

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**МОТОВ**

**Игорь Юрьевич**

Клинико-иммунологические особенности диагностики лекарственной аллергии у  
детей больных туберкулезом

3.1.21. Педиатрия

3.1.26. Фтизиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., профессор,

Лозовская Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор

Санкт-Петербург– 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава I. Обзор литературы. Проблема аллергических нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза у детей</b> .....	13
1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей с характеристикой переносимости ими противотуберкулезной химиотерапии на современном этапе.....	13
1.2 Частота, характер нежелательных побочных реакций у детей.....	14
1.3 Нежелательные побочные аллергические реакции на ПТП, частота патогенез, клинические проявления.....	19
1.4 Исследования по иммунологическим основам непереносимости противотуберкулезных препаратов.....	23
1.5 Тест активации базофилов в диагностике НПР.....	28
<b>Глава II. Материалы и методы исследования</b> .....	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Характеристика пациентов.....	37
2.2.1 Характеристика пациентов ретроспективной части.....	37
2.2.2 Характеристика пациентов проспективной части .....	39
2.3 Характеристика общих клинических и фтизиатрических методов исследования .....	41
2.4 Характеристика специального метода исследования.....	42
2.5 Оценка видов НПР, встречающиеся у детей, и формирование групп наблюдения.....	44
2.6 Статистические методы .....	45
<b>Глава III. Характеристика нежелательных побочных реакций</b> .....	47
3.1 Спектр нежелательных побочных реакций, наблюдавшихся при химиотерапии туберкулеза у детей.....	47
3.2 Клинические проявления нежелательных побочных реакций.....	48

3.3 Факторы, способные влиять на развитие явлений непереносимости аллергического и токсико-аллергического характера .....	51
<b>Глава IV. Результаты использования теста активации базофилов для диагностики лекарственной аллергии у детей больных туберкулезом.....</b>	<b>62</b>
<b>Глава V. Прогнозирование аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты на основе теста активации базофилов .....</b>	<b>71</b>
<b>Глава VI. Обсуждение результатов.....</b>	<b>84</b>
6.1 Обсуждение результатов ретроспективной части исследования.....	84
6.2 Обсуждение результатов проспективной части исследования.....	85
<b>Выводы.....</b>	<b>91</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>93</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>94</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>96</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Мониторинг эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации показал, что после снижения заболеваемости детей 0-14 лет в 2013–2020 гг., в последующие годы (2021–2023 гг.) отмечается стагнация показателя на уровне 6,7 на 100 тыс. [63], что требует повышенного внимания ко всем аспектам детского туберкулеза, в том числе, к его лечению [28, 108, 124, 149]. Нежелательные побочные реакции (НПР), возникающие при приеме противотуберкулезных препаратов (ПТП) детьми, могут существенно затруднить проведение курса химиотерапии туберкулеза, снизить его эффективность [27]. У детей описаны аллергические нежелательные побочные реакции, в основном, в виде эозинофилии и сыпи при приеме ПТП [47]. Вместе с тем, встречаются и тяжелые аллергические реакции, такие как развитие DRESS-синдрома [65].

При развитии лекарственной аллергии усугубляется токсическое действие противотуберкулезных препаратов на органы и системы и возникают так называемые токсико-аллергические нежелательные побочные реакции, в том числе с биохимическими сдвигами вследствие нарушения функции печени и других органов [9].

Лекарственная аллергия на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулеза у детей, по литературным данным, составляют 20-30% от всех нежелательных побочных реакций [38, 44, 94], остальные 70-80% реакций приходится на токсические и токсико-аллергические. Именно аллергические и токсико-аллергические часто лежат в основе индивидуальной непереносимости лечения и требуют отмены или замены препаратов [22].

Особенность противотуберкулезной терапии состоит в многокомпонентности схем, что затрудняет выявление лекарственного препарата – виновника в лекарственной аллергии [43]. Общие принципы диагностики лекарственной аллергии основаны на тестах *in vivo* и *in vitro* [6]. Тесты *in vivo*: аппликационный тест (patch-test), провокационный тест практически не

применяются у детей по причине возможных тяжелых осложнений [116, 122]. Преимущества тестов *in vitro* заключаются в их безопасности и возможности одновременного тестирования нескольких препаратов [142, 151].

Однако в отношении ПТП имеются только единичные исследования, которые не нашли дальнейшего широкого применения во фтизиатрической практике [1, 18, 142]. В основном изучали реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) и ее новейшие модификации, которые осуществимы в крупных иммунологических научных лабораториях, но сложны при практическом применении для определения непереносимости ПТП [36].

Другой метод диагностики лекарственной аллергии – определение аллергенспецифических IgE-антител. Однако, наборы для определения специфических IgE имеются лишь для ограниченного количества лекарственных средств [98]. Кроме того, при помощи этого метода определяют только IgE-опосредованную аллергию, тогда как она может быть обусловлена и не IgE-опосредованным механизмом [103].

Перспективным и востребованным методом диагностики аллергии является тест активации базофилов (БАТ), который, по мнению многих авторов, дает возможность выявлять реакцию на любое лекарственное средство [11, 62, 103, 121, 136, 140]. При диагностике у пациентов лекарственной аллергии на некоторые антибиотики чувствительность БАТ варьирует до 67%, а специфичность до 100% [104, 138, 142]. Однако, о применении БАТ для определения сенсибилизации к противотуберкулезным препаратам данные в мировой литературе отсутствуют.

### **Степень разработанности темы**

Проблеме диагностики нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, посвящены исследования ряда российских и зарубежных авторов, в подавляющем большинстве они относятся к взрослым пациентам [9, 53, 61]. Литературы по профилактике и диагностике аллергических побочных реакций на противотуберкулезные препараты у детей нет. Таким

образом, в существующих на данный момент исследованиях 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 клиничко-иммунологические параллели между результатами теста активации базофилов и клиничко-лабораторными проявлениями НПР.
5. Разработать практические рекомендации по прогнозированию НПР с использованием теста активации базофилов.

### **Научная новизна**

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 работы**

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-203C 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» - онлайн выступление (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), Конференция с международным участием в рамках образовательного проекта «Школа здоровья детей»: «Аллергология и иммунология в педиатрии», приуроченная 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.

### **Список научных трудов, опубликованных по теме исследования**

По теме диссертации опубликовано 9 работ (включая 1 патент), в том числе:

– научные статьи в изданиях, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России – 3 публикации:

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.

– публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 5:

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 науч.-прак. конф. "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.

**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.

### **Соответствие паспортам научных специальностей**

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности:

#### **3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), по направлениям исследования:**

п. 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

#### **3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), направления исследований:**

п. 7. Фармакологические вещества и лекарственные формы для лечения и профилактики социально значимых заболеваний. Новые биоматериалы и нанотехнологии в лечении социально значимых заболеваний

п. 8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.  
ПРОБЛЕМА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ  
ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

**1.1 Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей с характеристикой переносимости ими противотуберкулезной химиотерапии на современном этапе**

По данным ВОЗ (2024), в 2023 году в мире заболело туберкулезом (ТБ) 10,8 млн человек, 12% из которых дети [149]. В Российской Федерации (РФ) после снижения заболеваемости туберкулезом в 2013–2020 гг. для детей 0–14 лет и с 2010 по 2021 гг. для детей 15–17 лет, в 2021 и 2022 гг. отмечается стагнация показателя заболеваемости детей 0–14 лет на уровне 6,7 на 100000, и детей 15–17 лет на уровне 12,2 и 12,8 на 100000 [63]. В 2023 г. заболеваемость детей 0-14 лет сохранилась на уровне 6,7, а детей 15-17 лет – 12,7 на 100000 [48]. Наиболее высокая заболеваемость отмечается у детей из бытовых контактов с больным туберкулезом (194,9 на 100000). Доля детей 0–14 и 15–17 лет больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий стабилизировалась и составила 44,0% и 49,5%, соответственно [63]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости повышенного внимания ко всем аспектам детского туберкулеза, в том числе, к его лечению [14, 28]. Непереносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) – одна из основных причин неэффективного лечения туберкулеза, как у взрослых, так и у детей [9, 35, 46, 58, 61, 67]. Переносимость ПТП детьми представляет собой отдельную проблему, отличную от таковой у взрослых, в связи с анатомо-физиологическими особенностями, своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства, возрастными ограничениями, меньшим числом клинических исследований, назначением препаратов «off-label» («не по прямому назначению») из-за отсутствия адекватных инструкций по применению их в детском возрасте [31].

## 1.2 Частота, характер нежелательных побочных реакций у детей

Нежелательные побочные реакции являются одним из ключевых факторов, влияющих на прогноз лечения туберкулеза у детей. В.А. Фирсова и соавт. (1984) выяснили, что у детей с нежелательными побочными реакциями эффективность терапии ниже в 2,5-4,2 раза, чем у детей без них [46].

По механизму возникновения нежелательные побочные реакции (НПР) на ПТП, разделяют на токсические, аллергические, токсико-аллергические [1, 7, 59], эта классификация является наиболее простой и удобной для клиники [35].

Токсические НПР имеют органоспецифичность и зависят от дозы, структуры и метаболизма, свойственных каждому противотуберкулезному препарату. Например, изониазид, циклосерин, протионамид оказывают токсическое действие на нервную систему; аминогликозиды ототоксичны и нефротоксичны, многие ПТП обладают гепатотоксическим действием и т.д. [35].

Аллергические НПР представляют собой реакцию гиперчувствительности и могут возникнуть при введении любого противотуберкулезного препарата вне зависимости от его дозы. С практической точки зрения важно то, что при комбинированной химиотерапии определить препарат, вызвавший аллергическую реакцию, сложно и зачастую приходится отменять все препараты.

Токсико-аллергические НПР возникают при развитии в организме аллергических реакций на противотуберкулезные препараты в сочетании с их токсическим действием. Наиболее типичными клиническими вариантами этих осложнений являются гепатит, нефрит, миокардит, диспепсии, гематологические сдвиги (анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз или лейкопения), сочетающиеся с аллергическими реакциями на противотуберкулезные препараты [23, 35].

Принято считать, что у детей НПР встречаются реже, чем у взрослых [70, 71]. Детям требуются более высокие дозы, чем взрослым (в миллиграммах на килограмм массы тела), для достижения тех же концентраций препаратов в сыворотке, но увеличение доз повышает вероятность побочных эффектов [97]. Ранний возраст (до 3-х лет) с характерными для него функциональной незрелостью

органов и тканей, скоростью метаболизма, распределения и клиренса лекарств, сопутствующие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, патология желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нервной системы, аллергические заболевания увеличивают риск различных НПР [3, 24, 27, 45, 46, 70, 97]. Вероятность побочных реакций у детей возрастает при тяжелых формах туберкулеза, увеличении числа ПТП в схеме лечения [34, 44, 74], при аллергии в анамнезе [97].

Частота НПР у детей варьирует, по данным различных авторов, в широких пределах: от долей процента до более 70% [27, 54, 69, 94, 132, 133], что определяется страной исследования, спектром применяемых препаратов, возрастом, методами оценки НПР.

По наблюдениям Г.В. Климова и соавт. (2018) 167-ми пациентов в возрасте 6-18 лет, получавших курс химиотерапии (ХТ) туберкулеза, НПР развивались в 40% случаев. Токсические реакции встречались достоверно чаще аллергических 86,5% и 13,4% соответственно [27]. По данным этих авторов нежелательные побочные реакции развивались у детей в первый месяц приема препаратов, в основном на рифампицин и аминогликозиды. Более, чем у половины детей попытки продолжить терапию по ранее назначенным схемам приводили к усилению клинико-лабораторных симптомов. S. Morris et al. (2021) при лечении туберкулеза в Канаде у 200 детей отметили НПР только в 9% случаев: в 5% гепатотоксичность пиразинамида, в 3 % изониазида, в единичных случаях гепатотоксичность рифампицина, нарушение зрения (этамбутол), подавление костного мозга (линезолид), нейротоксичность (циклосерин) [94]. Е.О. Брюхачева с соавт. (2022) обращают внимание на высокую частоту (у 22,3% из 243 детей) диспепсических реакций с преобладанием тошноты и рвоты (78%) [56]. Следует отметить, что у детей больше вкусовых рецепторов, чем у взрослых, и они более чувствительны к неприятному вкусу ПТП. Так, Keating A.V. et al. (2020) использовали инструмент «электронный язык» и эксперименты на животных для оценки вкуса ПТП с целью разработки привлекательных лекарственных форм для детей и установили, что изониазид и этамбутол требуют маскировки вкуса [110].

В странах Азии и Африки исследователи реже отмечают НПР у детей, чем ученые в нашей стране. Nansumba M. et al. (2018) отметили только два серьезных случая НПР у 144 детей до 5 лет, получавших лечение в режиме изониазид, рифампицин, пиразинамид: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и периферическую нейропатию [144]. Li Y. et al., (2017) при наблюдении 599 детей, получавших ПТП, описывают редкие НПР: гепатотоксичность (1,8%), сыпь с лихорадкой или без нее (1%), нарушение слуха (0,3%), поражение почек (0,2%) [132]. В исследовании Laghari M. et al. (2020) из 508 детей, получавших ПТП 1-ряда, НПР зарегистрированы у 13,2%, среди них гепатотоксичность – 3,8%, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 65,7%, артралгии без артрита – 24,8% [70]. Авторы считают, что участие клинического фармаколога поможет в правильном использовании лекарств, профилактике и лечении нежелательных побочных реакций [70]. По-видимому, столь большой разброс данных о частоте НПР связан с тем, что авторы фиксируют реакции разной степени тяжести и разными методами. Дети младшего возраста при появлении НПР не могут адекватно предъявить жалобы, что увеличивает значение клинического и лабораторного мониторинга переносимости препаратов [29], особенно препаратов, применяемых «off label». Так, например, этамбутол в настоящее время рекомендован для применения у детей всех возрастов, включая детей младше 5 лет, но вызываемый им неврит зрительного нерва трудно контролировать у детей младшего возраста [97], по инструкциям от производителей он противопоказан детям до 13 лет, то есть применяется «off label».

Согласно большинству исследований, гепатотоксические НПР у детей являются основными по частоте и тяжести [8, 27, 40, 42, 45, 58, 70, 112]. Они развиваются у 7-74% детей [27]. Л.В. Панова (2001) регистрировала нарушение функции печени у 44,4% из 172 подростков, получавших ХТ [42]. Установлено, что у детей лекарственно-индуцированное поражение печени может протекать с большим объемом разрушения гепатоцитов, развитием фульминантного гепатита, острой печеночной недостаточности и смерти [68, 90, 93]. По наблюдениям С.Н. Борзаковой и соавт. (2010, 2018), у 48% детей лекарственно-индуцированное

поражение печени протекало бессимптомно и диагностировалось по повышению трансаминаз, причем уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышался в 5 и более раз [8, 9]. Поэтому необходимо проводить лабораторный контроль на фоне приема ПТП во избежание фатального поражения печени. Частота гепатотоксических явлений у детей выше всего при назначении комбинации изониазид, рифампицин и пиразинамид [65, 70]. Особенно стоит отметить рифампицин, который сам по себе является сильнодействующим фермент-индуцирующим препаратом [17, 81]. Частота лекарственного гепатита у детей, получавших комбинацию изониазид и рифампицин в 4 раза выше, чем у получавших только изониазид [137]. У 26% из 157 подростков, получающих рифампицин с профилактической целью в течение 6 мес., развились НПР [123]. Риск гепатотоксических НПР уменьшается при замене рифампицина на его производное пролонгированного действия – препарат рифапентин [25].

