Заявка №: 202393266. Дата подачи заявки: 07 ноября 2023 г.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АР – аллергические реакции

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный (диаскинтест)

БАТ – тест активации базофилов

ИФ – интенсивной фазе

КТ ОГК – компьютерная томограмма органов грудной клетки

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость туберкулеза.

НПР – нежелательные побочные реакции

ОШ – отношения шансов

ПТК – первичный туберкулезный комплекс

ПТП – противотуберкулезные препараты

РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов

РХТ – режим химиотерапии

ТБ – туберкулез

ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФРЖКТ – функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

IgE – иммуноглобулин E