В 21 веке основной проблемой фтизиатрии стал туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, а также с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ. В последние годы число детей с МЛУ-ТБ (туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий) увеличивается [131]. В 2022 году вышли Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу, модуль 5: «Ведение туберкулеза у детей и подростков», в которых сообщается, что ежегодно в мире примерно у 25 000–32 000 детей развивается МЛУ-ТБ [150]. Помимо этого, в мире около 2 миллионов детей инфицированы МЛУ МБТ, из них 100 тыс. ШЛУ МБТ [87]. МЛУ-ТБ у детей часто имеет тяжелое течение, в том числе, с летальным исходом [84, 119, 131]. Лечение МЛУ-ТБ быстро меняется с добавлением новых и перепрофилированных препаратов [64, 84, 107, 119, 131]. В России, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава, лечение МЛУ/ШЛУ ТБ проводится детям, не только на основании собственной резистограммы МБТ, но при установленном контакте с больным МЛУ/ШЛУ-ТБ [29,30]. По данным многих исследователей, ПТП 2-го ряда чаще вызывают НПР, чем 1-го ряда, как у взрослых, так и у детей [27, 52, 61, 69, 71]. При лечении детей из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ преобладают токсические НПР, на аллергические

приходится примерно 1/3 всех НПР. [44, 60, 145]. При комплексной терапии МЛУ-ТБ, режимами, включающими фторхинолоны, инъекционные препараты (капреомицин или канамицин) и бактериостатические препараты 2-го ряда, частота НПР доходит до 73,1% у детей и 27,0% у подростков [16].

В настоящее время фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) активно используются в лечении МЛУ-ТБ у детей [83, 106, 119, 127] НПР встречаются в виде расстройств ЖКТ, анемии, сыпи, явления нейротоксичности, повышения билирубина и печеночных ферментов [66, 95, 137]. В единичных случаях описаны при приеме фторхинолонов тяжелые побочные реакции в виде эозинофилии с системными симптомами [119], тендовагиниты [44]. Dixit A. et al. (2018) при анализе курсов моксифлоксацина (Mfx) у 220 педиатрических пациентов отметили НПР в 14,3% [128]. Для определения принадлежности НПР к Mfx авторы использовали шкалу Naranjo С.А. [111].

Е.Д. Зубова и соавт. (2021) анализировали НПР у 109 детей от 0 до 18 лет, получавших препараты резервного ряда, в том числе левофлоксацин/моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин. К НПР на фторхинолоны относили гепатотоксические, артралгии, кожную сыпь, угнетение кроветворения (2 чел.), удлинение интервала QT (1), судороги (1). НПР на линезолид – полинейропатия у 2 детей, на бедаквилин – обмороки – 1 ребенок. [38]. Бедаквилин в настоящее время официально разрешен детям старше 6 лет. Однако «по жизненным показаниям препараты могут назначаться независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей/законного представителя» [29, 30, 64]. Так, описан опыт применения бедаквилина в течение 6 месяцев у ребенка раннего возраста с МЛУ-ТБ при отсутствии НПР [39].

Следует отметить при лечении МЛУ-ТБ необратимую ототоксичность аминогликозидов и полипептидов, которая у детей встречается со значительной частотой и может приводить еще и к нарушению речи [131]. Это одна из причин того, что в настоящее время активно внедряются новые, неинъекционные, полностью пероральные схемы лечения МЛУ-ТБ [75, 131, 148].

**Заключение:** Переносимость противотуберкулезной химиотерапии детьми является самостоятельной важной проблемой фтизиатрии. Дети переносят ПТП лучше, чем взрослые при использовании тех же дозировок в мг/кг массы тела, но для достижения терапевтических концентраций им нужны большие дозировки, которые не изучены. Спектр НПР на ПТП у детей чрезвычайно широк и тяжесть их колеблется от легких до фатальных поражений. Детские фтизиатры до сих пор вынуждены назначать ряд ПТП с нарушением инструкции по применению (off-label), что еще больше усиливает требования тщательного документирования назначений, мониторинга и профилактики НПР в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [29, 30].

### **1.3 Нежелательные побочные аллергические реакции на ПТП, частота патогенез, клинические проявления**

О масштабе проблемы лекарственной аллергии в целом свидетельствует тот факт, что нежелательные эффекты лекарственной терапии регистрируются примерно у 10% жителей планеты и 20% госпитализированных пациентов, среди них на долю лекарственной аллергии приходится 5–10% [5]. Антибиотики являются наиболее часто назначаемыми препаратами детям и являются второй по значимости причиной нежелательных реакций, приводящих к обращению в отделение неотложной помощи и/или госпитализации детей (18%) после химиотерапии рака [21, 146]. Реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам составляют до трети всех нежелательных реакций и могут быть тяжелыми и опасными для жизни, требующими длительной госпитализации и связанных с ней расходов на здравоохранение [21, 72, 152].

Частота аллергических реакций при химиотерапии туберкулеза у взрослых колеблется в широком диапазоне [49]. Д.А. Ивановой с соавторами (2016, 2019) описаны аллергические реакции, развившиеся у впервые выявленных больных туберкулезом в 50,6% случаев [22, 61]. По данным Г.С. Баласанянц и соавт. (2011), частота аллергических реакций на противотуберкулезные препараты составляет

45% у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом и 42% - у пациентов с сопутствующей патологией печени и почек [7]. По мнению А.М. Пантелеева (2024), аллергические реакции на химиотерапию туберкулеза наблюдаются по разным данным от 7 до 40% случаев у пациентов любого возраста и встречаются чаще, чем токсические [43]. По данным ряда источников, при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ лекарственная аллергия колебалась в широких пределах и составляла от 25% до 47,1% случаев [125].

При лечении туберкулеза у детей, по литературным данным, на аллергические побочные реакции, приходится 20-30% от общего числа НПР, тогда как преобладают токсические и токсико-аллергические [27, 38, 44, 94]. Однако в отдельных исследованиях подчеркивается высокая частота НПР аллергического генеза (50,5%) в качестве особенности именно детского возраста [34].

**Патогенез побочных аллергических реакций.** Аллергические побочные реакции являются индивидуальным ответом организма больного на препарат или продукты его катаболизма и связаны с повышенной чувствительностью организма больного к повторному введению ПТП [35]. Главным патогенетическим механизмом лекарственной аллергии является повышенная иммунореактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета (антител определенных классов, сенсibilизированных Т-лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами). Аллергическим НПР всегда предшествует период сенсibilизации, в течение которого происходит первичный контакт иммунной системы организма с препаратом [1].

Согласно классификации Р. Gell и R. Coombs выделяют 4 типа иммунопатологических реакций: I тип – IgE-опосредуемые, II тип – цитотоксические, III тип - иммунокомплексные, IV тип – клеточно-опосредованные (гиперчувствительность замедленного типа) [96]. Эта классификация была в 2003 году модифицирована W.I. Pichler [118]. В настоящее время выделяют 7 эндотипов (а также их подтипы) реакций гиперчувствительности с антительными, клеточными, тканевыми механизмами и прямым ответом [113].

Лекарственные средства могут индуцировать развитие всех типов описанных иммунопатологических реакций [6].

Для клинической практики важно, что лекарственные гиперчувствительные реакции в зависимости от времени их манифестации от начала лечения и задействованного иммунного механизма подразделяются на реакции гиперчувствительности немедленного типа (РГНТ) или реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) или отсроченные [9, 21].

Немедленные лекарственные гиперчувствительные реакции возникают преимущественно в течение первого часа (первых шести часов) после приема лекарственного препарата и индуцируются в основном IgE-опосредованным механизмом [45, 56]. Типичными их симптомами являются крапивница, ангионевротический отек, риноконъюнктивит, бронхоспазм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анафилаксия. Замедленного типа гиперчувствительные реакции могут быть реализованы в любое время спустя 1 ч после введения лекарства, но обычно возникают позднее 6–72 ч от начала приема лекарственных средств, иногда через несколько дней и недель после начала приема и связаны преимущественно с T-клеточными механизмами аллергической реакции [17, 39, 44, 52]. Клинические проявления РГЗТ очень разнообразны, могут включать пятнисто-папулезную экзантему, эксфолиативный дерматит, эритродермии, DREss-синдром (drug-related eosinophilia with systemic symptoms), токсический эпидермальный некролиз, другие буллезные реакции. Общесистемные эффекты могут включать развитие гепатита, нефрита, цитопении и др [18].

Виновником аллергической реакции может быть любой лекарственный препарат, но чаще она возникает на препарат, имеющую большую молекулярную массу, в первую очередь это антибиотики [49, 57].

Доказано участие иммунных механизмов в непереносимости рифампицина [1, 18]. «Виновником» аллергических реакций в ряде случаев является амикацин [44]. Авторы подчеркивают, что в настоящее время не существует совершенно достоверных методов диагностики лекарственной аллергии при туберкулезе и ее иммунные механизмы являются актуальной проблемой современной науки [33].

**Клинические проявления нежелательных побочных аллергических реакций.** Аллергические реакции нередко носят системный характер, могут сопровождаться поражением органов, лихорадкой, поэтому часто трактуются как токсико-аллергические и токсические, выделить аллергический механизм развития НПР не представляется возможным на основе рутинных методов и ему не уделяется должного внимания. Однако именно аллергические реакции часто лежат в основе индивидуальной непереносимости лечения [22].

При развитии аллергического состояния, сопровождающегося сосудистой реакцией, биохимическими сдвигами, усугубляется токсическое действие препаратов на органы (токсико-аллергические реакции) [8].

По данным Д.А. Ивановой, С.Е. Борисова (2019), в спектре аллергических реакций у взрослых преобладала изолированная эозинофилия (43,1%), реже встречались неуртикарная сыпь (9,0%), реакции с поражением внутренних органов (7,4%), лихорадка, гриппоподобный синдром (3,9%), только кожный зуд (3,4%), крапивница (3,4%), цитопенический синдром в рамках аллергической реакции (2,8%), бронхоспазм (1,4%), отек Квинке (1,4%), сывороточный синдром (0,9%), анафилактический шок 0,4%, DRESS-синдром 0,2% [22]. Таким образом, наиболее частыми проявлениями были изолированная эозинофилия, а также кожные реакции в виде высыпаний и зуда, но встречаются и тяжелые осложнения. Так, в исследовании S.Nabibesh и соавт. описаны тяжелые случаи иммунопатологических реакций, таких как крапивница, гематологические реакции и почечная недостаточность. Был отмечен случай летального исхода по причине почечной недостаточности развившийся в связи с тяжелой аллергической реакцией [99]. Наумов А.Г. с соавт. (2021) описали случай гриппоподобного синдрома у больного лёгочным туберкулёзом на фоне приёма рифампицина [37].

Аллергические НПР при химиотерапии у детей менее изучены, чем у взрослых. У детей описаны в основном аллергические нежелательные побочные реакции в виде эозинофилии и сыпи при приеме противотуберкулезных препаратов [47]. По данным литературных источников, назначение 4-го режима химиотерапии при множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ у детей увеличивает

риск НПР, в большинстве случаев за счет токсических реакций, а аллергические составляют от 1/3 до единичных случаев [38, 44, 60, 70] Вместе с тем, при лечении МЛУ-туберкулеза описаны не только легкие, но и тяжелые аллергические реакции: не купируемая эозинофилия, развитие DRESS-синдрома [65].

#### **1.4 Исследования по иммунологическим основам непереносимости противотуберкулезных препаратов**

Исследования иммунологических основ непереносимости противотуберкулезных препаратов касались, в основном, изониазида, рифампицина, пипразинамида и этамбутола. По мнению М.М. Авербаха, В.Я. Гергерта (2019), клинические проявления непереносимости ПТП возникают через 3 и более недель их применения, а иммунные механизмы можно отнести к реакциям 4 типа (ГЗТ), тогда как реакции 1 и 2 типа встречаются редко [1].

Этапы диагностики лекарственной аллергии включают: тщательный сбор анамнеза, оценку клинической картины, лабораторные тесты *in vitro*, кожные и провокационные тесты *in vivo* [5].

Методы регистрации непереносимости ПТП разработаны недостаточно, а исследования не многочисленны. Выделяют тесты *in vivo* (проводятся на больном) и тесты *in vitro* (лабораторные тесты, проводятся вне организма пациента). Так, есть примеры использования для диагностики и прогнозирования кожно-аллергических реакций *in vivo* метод аппликаций или *patch-test*. Автор в своей статье описывает эффективность (данного метода диагностики для выявления гиперчувствительности на изониазид и этамбутол у пациента 58 лет) [115]. Эффективность *patch-тестов* доказана также в рамках более крупных исследований. В одном из них проведен анализ 204 проб на гиперчувствительность к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду и этамбутолу, выполненных 60 пациентам с туберкулезом, 53 из которых инфицированы еще и ВИЧ-инфекцией. У 14 обнаружена аллергическая реакция хотя бы к 1 из лекарственных средств, трое отреагировали на два ПТП. [86].

Имеется исследование (описание случая) по применению аппликационного теста (patch-test) у пациентки, страдающей МЛУ-ТБ/ВИЧ и получающей схему: капреомицин, офлоксацин, ПАСК, циклосерин, амоксициллин, клофазимин. Через 2 дня после появления кожных и респираторных явлений аллергии patch-test выявил положительную реакцию на клофазимин и канамицин [116].

Золотым стандартом в диагностике лекарственных аллергических реакций является провокационный тест [122]. Данный тест выполняется не ранее чем через 1 месяц после первоначальной аллергической реакции. Провокационный тест имеет ряд недостатков, а именно проводится в специализированных учреждениях с обученным персоналом и необходимым оборудованием для оказания неотложной помощи при развитии жизнеугрожающего состояния [120]. Противопоказанием к проведению данного теста являются тяжелые аллергические реакции на данный препарат, такие как (васкулиты, отек Квинке, анафилактический шок, тяжелые кожные реакции и другие). Способ введения препарата такой же, как и в первый раз. В то же время предпочтение отдается пероральному пути его введения, что связывается с меньшим риском возникновения гиперчувствительных лекарственных реакций при введении препарата per os [89].

Тесты *in vivo*: аппликационный тест (patch-test) [116], провокационный тест [122] могут вызвать обострение аллергических реакций вплоть до жизнеугрожающих состояний, чем ограничено их применение, особенно у детей.

Преимущества тестов *in vitro* перед диагностическими тестами *in vivo* заключаются в их безопасности, а также в возможности одновременно тестировать несколько препаратов [142, 151].

Выбор диагностического теста *in vitro* диагностики лекарственной аллергии зависит от типа реакции (т. е. немедленной или замедленной). IgE-опосредованные реакции немедленного типа реализуются специфическим IgE против препарата-виновника, поэтому для диагностики этого типа реакций используется количественное определение этих антител. Хорошую

прогностическую ценность имеют радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), клеточный флуоресцентный анализ-IgE (CAPIgE) и иммуноферментный анализ (ИФА). Радиоактивный метод больше не используется, но «RAST» стало общим названием для количественного определения IgE. Эти тесты, как правило, имеют отличную специфичность, но очень низкую чувствительность и были валидированы только для нескольких очень специфических реакций, вызванных лекарственными средствами (например, классической аллергии или гиперчувствительности типа I по Геллу и Кумбсу) и только для нескольких лекарств [90, 128].

Одним из самых распространенных методов выявления аллергии к антибактериальным препаратам является определение аллерген специфических **IgE-антител** к ним. Однако этот метод имеет ограниченные возможности: коммерческие наборы для определения специфических IgE существуют лишь для ограниченного количества лекарственных средств, включая амоксициллин, ампициллин, цефаклор, пенициллин и некоторые другие [98]. Исследование общего IgE в сыворотке крови, как правило, малоинформативно, однако, автор в своей работе предлагает использовать индекс отношение sIgE (специфический иммуноглобулин класса E) / tIgE (общий иммуноглобулин класса E) [100]. Определение специфического IgE чаще всего проводят с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов. Использование экстрактов аллергенов довольно часто приводит к увеличению ложноположительных результатов из-за присутствия компонентов с перекрестной реактивностью, так и ложноотрицательных — из-за отсутствия или деградации основных аллергенных белков в экстракте. По разным данным чувствительность данных тестов составляет от 60% до 95%, а специфичность от 30% до 95% [134]. Кроме того, при помощи аллергенспецифических IgE-антител определяют только IgE-опосредованную аллергию, тогда как она может быть обусловлена различными механизмами (IgE-опосредованным и не IgE-опосредованным) [103].

Основным методом *in vitro* диагностики непереносимости ПТП является реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), которая впервые была

применена с этой целью в России с 1984 г. [1, 18]. Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) применяется для диагностики гиперчувствительности замедленного типа на антибактериальные препараты ( $\beta$ -лактамы, антибиотики, хинолоны, сульфаниламиды и др.), противосудорожные препараты (ламотригин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), местные анестетики и пр. Этот метод основан на способности сенсibilизированных лимфоцитов превращаться в лимфобласты под влиянием антигена или неспецифических митогенов *in vitro*. Лимфоциты помещаются в специальную среду с исследуемым стимулятором и инкубируются в течение 4-5 дней при 37°C. Затем % лимфобластов может быть учтен при использовании жидкого сцинтилляционного спектрометра по метке <sup>3</sup>Нтимидин или в световом микроскопе.

Н.А. Дубровская (1984) использовала данный метод для выявления непереносимости рифампицина у больных туберкулезом [18]: пролиферативный ответ лимфоцитов, культивируемых с препаратами в течение 3-х суток, оценивается на основании подсчета бластных форм лимфоцитов при окраске мазков азур-2-эозином. Имеются наблюдения по применению РБТЛ у больных туберкулезом с клиническими проявлениями непереносимости ПТП: эозинофилии, нейтропении, кожного зуда и сыпи, гепатотоксичности и шума в ушах. Выявили некоторое повышение индекса стимуляции в ответ на ПТП у больных, имевших явления непереносимости, причем значение индекса стимуляции было значительно выше при непереносимости рифампицина, чем этамбутола [147]. В более поздних исследованиях пролиферативную активность лимфоцитов стали определять по включению <sup>3</sup>Н- тимидина в ДНК клеток. Результаты теста выражаются в виде индекса стимуляции (включение метки в лимфоциты с добавлением препарата и без него) [117, 88]. Реакцию бласттрансформации на основе включения <sup>3</sup>Н-тимидина сравнивали по информативности с провокационным тестом с ПТП: изониазидом, рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом в когорте из 69 больных с непереносимостью ПТП. Методом РБТЛ (5 суток культивирования клеток,

индекс стимуляции более 1,8) повышенная чувствительность к ПТП выявлена в 10,7% и методом провокационного теста в 25,7%. Сделан вывод о небольшой значимости РБТЛ для выявления лекарственной аллергии к ПТП. [88] Диагностическую ценность РБТЛ исследовали у 176 больных, имевших положительный провокационный тест, клинические и лабораторные признаки непереносимости изониазида, рифампицина, этамбутола или пиразинамида в сравнении с 96 пациентов с нормальной переносимостью. Чувствительность и специфичность РБТЛ с указанными препаратами составила соответственно 57,8%, 37,1%, 42,4%, 23,1% и 93,4%, 94,0%, 97,4%, 98,8%. Индекс стимуляции составил для изониазида  $3,13 \pm 2,33$ , для рифампицина  $2,24 \pm 1,85$ , этамбутола  $2,12 \pm 1,37$ , пиразинамида  $1,59 \pm 1,07$  [91]. Некоторые авторы считают, что тест РБТЛ полезен для диагностики реакций гиперчувствительности замедленного типа. Однако из-за сложной и дорогостоящей процедуры его клиническое применение ограничено высокотехнологичными исследовательскими центрами. [151].

В последние годы учеными ЦНИИТ разработана новая модификация метода иммунологической диагностики непереносимости противотуберкулезных препаратов с использованием дополнительной стимуляции культивируемых лимфоцитов рекомбинантным интерлейкином-2, что повышает результативность реакции бласттрансформации лимфоцитов [1].

Наибольшие трудности для диагностики представляют II и III тип аллергических реакций. Используют определение IgG-антител, связанных с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов) и тромбоцитами (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием лекарственных средств) [5].

В одной из публикаций упоминается использование реакции агломерации лейкоцитов для выявления аллергии к рифампицину и канамицину [37].

Б.Б. Майканаев и соавт. (2021) для выявления лекарственной аллергии (замедленной гиперчувствительности IV типа) у 50 больных с МЛУ ТБ использовали реакцию сенсibilизации лизиса лейкоцитов (РСЛЛ) на

препараты первого и второго ряда: H – изониазид, Z– пиразинамид, E– этамбутол, Lfx– левофлоксацин, Cs– циклосерин, Pt– протионамид, Cm– капреомицин, PAS– аминосалициловая кислота. Наиболее аллергенным препаратом, по заключению авторов, является Cs (27/60,0% лизиса лейкоцитов). В целом же из 50 обследованных больных с МЛУ ТБ и подозрением на лекарственную аллергию, по РСЛЛ она выявлена у 49/98,0%. Клинические проявления лекарственной аллергии были в виде кожного зуда и распространенной сыпи, возможно, они имели токсико-аллергический характер [33]. Аналогичное исследование выполнялось Е.В. Дуденко, С. Сыдыковой (2018). Положительная РСЛЛ по одному или более препаратам выявлена у 103 (63,2%) из 163 обследованных на лекарственную аллергию больных ТБ [19]. Авторы отмечают, что достоверность лабораторных методов диагностики лекарственной аллергии варьирует в пределах 60-85% в зависимости от препарата и типа гиперчувствительности. В настоящее время не существует методов лабораторной аллергодиагностики, выявляющих и учитывающих все типы реакций на все антигены. [19]. Методика постановки РСЛЛ авторами не описана. Помимо РСЛЛ использовался ИФА метод определения общего IgE в сыворотке крови, который является неспецифическим.

### **1.5 Тест активации базофилов в диагностике ННР**

Тест активации базофилов (БАТ) является современным методом для выявления аллергии к лекарственным препаратам и другим веществам [50, 143, 135]. Ряд авторов считает, что БАТ заслуживает пристального внимания ввиду его функциональной методологии за счет максимальной приближенности к патогенетическим механизмам иммунных реакций [10]. Большим преимуществом, особенно по сравнению с диагностическими тестами определения аллергенспецифических IgE, является то, что БАТ оценивает как IgE-зависимые, так и IgE-независимые механизмы аллергии [11, 62, 121, 136]. В настоящее время в диагностике аллергий *in vitro* тест активации базофилов является доступным для

клинического применения методом, который проводится с помощью проточной цитометрии [12]. Тест дает возможность как оценки спонтанной активации базофилов периферической крови пациента, так и ремоделирования *in vitro* контакта с предполагаемым аллергеном (спонтанная и индуцированная активация базофилов) [51].

### **Механизм действия**

Базофилы периферической крови и тканевые тучные клетки являются ключевыми эффекторными клетками в реакциях гиперчувствительности немедленного типа. Они важны в дифференцировке Т-хелперов 2-го типа (Th2) путем секреции цитокинов и антигенной презентации, что имеет большое значение в развитии IgE-опосредованного хронического аллергического воспаления, и играют ключевую роль в IgG-опосредованной системной анафилаксии. Кроме того, базофилы и тучные клетки также могут быть вовлечены и в другие типы аллергического и неаллергического ответов, в основе которых лежат иные механизмы реакции: активация комплемента, не-IgE-опосредованная стимуляция и прямое цитотоксическое (неиммунологическое) воздействие. Поэтому изучение функциональной активности базофилов имеет важное диагностическое значение [55].

Тест активации базофилов является функциональным тестом, позволяющим оценить дегрануляцию базофилов под воздействием индуцирующих факторов сыворотки [78, 76]. В основе теста лежит контакт аллергена с молекулами фиксированных на базофилах IgE (в том числе с комплексом IgE-FcεRI), активирующий целый ряд ферментных реакций, что приводит к дегрануляции и появлению на поверхности клетки дополнительных молекул. [80]. E. Knol (1991) обнаружил, что базофилы под действием анти-IgE значительно усиливают на своей поверхности экспрессию молекулы CD63 [92, 105, 109]. J. Sainte-Laudy впервые продемонстрировал практическое использование регистрации активации базофилов с помощью CD63 для диагностики гиперчувствительности к сульфитам,

что послужило началом использования БАТ как метода диагностики аллергии [129].

Активация базофилов приводит не только к высвобождению растворимых медиаторов, но и экспрессии на мембране маркеров активации – CD63 и CD203c, которые учитывают с помощью метода проточной цитофлуориметрии [76, 78]. Таким образом, базофилы с высоким сродством их рецепторов к IgE используются в данном тесте в качестве индикаторных клеток. Базофилы, активированные аллергенами в присутствии аллергенспецифических IgE, экспрессируют на своих мембранах маркеры активации, такие как CD63 и CD203c, а также внутриклеточные маркеры с появлением новых молекул, которые ранее были включены в мембрану базофильных гранул. Данные изменения в базофилах могут быть зафиксированы методом проточной цитометрии с использованием специфических моноклональных антител к маркерам активации. При диагностике лекарственной аллергии используют донорские базофилы, сыворотку пациента с предполагаемой лекарственной аллергией и причинно-значимый антиген [70]. Схема постановки метода включает инкубацию базофилов со специфическими (аллергеном) и неспецифическими (положительный контроль) веществами, добавление моноклональных антител для идентификации базофилов и оценки процесса их активации, лизирование эритроцитов с последующей отмывкой и учетом на проточном цитометре [50].

Данный тест имеет неоспоримое преимущество в отличие от других диагностических методов так, как есть возможность тестировать на наличие сенсибилизации любое лекарственное средство или метаболит. Зачастую этот метод – единственный возможный тест для использования с данной целью [136]. Другим значимым преимуществом теста активации базофилов является возможность его использования без провокации, в том числе у лиц, у которых возможны тяжелые аллергические реакции [2].

Тест активации базофилов с использованием системы с молекулой CD203c показал значительное преимущества над использованием метода аллерген специфического IgE [41]. Данная работа выполнена в дизайне одномоментного

простого сравнительного аналитического исследования: авторы сопоставили данные тесты путем их параллельной постановки. У пациентов с аллергической патологией методом проточной цитометрии была исследована экспрессия маркера CD203 на популяции базофилов в пробе с амоксициллином. Критерием активации базофилов являлась экспрессия индуцированного аллергеном уровня CD203 >10 %. Полученные данные свидетельствуют о большей специфичности метода активации базофилов в диагностике аллергии к амоксициллину, по сравнению с определением аллерген-специфических IgE [41].

Молекула CD203с представляет собой фермент, который расщепляет фосфодиэфирные и фосфосульфатные связи, гидролитически удаляя 5'-нуклеотиды последовательно с 3'-гидрокси-концевых олигонуклеотидов. Он исключительно и конститутивно экспрессируется в низких уровнях на поверхности базофилов и тучных клеток, и его экспрессия увеличивается при активации клеток. Маркеры активации базофилов, по-видимому, образуют две отдельные группы маркеров, которые одновременно активируются: одна включает CD63, CD107a и CD107b, а другая включает CD203с, CD13 и CD164 [102]. CD63 и CD203с являются наиболее часто используемыми маркерами активации базофилов. Д.В. Бурцев и соавт. (2025) оценку активации базофилов к аллергенам белков коровьего молока, яйца, пшеницы и соевых бобов осуществляли методом проточной цитометрии с использованием тест-системы набора Allergenicity kit (Beckman Coulter, США), специфических IgE – с использованием набора АллергоИФА-специфические IgE (ООО «Алкор Био», Россия). Результаты продемонстрировали преимущество БАТ в сравнении с детекцией sIgE. [10]. В выборе БАТ авторы исходили из того, что в генезе пищевой аллергии задействован не только IgE-опосредованный тип аллергических реакций, но и другие, включая гиперчувствительность замедленного типа, выявление лишь sIgE не может охватить весь спектр вариантов пищевой сенсibilизации. В этой связи понятен интерес к тесту активации базофилов ввиду его максимальной приближенности к патогенетическим механизмам иммунных реакций, приводящих к дегрануляции эффекторных клеток аллергического воспаления [11].

На точность БАТ могут влиять прием кортикостероидов, срок с момента аллергической реакции до проведения данного исследования, тяжесть аллергической реакции. Доказано, что использование антигистаминных препаратов не влияет на результат [73].

### **Практическое применение**

Тест активации базофилов широко используется в качестве исследовательского теста и клинического диагностического инструмента в Швеции, Испании, Германии, Дании, Италии и Южной Африке. Используется для диагностики сенсibilизации к большому количеству аллергенов и диагностики эффективности разных видов лечения [143]. В различных исследованиях специфичность данного метода составляет 75-100% и чувствительность 77-98% [11, 114]. Тест активации базофилов позволяет выявить IgE - и не IgE-зависимые реакции [62, 132]. Так, данный тест является функциональным тестом для обнаружения активных аутоантител и предложен для диагностики хронической крапивницы [82, 51]. В диссертационном исследовании Бычковой Н.В. тест активности базофилов при сенсibilизации к йодсодержащим рентген контрастным веществам показал, что чувствительность метода составляет 94% при специфичности 100%. В следствие этого можно подобрать индивидуально самое безопасное контрастное вещество, не применяя провокационные тесты [13].

Высокая эффективность теста доказана для диагностики аллергий на яды насекомых [139], на бытовые аллергены клещей и домашний пыли [126]. Тест активации базофилов может применяться для мониторинга клинического ответа на иммуномодулирующее лечение пищевой аллергии в научных исследованиях. [130]. Данный тест широко применяется в стоматологии для оценки сенсibilизации к используемым материалам [26]. По данным В.В. Лабис и соавт. (2019) результаты лабораторных исследований методом БАТ позволили сохранить ранее установленные дентальные имплантаты, что является положительным исходом возникшего персонифицированного осложнения. Предложено внедрение теста активации базофилов в широкую практику для определения индивидуальной

чувствительности к медицинским изделиям [4]. Чувствительность теста активации базофилов в диагностике пищевой аллергии 77- 98%, а специфичность 75-100% [77]. Я.И. Козлова и соавт. (2016) применили БАТ для диагностики аллергического бронхолегочного аспергиллеза. У всех больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом с помощью теста активации базофилов была подтверждена сенсibilизация к *A. fumigatus*. Сделан вывод, что тест активации базофилов – перспективный метод для лабораторной диагностики микогенной аллергии и оценки ее влияния на степень поляризации иммунного ответа по Th2 типу [55].

Значимую роль тест активации базофилов играет в диагностике **лекарственных аллергий** [20]. При диагностике у пациентов лекарственной аллергии на некоторые антибиотики чувствительность варьирует от 33% до 67%, а специфичность данного метода от 79% до 100%, что указывает на его перспективность, по мнению ряда авторов [104, 138, 142]. Тест активации базофилов (БАТ) оказался полезным при диагностике реакций немедленного типа на миорелаксанты, бета-лактамы антибиотики и НПВП [87].

Многие авторы считают, что данный тест можно использовать абсолютно к любым лекарственным препаратам [103, 140].

Активация базофилов может происходить независимо от IgE, и для подтверждения механизма активации аллергена может быть проведен тест активации базофилов. При диагностике пациентов с лекарственной аллергией на антибиотики - фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин,) чувствительность теста активации базофилов составила 71,1%, а специфичность 88% [104]. При проведении теста активации базофилов к бета-лактамам антибиотикам чувствительность варьирует от 33% до 67%, а специфичность данного метода от 79% до 100%, что доказывает его перспективность, по мнению авторов [138]. Другими авторами показана эффективность метода для диагностики лекарственной аллергии и неаллергической гиперчувствительности на бета-лактамы антибиотики, фторхинолоны, НПВС, радиоконтрастные средства, миорелаксанты, а также на

отдельные лекарственные средства (карбоплатин, хлоргексидин, атропин, глатирамер ацетат, метилпреднизолон, желатины, карбоксиметилцеллюлоза, опиаты, бычий сывороточный альбумин) [32, 101, 136, 141]. Прием антигистаминных препаратов не влияет на результаты БАТ [73]. Тест активации базофилов более точен, чем кожные пробы и sIgE [77, 79, 85].

Использование теста активации базофилов уменьшает потребность в проведении открытого провокационного теста [130].

Заключение по главе.

Таким образом, можно сделать вывод, что лечение туберкулеза у детей является сложной самостоятельной проблемой. До настоящего времени заболевание туберкулезом распространено на Земном шаре, причем в различных странах дети составляют 5-10% больных туберкулезом. Эффективность химиотерапии туберкулеза зависит от индивидуальной переносимости противотуберкулезных препаратов. В ряде случаев лечение вызывает тяжелые нежелательные побочные реакции, детали механизмы которых еще недостаточно раскрыты, но доказано, что лекарственная аллергия присутствует во многих случаях: это аллергические и токсико-аллергические побочные реакции на противотуберкулезные препараты. Работы, посвященные диагностике аллергических реакций на противотуберкулезные препараты немногочисленны и противоречивы. Отсутствуют надежные тесты, позволяющие выявить аллергию к определенному препарату, при этом без риска провокаций в организме больного, что особенно важно для детей, когда аллергические реакции могут иметь фатальный характер. Лабораторные же тесты являются либо трудно выполнимыми, либо недостаточно надежными. В этой связи привлекательным является тест активации базофилов, который исследуется в данной работе.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование является когортным ретроспективно-проспективным. Срок выполнения 2018-2023 гг. База исследования СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ №3). Всего в исследование включено 196 детей больных активными формами туберкулеза. Возраст детей от 0 до 14 лет включительно. Из них девочек – 106 (54,1%) мальчиков – 90 (45,9%) (табл. 1).

Таблица 1 – Возрастно-половой состав детей, включенных в исследование

	Младше 3-х лет	3-7 лет	8-14 лет	Всего
Мальчики	14	39	37	90
Девочки	17	45	44	106
Всего	31	84	81	196

На все виды обследования, лечения и участие в исследовании было подписано добровольное информированное согласие родителей детей.

Дизайн исследования представлен на рис. №1.

В процессе выполнения ретроспективной части были проанализированы медицинские карты стационарных больных туберкулезом, 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).

Установлены случаи возникновения нежелательных побочных реакций (НПР) на прием противотуберкулезных препаратов (ПТП), дана их клиническая характеристика, установлены факторы, способствующие возникновению НПР.

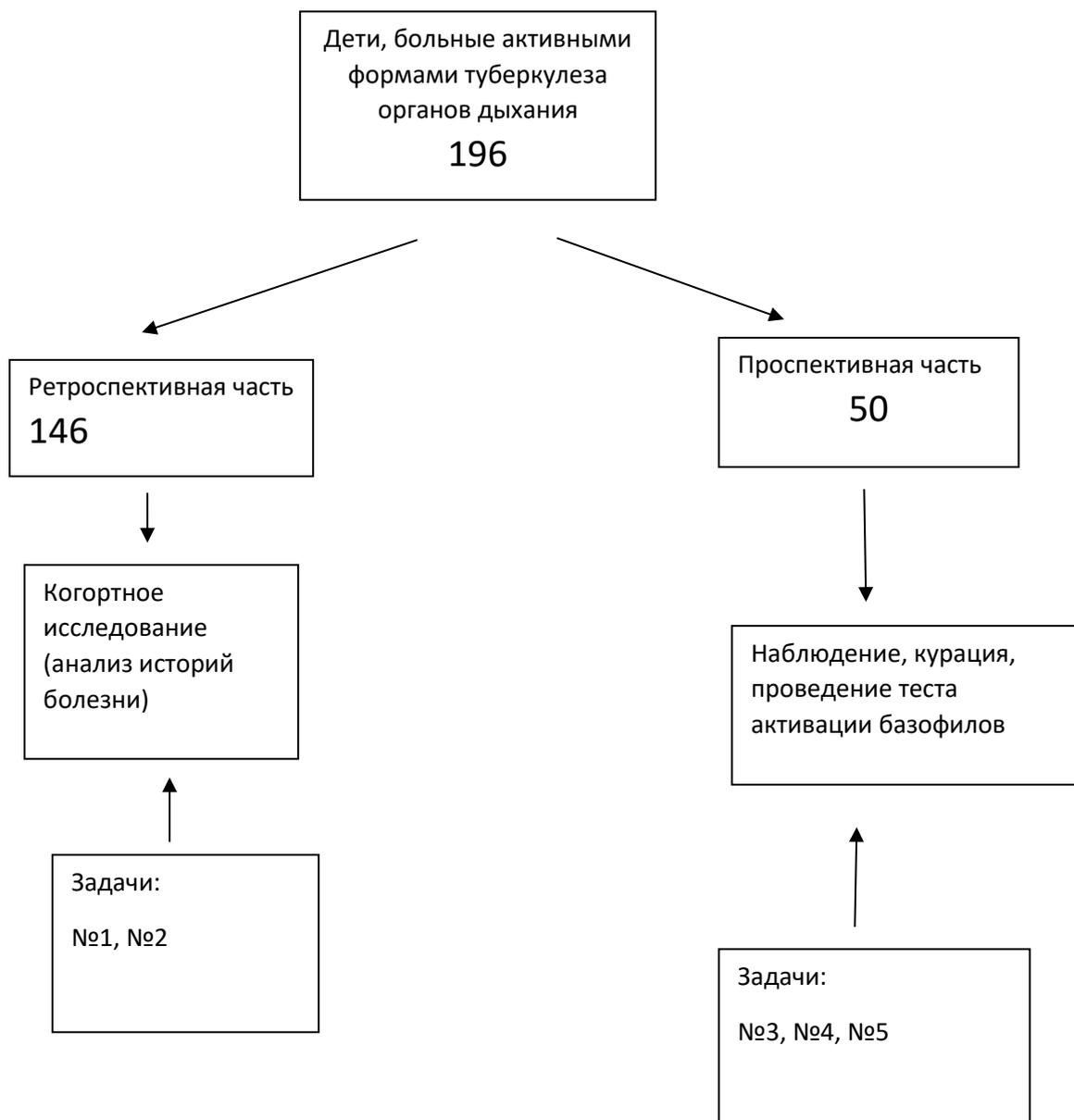


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В процессе выполнения проспективной части проведено наблюдение детей больных туберкулезом, получавших стационарное лечение в 2022-2023 гг. В исследование включено 50 детей, прошедших основной курс лечения в интенсивной фазе (ИФ), которым помимо общепринятых методов обследования выполнен тест активации базофилов (БАТ).

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие активной формы туберкулеза органов дыхания
- 2) проведение полностью ИФ химиотерапии (ХТ) в условиях детского туберкулезного отделения
- 3) отсутствие паразитарных инвазий

Критерии исключения:

- 1) неактивная форма туберкулеза или латентная туберкулезная инфекция
- 2) выписка из стационара до окончания ИФ ХТ
- 3) паразитарные инвазии, выявленные до начала или в процессе ХТ

## **2.2 Характеристика пациентов**

### **2.2.1 Характеристика пациентов ретроспективной части**

Среди 146 детей: 65 (44,5%) мальчиков и 81 (55,5%) девочек. Детей раннего возраста (от 0 до 3-х лет) было 23 (15,8%), от 3-х до 7 лет (включительно) – 63 (43,1%), от 8 до 14 лет (включительно) – 60 (41,1%) детей. Туберкулез у большинства детей был выявлен путем массовой иммунодиагностики – 89 (61,0%), по контакту – 52 (35,6%), по обращаемости с жалобами 5 (3,4%) детей. Контакт с больным туберкулезом (семейный, родственник) был выявлен в целом 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%). Наиболее часто у детей были диагностированы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 103 (70,5%) и первичный туберкулезный комплекс – 35 (24,0%), в единичных случаях инфильтративный – 5 (3,4%), очаговый – 2 (1,3%), диссеминированный ТБ-1 (0,7%) (рис. 2).

Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса отмечался у 48 (32,9%) детей. В остальных случаях – имело место ограниченное поражение без осложнений. Назначение режимов химиотерапии (РХТ), мониторинг и оценка возможных НПР проводились согласно Приказу Минздрава России №951 (2014) и Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2020 г., 2022 г.). Собственное бактериовыделение имело место только у 2 детей дошкольного возраста, чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам у них была сохранена. В остальных случаях РХТ назначались, исходя из эпидемиологического анамнеза (данных о взрослом источнике заражения ребенка) и сведений о резистограмме МБТ источника, с которым контактировал ребенок в очаге туберкулезной инфекции. Стандартные режимы для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (I/III РХТ) из четырех основных ПТП (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид) получали 124 ребенка (84,9%) При наличии МЛУ МБТ источника в очаге детям назначался режим для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (IV РХТ), всего – 22 (15,1%) детей. В составе IV РХТ (22 детям) назначалась комбинация 4-5 ПТП с учетом резистограммы МБТ источника, возраста ребенка и характера процесса: пиразинамид получали – 16 (72,7%), протионамид – 16 (72,7%), амикацин – 14 (63,6%), натрия пара-аминосалицилат – 13 (59,0%), этамбутол – 10 (45,4%), левофлоксацин – 11 (50,0%), моксифлоксацин – 3 (13,6%), циклосерин – 12 (54,5%), линезолид – 8 (36,3%), капреомицин – 2 (9,0%). НПР на ПТП изучены на стационарном этапе лечения в период интенсивной фазы ХТ, которая составила у детей с лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧ ТБ)  $2,7 \pm 0,7$  мес., у детей с МЛУ ТБ  $6,4 \pm 0,7$  мес.

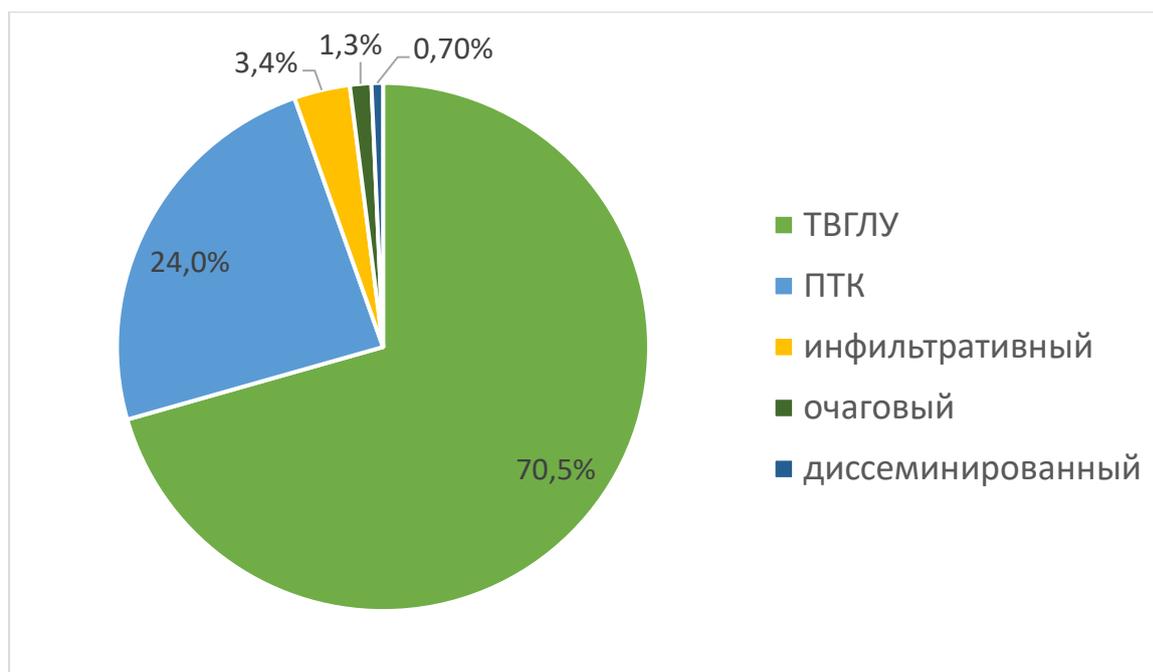


Рисунок 2 – Клинические формы туберкулеза, выявленные у детей (ретроспективная часть)

ТВГЛУ - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ПТК - Первичный туберкулезный комплекс

### 2.2.2 Характеристика пациентов проспективной части

Среди 50 детей, включенных в проспективную часть исследования, было 25 (50%) мальчиков и 25 (50%) девочек. Детей раннего возраста (от 0 до 3-х лет) было 8 (16%), от 3-х до 7 лет (включительно) – 21 (42%), от 8 до 14 лет (включительно) – 21 (42%). Туберкулез у большинства детей был выявлен путем массовой иммунодиагностики – 30 (60%), по контакту с больными туберкулезом – 18 (36%), по обращаемости с жалобами 2 (4%) детей. Контакт с больным туберкулезом (семейный, родственник) был выявлен в целом у 27 (54%) детей, контакт с бактериовыделителями – у 17 (34%), в том числе в очагах с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) – у 6 (12%).

В проспективной части работы у 50 детей, участвующих в исследовании и получавших интенсивную фазу химиотерапии в 2022-2023 гг., установлены следующие клинические формы туберкулеза: туберкулез внутригрудных

лимфатических узлов (ТВГЛУ) не осложненный – 17 (34,0%), ТВГЛУ осложненный – 13 (26,0%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 9 (18,0%), инфильтративный туберкулез – 2 (4,0%), очаговый – 3 (6,0%), диссеминированный туберкулез – 4 (8,0%), туберкулезный плеврит – 2 (4,0%). В структуру осложнений ТВГЛУ у 13 (26,0%) детей входили: очаги отсевов в легочной ткани - 10 (20,0%), туберкулез бронхов 2 (4,0%) и бронхолегочное поражение – 1 (2,0%) (рис. 3).  
Случаев с бактериовыделением не было. 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, пиразинамид), 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 множественной лекарственной устойчивости МБТ источника) – 3 ребенка, в эти режимы включали резервные противотуберкулезные препараты, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

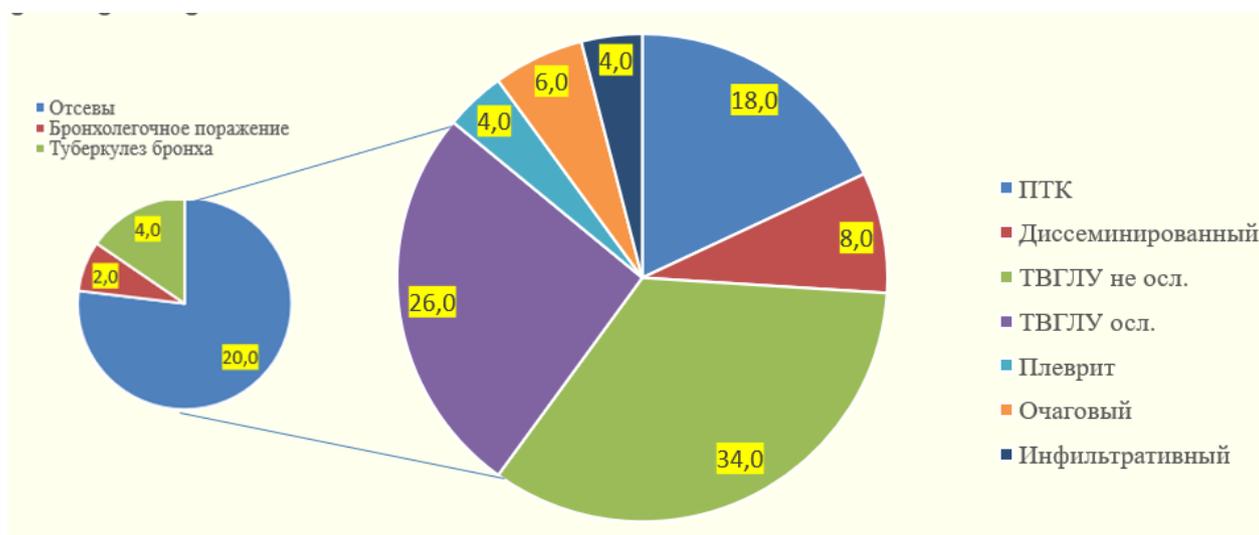


Рисунок 3 – Клинические формы туберкулеза, выявленные у детей (проспективная часть)

Таким образом, клинические формы туберкулеза у детей, вошедших в проспективную часть исследований и режимы их химиотерапии не имели существенных отличий от пациентов, составивших ретроспективную часть.

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

Перед назначением химиотерапии (ХТ) туберкулеза и в процессе динамического наблюдения пациенты проходили обследование согласно Клиническим рекомендациям актуальным на период исследования [30]. Проводились сбор жалоб, анамнеза, анализ амбулаторной карты ребенка, физикальное обследование: осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. Оценивалось общее состояние, самочувствие детей, наличие признаков интоксикации, показатели гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений). Проводилась комплексная оценка физического развития с использованием центильных шкал. Дети осматривались по показаниям оториноларингологом, офтальмологом, невропатологом, кардиологом, аллергологом, инфекционистом, дерматологом. Запрашивались данные по частоте и характеру сопутствующих заболеваний. При сборе анамнеза, помимо данных о социальных и бытовых условиях жизни, обязательных для ребенка больного туберкулезом, уделялось внимание сведениям об аллергических реакциях на различные аллергены (пищевые, лекарственные, бытовые, пыльцевые и др.) имевших место у детей, а также об аллергических заболеваниях с установленным диагнозом и проведенных ранее обследованиях у аллергологов, подтвержденных медицинской документацией. Сбор эпидемиологического анамнеза включал данные обследования на туберкулез окружения ребенка, включая резистограмму МБТ источника инфекции (при его наличии), определение эпидемической опасности очагов, анализ профилактических мероприятий (включая вакцинацию БЦЖ), анамнестические данные об эффективности и количестве предшествующих курсов химиопрофилактики. Лабораторно-инструментальное обследование включало: стандартные 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, выполнялась электрокардиография (ЭКГ). Иммунодиагностика с туберкулезными антигенами проводилась путем постановки внутрикожных иммунологических проб: пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диаскинтест), по показаниям – применяли диагностику *in vitro* при помощи тестов на индукцию интерферона-гамма антигенами МБТ (T-SPOT.TB, TB-Feron, QuantiFERON-TB). Бактериологические исследования, направленные на обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ), включали люминесцентную микроскопию мазка мокроты (или бронхосмывов), молекулярно-генетические методы обнаружения возбудителя, посевы на плотные и жидкие (Bactec MGIT 960) питательные среды двукратно при постановке диагноза и далее в динамике наблюдения. Всем детям двукратно при поступлении в стационар и по показаниям в динамике проводилось обследование на гельминты и простейшие. В процессе ХТ для мониторинга возможных НПП на препараты 1 раз в месяц (по показаниям чаще) проводили клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с определением аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), билирубина, общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты). Детям проводились ежемесячные осмотры офтальмолога, оториноларинголога (ЛОР), по показаниям других специалистов, выполнялась (электрокардиография) ЭКГ.

#### **2.4 Характеристика специального метода исследования**

В качестве специального метода диагностики сенсibilизации к лекарственным препаратам применялся тест активации базофилов методом проточной цитометрии (Navios, Beckman-Coulter). Техника проведения теста активации базофилов (БАТ) была следующей [15] (рис 4).

Осуществляли постановку БАТ с лекарственными препаратами в течение не более 2 часов от момента забора крови в вакутейнеры с гепарином лития. Для проведения теста методом проточной цитометрии использовался набор реактивов Allergenicitykit (Beckman-Coulter). В соответствии с инструкцией к тест-системе

популяцию базофилов выявляли в многоцветном протоколе с многоэтапным гейтированием с использованием моноклональных антител к CD3, CD294, CD203c. Активацию клеток оценивали *in vitro* на основании возрастания экспрессии CD203c после стимуляции препаратами. Поскольку исследованные противотуберкулезные препараты находятся в таблетированной форме (за исключением амикацина), использовали контактный водный раствор на основе препарата и дистиллированной воды [12]. Надосадочную жидкость от подготовленных лекарственных средств применяли в разведении 1:25 по отношению к образцу крови пациента. Наличие/отсутствие сенсibilизации к препаратам в БАТ определяли на основании индекса активации базофилов пороговым значением 1,1. Индекс активации базофилов - отношение количества активированных базофилов в пробе с аллергеном к количеству этих клеток в пробе с буферным раствором.

Всем 50 детям, включенным в проспективное исследование, для диагностики сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам проводился БАТ на те препараты, которые они получали согласно режиму ХТ. Исследование выполнялось через 2 недели после начала приема препаратов. Из 50 детей 46 прошли тестирование на сенсibilизацию к 4 препаратам и 4 ребенка к 3 препаратам. Срок наблюдения детей составил не менее 2-х месяцев после назначения ХТ. Назначение РХТ, мониторинг и оценка возможных нежелательных побочных реакций проводились согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2018, 2020 г., 2022 г.).

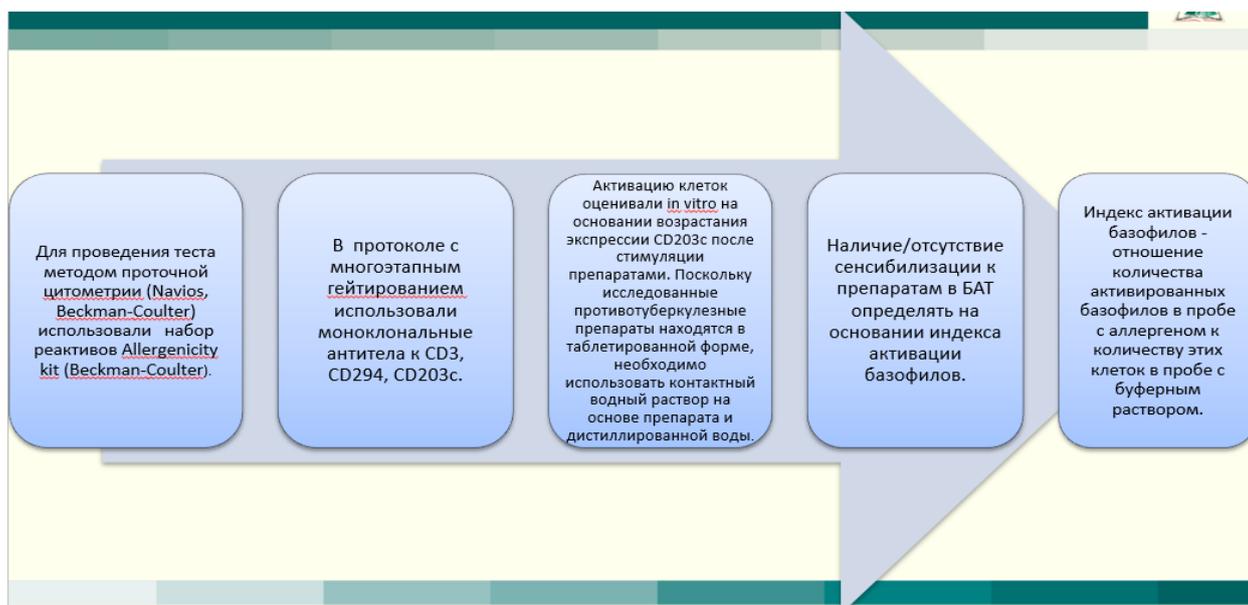


Рисунок 4 – Схема проведения теста активации базофилов

## 2.5 Оценка видов НПР, встречавшиеся у детей, и формирование групп наблюдения

Аллергическими НПР при приеме ПТП считали: появление изолированной эозинофилии в лейкоцитарной формуле (от 6% и более), кожного зуда, сыпи (в сочетании с эозинофилией и без нее), возникновение бронхоспазма, конъюнктивита. Сыпь на коже имела, как правило, неуртикарный (розеолезно-папулезный), реже - уртикарный характер (крапивница) и сопровождалась зудом разной степени выраженности. Заключение об аллергическом характере высыпаний принималось после консультации дерматолога, при необходимости и инфекциониста. По согласованию с дерматологом назначались антигистаминные препараты. К токсико-аллергическим реакциям относили сочетание указанных изменений с клиническо-лабораторными данными о нарушении функции органов и систем (желудочно-кишечного тракта, печени, почек, суставов, нервной системы), в том числе, у детей с гриппоподобным синдромом. К токсическим реакциям отнесены клинико-лабораторные нарушения со стороны органов-мишеней без проявлений аллергии. Данные критерии были отобраны на основании научных статей и руководств, рассматривающих нежелательные побочные реакции

в процессе химиотерапии у детей и взрослых [22, 27, 34, 35, 38, 59, 70]. Гриппоподобный (псевдогриппозный) синдром, ассоциированный с приемом рифампицина, включал: озноб, повышение температуры до  $39^{\circ}\text{C}$ , головную боль, ринит, тошноту, рвоту, сыпь на коже туловища, что соответствует классическому описанию этого синдрома [59]. Гриппоподобный синдром относили к токсико-аллергическим реакциям

В ретроспективной части и проспективной части было сформировано 4 группы пациентов в зависимости от наличия определенного типа нежелательных побочных реакций: I гр. – дети с аллергическими НПР; II гр. – дети с токсико-аллергическими НПР, III гр. – с токсическими реакциями без проявлений аллергии, IV группа – дети без НПР. Развитие НПР было сопоставлено с возрастом детей, аллергическими реакциями и заболеваниями в анамнезе и наличием других (не аллергических) сопутствующих хронических заболеваний, особенностями течения и лечения туберкулеза, выраженностью внутрикожных проб с туберкулезными аллергенами.

## 2.6 Статистические методы

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ MS Excel 2019, Statistica v. 10. для организации и формирования матрицы данных, проведения автоматизированных табличных расчетов, подготовки графиков и диаграмм. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Различия между относительными величинами определялись с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  в программе Statistica 6.1. При этом рассматривали как общепринятый уровень достоверности 95% ( $p < 0,05$ ). Взаимосвязи между показателями изучались методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r). При наличии достоверных различий в частоте присутствия определенного фактора риска в группах определяли отношения шансов (ОШ) развития НПР 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 нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный анализ.

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

## ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

### 3.1 Спектр нежелательных побочных реакций, наблюдавшихся при химиотерапии туберкулеза у детей

Из 146 детей, включенных в ретроспективный раздел исследования, НПР аллергического типа наблюдались у 32 (21,9%) – I группа; токсико-аллергического характера у 22 (15,1%) – II группа; токсические НПР – 36 (24,7%) – III группа; отсутствовали НПР у 56 детей (38,3 %) – IV группа (рис. 5).

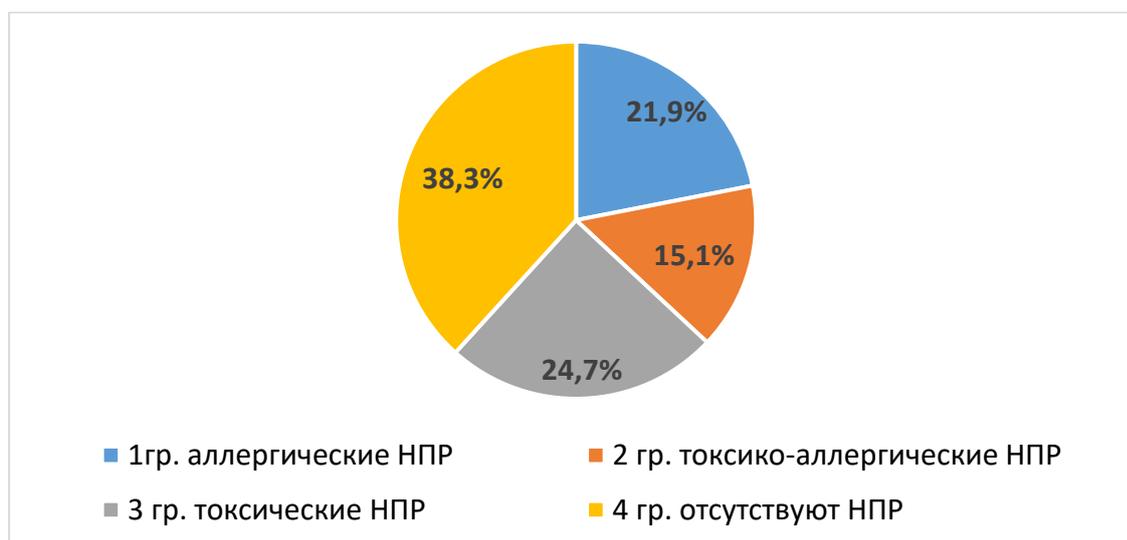


Рисунок 5 – Структура нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей

Состав клинических форм туберкулеза в четырех анализируемых группах детей представлен на рис. 6. Во всех группах преобладающей клинической формой заболевания был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Следует отметить, что первичный туберкулезный комплекс (ПТК) у пациентов I и II групп встречался значительно чаще, чем у детей III и IV групп (40,6% и 31,9% по сравнению с 13,8% и 17,8%;  $P < 0,05$ ) (рис. 6).

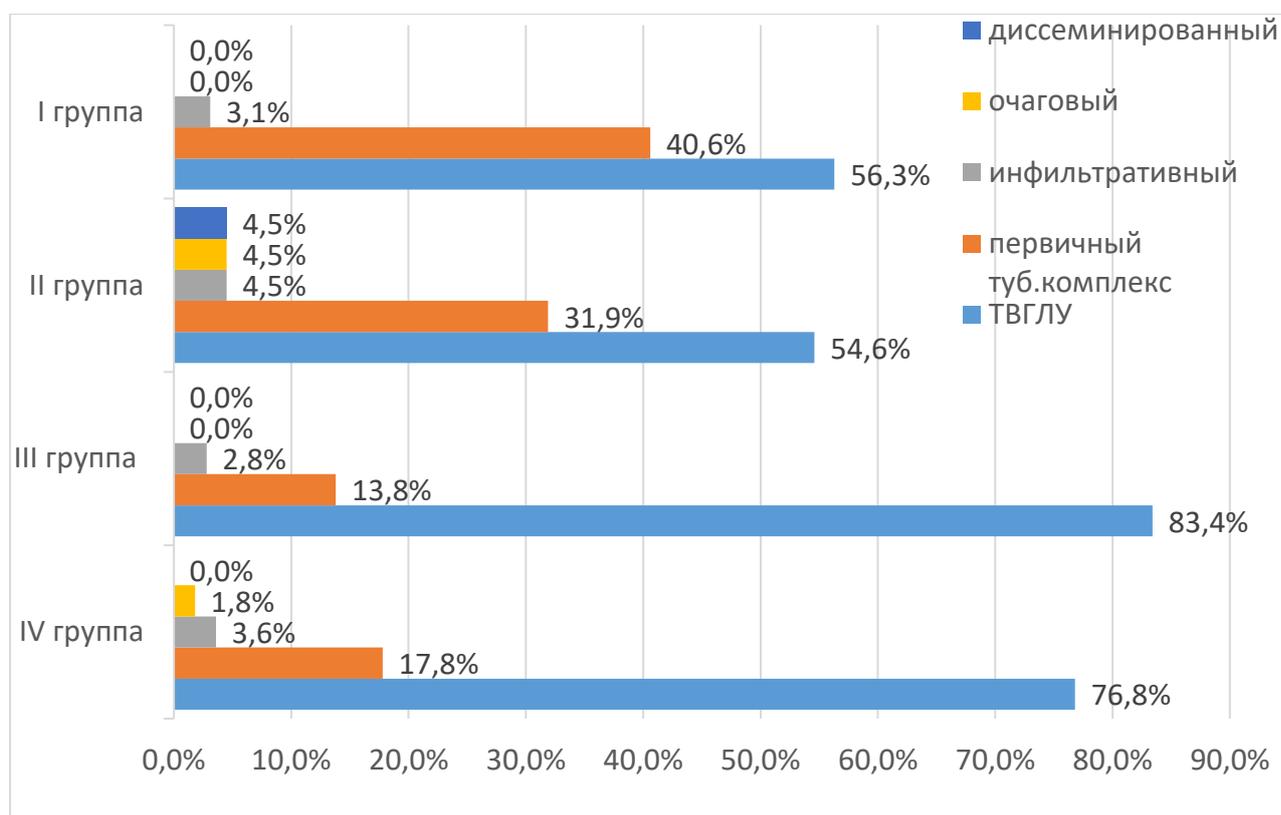


Рисунок 6 – Клинические формы туберкулеза у детей в четырех группах

Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса наблюдался в группах с близкой частотой: в I группе в 10 (31,2%) случаях, во II группе у 6 (27,3%) детей, в III группе в 13 (36,1%) случаях. в IV группе 19 (33,9%).

### 3.2 Клинические проявления нежелательных побочных реакций

Клинические проявления НПР были разнообразны, они проявлялись различными клиническими симптомами и лабораторными сдвигами и определялись в результате мониторинга в соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» [30]. Ниже представлены характеристики НПР в рассматриваемых группах детей.

У пациентов **I группы** (32 чел.) преобладала изолированная эозинофилия – 26 человек (81,2%). Эозинофилию расценивали как легкую при от 6 до 9% эозинофилов в лейкоцитарной формуле (до 500 клеток в мкл крови), умеренную

при 10-19% эозинофилов (500-1500 клеток в мкл), тяжелую при 20% и более эозинофилов (более 1500 клеток в мкл). Эозинофилия (изолированная) легкой степени отмечалась у 18 детей (69,2%), умеренная – у 6 (23,1%), тяжелая – у 2-х (7,7%). Помимо изолированной эозинофилии встречались ее сочетания с другими проявлениями аллергии (высыпания на коже, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит) у 4 (12,5%) детей, при этом эозинофилия легкой степени отмечалась у 1, умеренная – у 2-х, тяжелая – у 1 ребенка. Таким образом, в целом тяжелая эозинофилия (20% и более) отмечалась у 3 детей, из них у 2-х изолированно и у 1 с клиническими проявлениями. Кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), не сопровождающиеся эозинофилией, встречались редко – 6,3% (2 чел.).

У детей **II группы** (22 чел.) аллергические проявления в виде эозинофилии сочетались с проявлениями токсического действия препаратов на органы. При этом степень эозинофилии не имела существенных отличий от показателей I группы: эозинофилия легкой степени отмечалась у 15 детей (68,2%), умеренная – у 5 (22,7%), тяжелая – у 1 (4,5%). Кожные проявления аллергии (крапивница, дерматит, зуд) имели место у 4 детей: у 3 в сочетании с эозинофилией и у 1 изолированно. Среди пациентов этой группы (22 чел.) указанные проявления аллергии сочетались с повышением в сыворотке крови печеночных ферментов, что отмечалось у 13 (59,0%), повышением мочевой кислоты у 4 (18,3%) детей, сочетанием гиперферментемии и гиперурикемии у 5 (22,7%). Повышение печеночных ферментов до 1,5 норм имело место у 6 (27,2%), от 1,5 до 3-х норм – у 3 (13,6%), свыше 3-х норм у 2 (9%) пациентов. Более редкими проявлениями в этой группе были: мочевой синдром, боли в суставах – 1, диспепсические явления (рвота, тошнота, боли в животе) – 5, проявления со стороны ЦНС – 4 (нарушение сна – 1, светобоязнь – 1, гипервозбудимость – 1, слуховые галлюцинации – 1 ребенок). Анализ количества и характера НПР, развившихся у детей в группах, представлен в таблице 2. Из нее следует, что число нежелательных побочных реакций в группах на одного ребенка было различным. Наибольшее число НПР в расчете на 1 ребенка (2,9 реакции) отмечалось у пациентов из II группы (с токсико-аллергическими реакциями).

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза

Признаки	I гр. (32 чел.) аллергические реакции	II гр. (22 чел.) токсико- аллергические	III гр. (36 чел.) токсические реакции	Достоверность различий
Число НПР	n=37	n=64	n=70	
Эозинофилия	30 (81,1%)	21(32,8%)	-	$P_{I, II} < 0,05$ ( $\chi^2=7,3$ )
-----	-----	-----	-----	
<i>легкая</i>	19 (63,3%)	15 (71,4%)	-	
<i>умеренная</i>	8 (26,7%)	5 (23,8%)	-	
<i>тяжелая</i>	3 (10,0%)	1 (4,8%)	-	
Высыпания на коже	4 (10,9%)	3 (4,7%)	-	$P_{I, II} > 0,05$
Ринит, конъюнктивит	2 (5,4%)	-	-	
Бронхоспазм	1 (2,7%)	-	-	
Гриппоподобный синдром	-	2 (3,1%)	-	
Повышение трансаминаз	-	13 (20,3%)	36 (51,4%)	$P_{II, III} < 0,05$ ( $\chi^2=13,4$ )
-----	-----	-----	-----	
<i>до 1,5 норм</i>	-	6 (46,2%)	15 (41,6%)	
<i>1,5-3 нормы</i>	-	4 (30,7%)	11 (30,6%)	
<i>больше 3 норм</i>	-	3 (23,1%)	10 (27,8%)	
Гиперурикемия	-	9 (14,0%)	17 (24,2%)	$P_{I, II} < 0,05$ ( $\chi^2=7,3$ )
Нейротоксические реакции		4 (6,3%)	4 (5,7%)	$P_{II, III} > 0,05$
Диспептические явления	-	12 (18,8%)	10 (14,2%)	$P_{II, III} > 0,05$
Носовые кровотечение	-	-	1 (1,5%)	
Гнездная алопеция	-	-	1(1,5%)	
Нарушение цветовосприятия	-	-	1(1,5%)	
Кол-во НПР на 1 ребенка	1,15	2,90	1,94	

У детей **III группы** (36 чел.) с токсическими реакциями без признаков аллергии, повышение печеночных ферментов было основным проявлением НПР (36/51,4% из 70 токсических реакций); до 1,5 норм отмечалось у 15 (41,6%), от 1,5 до 3-х норм у 11 (30,6%) свыше 3-х норм у 10 (26,8%). Среди этих детей сочетание повышения печеночных ферментов и мочевой кислоты было у 9. Изолированное повышение мочевой кислоты у 8, в целом гиперурикемия составила 17/ 24,2% от всех токсических НПР. Помимо указанных биохимических изменений в этой группе встречались: диспепсические явления – 10 (в том числе, рвота 4), нейротоксические реакции 4 (1- судороги), и по одному случаю редких реакций: гнездная алопеция, нарушение цветовосприятия, носовые кровотечения.

У двух детей наблюдался гриппоподобный синдром (повышение температуры, катаральные явления в сочетании с сыпью).

### **3.3 Факторы, способные влиять на развитие явлений непереносимости аллергического и токсико-аллергического характера**

Были изучены показатели (факторы риска), которые могли ассоциироваться с аллергическими и токсико-аллергическими НПР (табл. 3) и с чисто токсическими реакциями (табл. 4).

Анализ возрастного фактора показал, что дети до 7 лет с одинаковой частотой встречались во всех группах пациентов с НПР и без них. Что касается детей раннего возраста (до 3-х лет), то наибольший их процент наблюдался в группе без НПР (25,0%), наименьший в группе аллергических НПР (I гр. – 9,4%;  $P < 0,05$ ). Детей с отягощенным аллергологическим анамнезом в рассмотренной когорте всего было 38 человек из 146: с пищевой аллергией – 18 (12,3%), лекарственной аллергией – 4 (2,7%), аллергическим ринитом – 4 (2,7%), поливалентной аллергией – 3 (2,0%), атопическим дерматитом – 6 (4,1%), бытовой аллергией 2 (1,4%), аллергией на укусы насекомых – 1 (0,7%). Дети с отягощенным аллергологическим анамнезом значительно чаще попадали в группы пациентов с аллергическими и токсико-

аллергическими НПР (I гр. – 13/40,6% и II гр. – 7/31,8%), чем в группы III – 7/19,4% и IV – 11/19,6% ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3 – Частота предикторов аллергических и токсико-аллергических реакций в группах детей

Предикторы	I группа (аллергические НПР) n=32	II группа (токсико- аллергические НПР) n=22	IV (без НПР) n=56	Достоверность различий
Возраст до 3 лет	3 (9,4%)	2 (9,1%)	14 (25,0%)	$P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,1$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,4$ )
Возраст до 7 лет	16 (50,0%)	13 (59%)	35 (62,5%)	$P_{I, II, IV} > 0,05$
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	13 (40,6%)	7 (31,8%)	11 (19,6%)	$P_{I, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=7,3$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=2,9$ )
Сопутствующая патология (не аллергическая)	15 (46,8%)	10 (45,4%)	19 (33,9%)	$P_{I, II, IV} > 0,05$
Распространенный, осложненный ТБ	10 (31,2%)	6 (27,3%)	19 (33,9%)	$P_{I, II, IV} > 0,05$
Первичный туб. 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 ХТ	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%)	$P_{I, IV} > 0,05$ ( $\chi^2=2,6$ ) $P_{II, IV} < 0,05$ ( $\chi^2=5,0$ )

Таблица 4 – Показатели детей с токсическими нежелательными побочными реакциями (НПР)

Показатели	III (токсические НПР) n= 36	IV (без НПР) n=56	Достоверность различий
Возраст до 3 лет	4 (11,1%)	14 (25,0%)	$P_{III, IV} < 0,05 (\chi^2=5,3)$
Возраст до 7 лет	22 (61,1%)	35 (62,5%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	7 (19,4%)	11 (19,6%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Сопутствующая патология (не аллергическая)	13 (36,1%)	19 (33,9%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Распространенный, осложненный ТБ	13 (36,1%)	19 (33,9%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Первичный туб. комплекс	5 (13,8%)	10 (17,8%)	$P_{III, IV} > 0,05$
IV режим ХТ	5 (13,8%)	10 (17,8%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Амикацин в схеме	4 (11,1%)	5 (8,9%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Гиперергическая проба Манту	4 (11,1%)	6 (10,7%)	$P_{III, IV} > 0,05$
Гиперергическая проба с АТР	8 (22,2%)	11 (19,6%)	$P_{III, IV} > 0,05$

В отношении влияния на развитие НПР другой (не аллергической) сопутствующей патологии данных выявить не удалось, противопоказания учитывались перед назначением терапии. Сопутствующая патология была представлена у 57 человек из 146 следующими заболеваниями. Синдром Жильбера- 2 (1,4%), дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) – 17 (11,6%), хронический тонзиллит – 8 (5,5%), персистирующая герпес вирусная инфекция – 2 (1,4%), нарушение ритма сердца – 2 (1,4%), хронический ринит – 2 (1,4%), эпилепсия – 2 (1,4%), миопия средней степени – 3 (2,0%), ожирение различных степеней – 6 (4,1%), врождённый порок сердца (ВПС) – 3 (2,0%), «другие заболевания кишечника» - дисбактериоз кишечника – 2 (1,4%), недержание мочи – 4 (2,7%), анемии различных степеней – 2 (1,4%), детский церебральный паралич (ДЦП) – 2(1,4%).

Следует отметить, что в группах детей с аллергией на противотуберкулезные препараты (I гр. и II гр.) достоверно чаще встречался первичный туберкулезный комплекс в качестве клинической формы заболевания. Можно предположить, что это обусловлено наличием аллергических механизмов в патогенезе развития «первичного аффекта» – легочного очага в составе первичного туберкулезного комплекса, по сравнению с более распространенной формой первичного туберкулеза – туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Гиперергический характер внутрикожной пробы с туберкулином (Манту с 2 ТЕ) достоверно чаще наблюдался в группе с аллергическими НПР, чем в группе без НПР (21,9% и 10,7%;  $P < 0,05$ ). Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) была гиперергической достоверно чаще у детей с токсико-аллергическими реакциями, чем без НПР (36,3% и 19,6%;  $P < 0,05$ ). Осложненный и/или распространенный характер процесса встречались с близкой частотой во всех группах детей.

Доли детей из очагов с МЛУ МБТ (IV РХТ) в анализируемых группах пациентов были следующими. В I группе детей, получавших IV РХТ оказалось 2 (6,0%), во II группе – у 5 (22,7%), в III группе – у 5 (13,8%) в IV группе – у 10 (17,8%) детей. Таким образом, в группе детей с чисто аллергическими НПР (I группа) установлена достоверно меньшая доля детей, получавших IV РХТ, по сравнению со II, III и IV группами пациентов ( $P < 0,05$ ). Среди детей с токсико-аллергическими реакциями (II группа) применение IV РХТ составило 22,7% (наиболее высокая частота). Использование амикацина в схеме лечения встречалось примерно с одинаковой у пациентов в группах аллергических реакций, токсических реакций и без них, но в группе токсико-аллергических реакций была выше ( $P < 0,05$ ). Амикацин был отдельно включен в анализ как препарат, наиболее часто ответственный за аллергические НПР по данным литературы [27, 44, 47].

Для наиболее значимых факторов риска (у которых различия в частотах встречаемости в группах с наличием НПР и без них оказались достоверны по критерию  $\chi^2$ ) были рассчитаны отношения шансов (ОШ) развития НПР

аллергического и токсико-аллергического характера и 95% доверительные интервалы, позволяющие определить достоверность отношения шансов (табл. 5).

Таблица 5 – Отношения шансов развития аллергических и токсико-аллергических реакций

Фактор риска	I группа (аллергические НПР)		II группа (токсико-аллергические НПР)	
	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ отношения шансов	Отношение шансов	95% ДИ отношения шансов
Возраст до 3-х лет	0,310	0,082-1,178	0,207	0,044-0,980
Аллергические реакции и заболевания в анамнезе	2,799*	1,066-7,351*	1,909	0,627-5,812
Первичный туб. комплекс	3,147*	1,178-8,407*	2,147	0,695-6,633
IV РХТ	0,307	0,063-1,498	1,533	0,452-5,202
Амикацин в схеме	0,486	0,147-1,605	1,000	0,316-3,163
Гиперергическая проба Манту	2,333	0,709-7,681	0,833	0,155-4,481
Гиперергическая проба с АТР	1,860	0,686-5,038	2,338	0,786-6,956
(*) – достоверно значимые ОШ				

В качестве контроля использовалась группа без НПР. Оказалось, что только 2 из выделенных нами факторов риска позволяют говорить о более высоком шансе развития аллергических НПР достоверно: отягощенный аллергологический анамнез повышал шанс в 2,8 раза, а первичный туберкулезный комплекс как форма заболевания – в 3,1 раза. При наличии гиперергических результатов пробы Манту и пробы с АТР шанс развития аллергических НПР увеличивается примерно в 2 раза, но с учетом 95% доверительных данных этот показатель недостоверен. Для токсико-аллергических реакций достоверных ОШ не было, так как во всех случаях нижняя граница 95% ДИ <1.

Все реакции были обратимы на фоне симптоматического лечения, временная отмена или замена препаратов требовалась при аллергических НПР – 8 (25,0%) больных, при токсико-аллергических реакциях – 10 (45,5%) (P <0,05).

### *Клинический пример №1*

Мальчик Б., 8 лет (2012 г.р.). Прибыл из другого региона РФ и Санкт-Петербург в 2020 году. Туберкулезный контакт не установлен. Вакцинирован БЦЖ, рубчик 5 мм. В анамнезе пищевая аллергия на пшено в дошкольном возрасте (сыпь, бронхоспазм) – 2 эпизода. Динамика проб Манту с 2 ТЕ: 2013 р 4 мм, 2014 р 8 мм, 2015 р 7 мм, 2016 р 10 мм. 2017 р 11мм. В 2018 – 2019 гг. пробы Манту не ставили. Проба с АТР октябрь 2020 р 11 мм ареола 15 мм. QuantiFERON тест положительный. По результатам иммунодиагностики направлен в противотуберкулезный диспансер (ПТД). В ноябре 2020 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК): «Единичные кальцинаты в S<sub>8</sub> правого легкого и S<sub>9</sub> левого легкого. Массивное обызвествление в бронхопульмональной группе ВГЛУ справа, более мелкие кальцинаты в паратрахеальной, трахеобронхиальной, бифуркационной группах лимфоузлов». На ФБС «устье верхнедолевого бронха сужено на 1/3 за счет отека и давления извне». Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, трахеобронхиальной, бронхопульмональной слева, бифуркационной групп в фазе неполной кальцинации, осложненный очагами отсева в S<sub>8</sub> правого легкого и S<sub>9</sub> левого легкого. Сопутствующий диагноз: Ожирение II-III ст. (масса 45 кг). Начат III РХТ в составе: изониазид 0,45; рифампицин 0,45; этамбутол 1,0; пипразинамид 1,0.

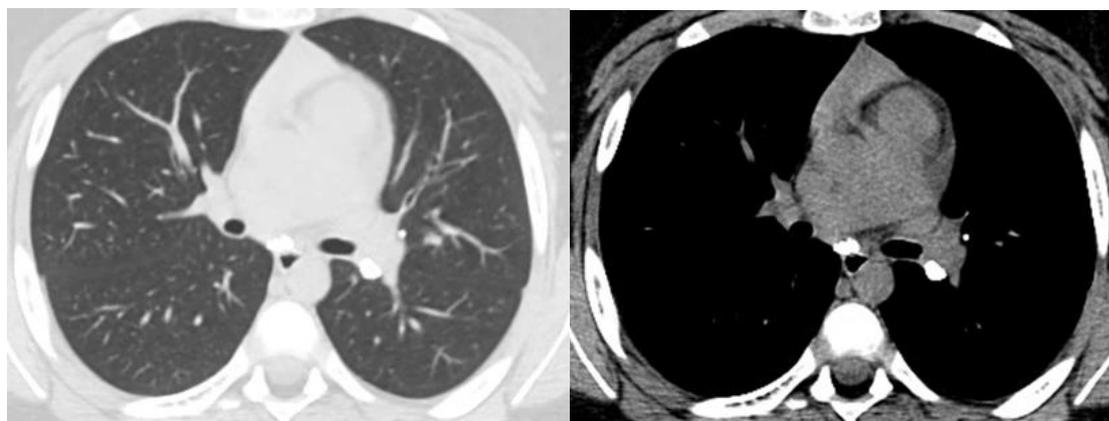


Рисунок 7 – Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Б., 8 лет. Обызвествления в бифуркационных и бронхопульмональных лимфоузлах слева

Через 15 дней от начала лечения у ребенка развились повышение температуры до  $39^{\circ}\text{C}$ , головная боль, тошнота, рвота, сыпь на коже туловища. Консультация инфекциониста – данных за инфекционную патологию нет (проведены тесты для исключения инфекционных заболеваний, паразитарных инвазий). Уровень трансаминаз в сыворотке и другие клинические и биохимические показатели крови и мочи оставались в пределах нормы. Рифампицин был временно отменен, проведена десенсибилизирующая терапия, в результате чего вышеуказанные симптомы исчезли. В дальнейшем у мальчика подтвердилась непереносимость рифампицина в виде гриппоподобного синдрома (тошнота, сыпь, диарея, озноб, подъем температуры до  $39\text{-}40^{\circ}\text{C}$ ), что повторялось еще 2-хкратно при попытке возобновления приема рифампицина в день приема. В связи с этим рифампицин был отменен окончательно и заменен на протинамид. Переносимость измененного режима была удовлетворительной, отмечалось повышение уровня мочевой кислоты до  $487\text{ мкмоль/л}$  (норма у детей до 12 лет  $120\text{-}330\text{ мкмоль/л}$ ). Суточная доза пиразинамида была уменьшена с  $20\text{ мг/кг}$  до  $15\text{ мг/кг}$  (в пределах действующих клинических рекомендаций). Других НПР выявлено не было.

Интенсивная фаза составила 60 доз. Фаза продолжения 120 доз: изониазид  $0,45$ , пиразинамид  $1,0$  амбулаторно. После проведения основного курса лечения констатирован «Клинически излеченный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, с формированием остаточных изменений в виде крупных кальцинатов ВГЛУ». Таким образом, у ребенка в процессе лечения по III РХТ отмечалась индивидуальная непереносимость рифампицина, проявившаяся токсико-аллергической реакцией в виде гриппоподобного синдрома. Данный вид НПР может протекать под маской «ОРВИ» или другого инфекционного заболевания и требовать дифференциальной диагностики. Подтверждением его является исчезновение симптоматики после отмены рифампицина и повторное ее появление в случае назначения. Гриппоподобный синдром требует полной отмены и замены рифампицина на другой препарат.

### ***Клинический пример №2***

Девочка Р., 4 года. 2015 г.р. Уроженка Таджикистана. В Санкт - Петербурге с возраста 1 год. Перенесла пневмонию в 2018 году. Вакцинирована БЦЖ, рубчика нет. В анамнезе аллергические реакции не выявлены.

Динамика проб Манту с 2ТЕ: 2017 р 2, 2018 отр, 2019 р10, 2019 г. проба с АТР р10. Имела ранее не известный туберкулезный контакт с тетей, приехавшей из Таджикистана в 2018, дополнительных сведений о контакте нет.

При обследовании на туберкулезном отделении. Состояние удовлетворительное. Вес 16,4 кг, рост 110 см. Жалоб нет. Внешне без симптомов интоксикации. Кожа чистая. Пальпируются множественные мелкие периферические лимфоузлы в 7 группах, в остальном без особенностей. Клинический анализ крови: Нв 126 г/л, Эр  $4,74 \cdot 10^{12}/л$ , L  $6,9 \cdot 10^9/л$ , п/я 0%, с/я 39% эоз. 3%, лимф. 53%, мон. 5%, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови без патологии при поступлении и в течении всего периода наблюдения. Результаты анализов мокроты и промывных вод бронхов на МБТ отрицательны всеми методами. Обследование на гельминты, лямблии – отрицательные.

МСКТ органов грудной клетки при поступлении в стационар в октябре 2019: «Единичные, нечетко очерченные очаги в S<sub>1-2</sub> левого легкого. Увеличенные парааортальные и бронхопульмональные лимфатические узлы слева с мелкими включениями солей кальция».

Диагноз: Первичный туберкулезный комплекс S<sub>1-2</sub> левого легкого в фазе инфильтрации МБТ (-).

Начата терапия по стандартному III РХТ (изониазид 0,15; рифампицин 0,15; пиразинамид 0,3; этамбутол 0,25). Через месяц после начала химиотерапии клинический анализ крови выявил эозинофилию: Нв 125 г/л, Эр  $4,83 \cdot 10^{12}/л$ , L  $5,6 \cdot 10^9/л$ , п/я 2%, с/я 32% эоз. 10%, лимф. 47%, мон. 9%, СОЭ 8 мм/ч. Терапия была продолжена с добавлением антигистаминного препарата (цетиризин по 5 капель 2 раза в день) с контролем через 10 дней, эозинофилия была купирована. Однако, через 14 дней анализ крови вновь выявил нарастание эозинофилии уже до 20%, других патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах

крови не выявлено, клинических проявлений аллергии не было. Препараты были временно отменены с проведением курса десенсибилизирующей терапии (цетиризин по 5 капель 2 раза в день), сорбента (полиметилсилоксана полигидратзостерин 7,5 г 2 раза в сутки) 7 дней. Обследование на гельминтов – отрицательный результат. Через 14 дней терапия была возобновлена при нормальном содержании эозинофилов и проведена полностью согласно III режиму (общая продолжительность 7 мес.). В процессе лечения еще дважды отмечалась эозинофилия до 14% и до 8%, купированная назначением антигистаминных препаратов без отмены химиотерапии. Лечение было эффективным. По данным МСКТ произошло рассасывание очагов в S<sub>1-2</sub> левого легкого и уменьшение внутригрудных лимфатических узлов слева. Таким образом, у ребенка отмечалась изолированная эозинофилия в клиническом анализе крови, достигающая степени тяжелой, что требовало однократной временной отмены ПТП, а в дальнейшем повторных курсов антигистаминных препаратов.

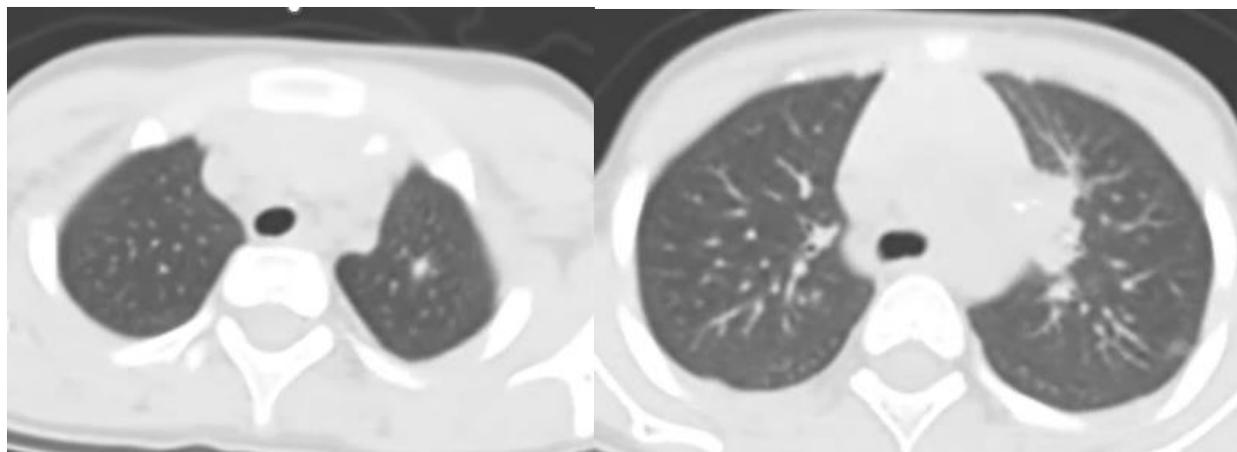


Рисунок 8 – Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Р., 4-х лет (в начале лечения): очаг в S<sub>1-2</sub> левого легкого, увеличенные ВГЛУ бронхопульмональной группы слева с участками кальцинации

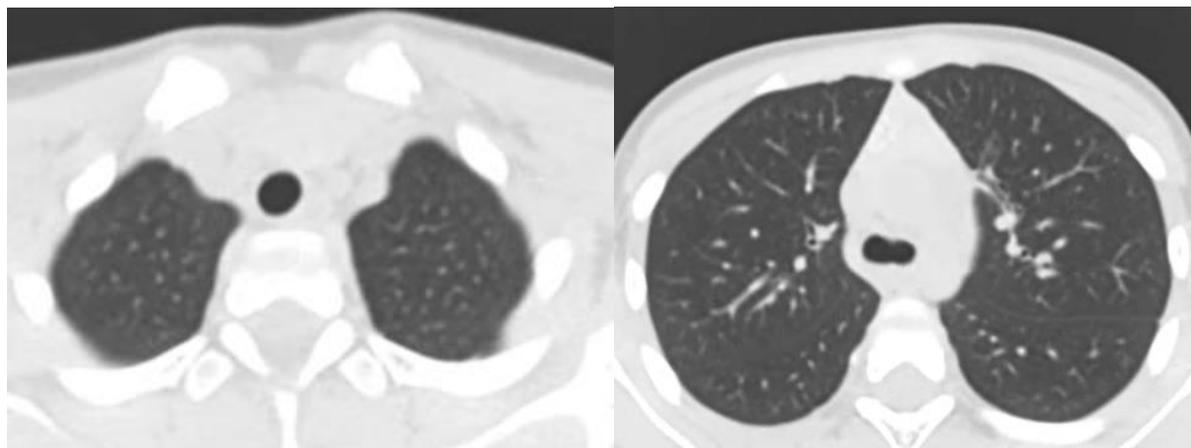


Рисунок 9 – Компьютерная томография органов грудной клетки девочки Р. 4-х лет (в конце лечения): очаг в S<sub>1-2</sub> левого легкого рассосался, уменьшение размеров ВГЛУ бронхопульмональной группы слева

На основании данной главы исследования можно сделать следующие выводы:

1. Из 146 детей, включенных в ретроспективное исследование, получающих противотуберкулезные препараты, у 56 детей (38,3 %) отсутствовали НПР при проведении интенсивной фазы химиотерапии. Нежелательные побочные реакции с аллергическими проявлениями (аллергические и токсико-аллергические) в сумме наблюдались 37,0% детей, чаще чем чисто токсические (24,7%).
2. Аллергические реакции у детей в процессе химиотерапии ТБ встречались с частотой 21,9%. Преобладала изолированная эозинофилия, которая только в единичных случаях достигала высокой (более 20%) степени - у 3-х детей.
3. Токсико-аллергические реакции встречались с частотой 15,1%, сопровождалась, помимо аллергических проявлений, клинико-лабораторными отклонениями со стороны печени и других органов, чаще требовали временной отмены лечения по сравнению с чисто аллергическими НПР.

4. Отягощенный аллергологический анамнез увеличивал шанс развития аллергических НПР в 2,8 раза, наличие первичного аффекта в легочной ткани в 3,1 раза.
5. Ранний возраст, применение IV РХТ, наличие амикацина в схеме лечения, осложненный/распространенный характер процесса, не ассоциировались с повышенным риском аллергических НПР.
6. Гиперергическая проба Манту и гиперергическая проба с АТР достоверно чаще встречались в группах детей с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями соответственно по сравнению с детьми без НПР. Однако отношение шансов было не достоверно по сравнению с контролем.
7. Разработка лабораторных тестов, позволяющих определить уровень сенсибилизации организма ребенка к противотуберкулезным препаратам, востребована клинической практикой. На решение этой задачи направлена проспективная часть исследования.

#### **ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

В качестве специального метода диагностики сенсibilизации к лекарственным препаратам применялся тест активации базофилов (БАТ) методом проточной цитометрии.

Всем 50 детям, включенным в проспективное исследование, для диагностики сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам проводился БАТ на те препараты, которые они получали согласно режиму ХТ. Исследование выполнялось через 2 недели после начала приема препаратов. Из 50 детей 46 прошли тестирование на сенсibilизацию к 4 препаратам и 4 ребенка к 3 препаратам. Срок наблюдения составил 2 месяца. Назначение режима химиотерапии (РХТ), мониторинг и оценка возможных нежелательных побочных реакций проводились согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2018, 2020 г., 2022 г.).

У 50 детей, обследованных методом БАТ, были диагностированы следующие клинические формы туберкулеза: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) не осложненный – 17 (34,0%), ТВГЛУ осложненный – 13 (26,0%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 9 (18,0%), инфильтративный – 2 (4,0%), очаговый – 3 (6,0%), диссеминированный туберкулез – 4 (8,0%), туберкулезный плеврит – 2 (4,0%). В структуру осложненного ТВГЛУ (26,0%) входили: очаги отсевов в легочной ткани – 10 (20,0%), туберкулез бронхов 2 (4,0%) и бронхолегочное поражение – 1 (2,0%). 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, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Количество проведенных исследований методом БАТ и их результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты тестирования сенсibilизации к противотуберкулезным препаратам методом теста активации базофилов

Препарат	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>

Проведено 196 исследований, среди них получено положительных результатов БАТ (наличие сенсibilизации к препаратам) – 38 из 196 (19,4%). Наиболее часто отмечались положительные результаты в БАТ на рифампицин – 23,9% и этамбутол – 23,4%, наиболее редко – на изониазид 9,3% (табл. 6).

Анализ переносимости химиотерапии у 50 детей показал, что только у 18 (36,0%) из них отсутствовали НПР, аллергические НПР были у 7 (14,0%), токсико-аллергические у 11 (22,0%) и токсические у 14 (28,0%). На основании анамнеза, клинических и лабораторных данных на момент исследования другие причины аллергических реакций (помимо приема противотуберкулезных препаратов) были исключены. Таким образом, процентное соотношение вариантов НПР (аллергических, токсико-аллергических, токсических) в проспективном исследовании примерно совпадало с таковым в ретроспективном исследовании. В зависимости от наличия или отсутствия НПР дети (50 чел.) были разделены на 3 группы.

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

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

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

Клинико-лабораторные проявления НПР у детей I группы и II группы представлены на рисунках 10 и 11.

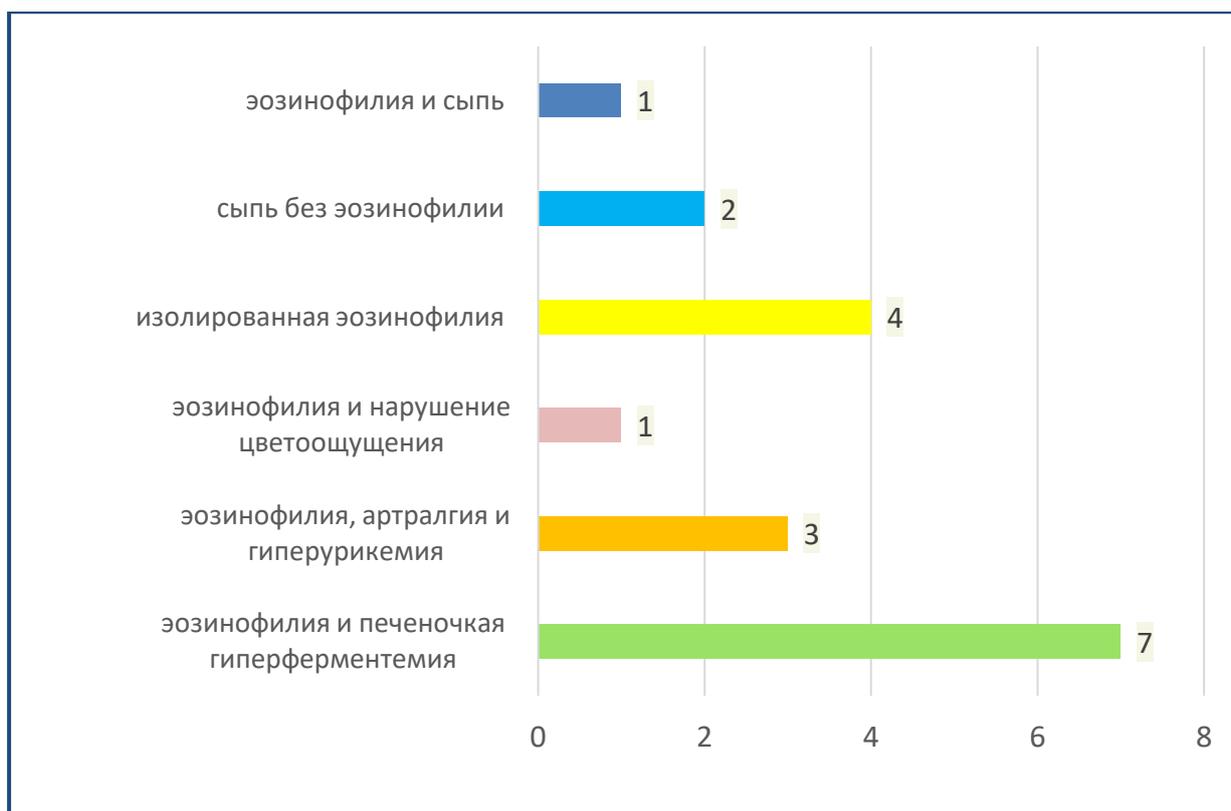


Рисунок 10 – Проявления аллергических и токсико-аллергических побочных реакций на противотуберкулезные препараты, I группа детей (n=18)

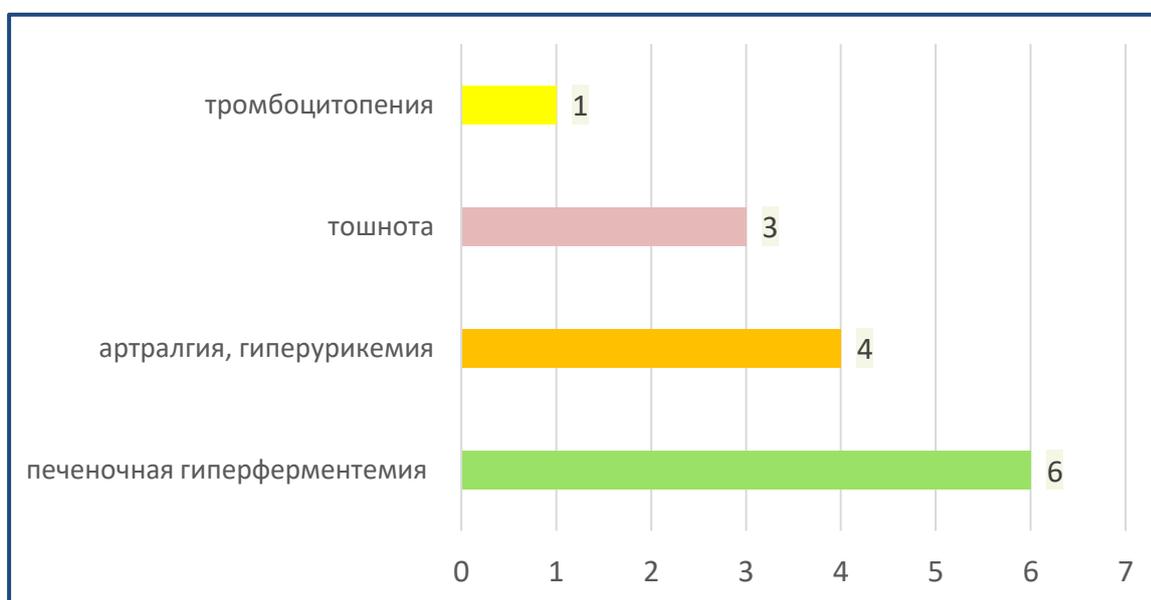


Рисунок 11 – Проявления токсических побочных реакций на противотуберкулезные препараты, II группа детей (n=14)

Из 50 протестированных детей отрицательные результаты БАТ на все принимаемые препараты были у 20 пациентов (40,0%). Детей, у которых зарегистрирован положительный результат БАТ было 30 (60,0%), в том числе, положительный БАТ к 1 препарату – у 22 (44,0%) пациентов и положительный к 2 препаратам – у 8 (16,0%).

При анализе результатов тестирования детей в 3-х группах оказалось, что отрицательные результаты теста БАТ достоверно чаще встречались в III группе детей (без НПР) – у 15/18 (83,3%,  $P < 0,05$ ), чем в I гр. – у 1/18 – (5,6%) и II гр. – у 4/14 (28,6%) пациентов (рис. 12). Соответственно в III группе значительно реже были положительные результаты теста БАТ как к одному, так и двум ПТП ( $P < 0,05$ ). В I группе детей, у которых имели место аллергические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, доля детей с положительным результатом БАТ (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе с чисто токсическими НПР – 71,1% ( $P = 0,07$ ;  $\chi^2 = 3,3$ ) и значительно выше, чем в III группе без НПР – 16,7% ( $P < 0,05$ ;  $\chi^2 = 54,9$ ).

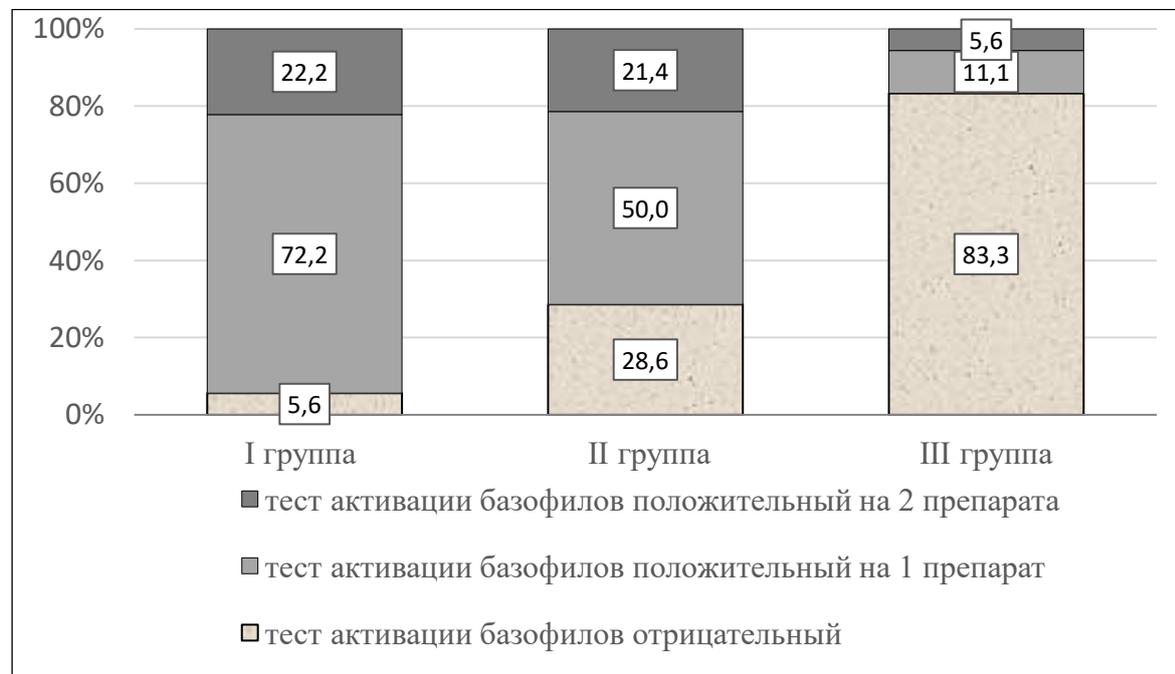


Рисунок 12 – Доля детей с положительными и отрицательными результатами теста активации базофилов в трех группах пациентов

При сопоставлении доли положительных тестов на отдельные препараты (табл. 7) было установлено, что у детей I группы наиболее часто встречались

положительные тесты на этамбутол – 42,9% (положительны 6 из 14 тестов) и рифампицин 35,3% (положительны 6 из 17 тестов). Среди детей II группы наиболее часто положительным был БАТ на пиразинамид 46,2%. Следует отметить, что в группе детей с отсутствием НПР положительные результаты БАТ встречались с частотой 5,6% (положительны 4 теста из 70), что достоверно более редко по сравнению как с I группой (31,4%,  $P < 0,05$ ), так и со II группой (21,4%,  $P < 0,05$ ).

Таблица 7 – Доля положительных результатов теста активации базофилов в группах детей

Препарат	I группа	II группа	III группа
Изониазид	3/14 (21,4%)	1/13 (7,7%)	0/16 (0%)
Рифампицин	6/17 (35,3%)	4/13 (30,8%)	1/16 (6,3%)
Пиразинамид	4/17 (23,5%)	6/13 (46,2%)	0/18 (0%)
Этамбутол	6/14 (42,9%)	1/13 (7,7%)	3/14 (21,4%)
Амикацин	2/3	0/2	0/2
Левофлоксацин	1/2	0/1	0/1
Циклосерин	0/1	-	0/1
Парааминосалициловая кислота	0/1	-	0/1
Линезолид	0/1	-	0/1
Протионамид	-	0/1	-
Всего	22/70 (31,4%)	12/56 (21,4%) $P_{II-III} = 0,17$ ; $\chi^2 = 1,89$	4/70 5,6% $P_{I-III} = 0,00008$ ; $\chi^2 = 15,5$

Приводим клинические примеры.

***Клинический пример №3.***

Девочка С. 13 л. Находилась на стационарном лечении в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская инфекционная больница №3» (СПбГБУЗ ДИБ№3) в 2023 году с диагнозом «Правосторонний экссудативный плеврит туберкулезной этиологии, МБТ (-)». (рис. 13).

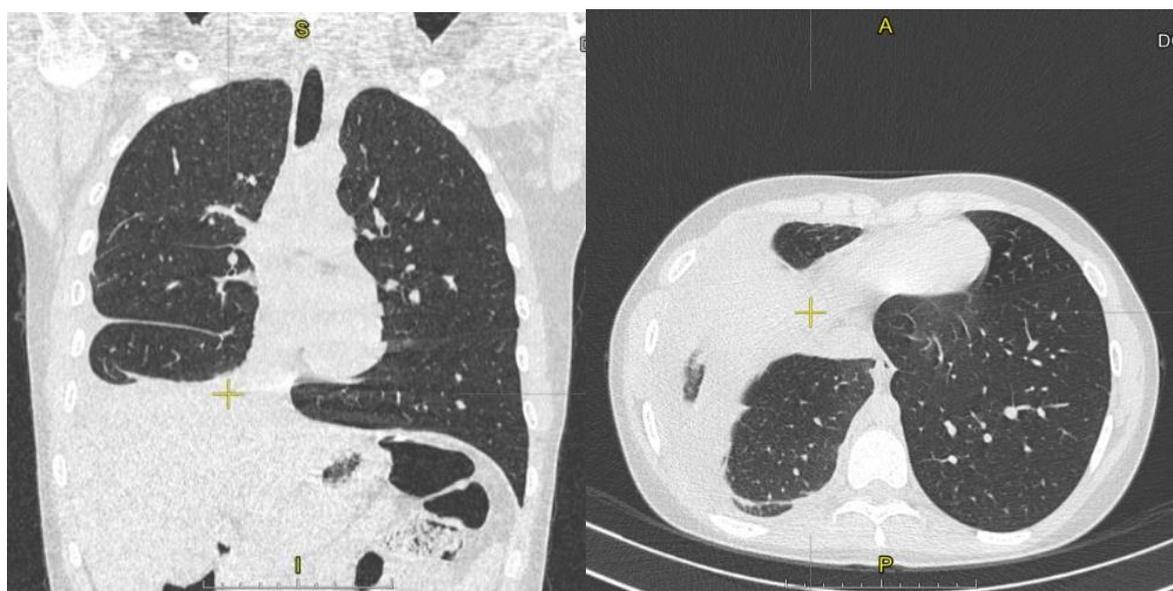


Рисунок 13 – Компьютерная томограмма органов грудной клетки девочки С., 13 лет в начале лечения. Плевральный экссудат справа

Аллергологический анамнез спокойный. Получала лечение по III режиму химиотерапии стандартным набором противотуберкулезных препаратов первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). При начале химиотерапии туберкулеза клинико-лабораторных проявлений аллергии, а также нарушений функции печени не было. Через 1 месяц после начала противотуберкулезной химиотерапии при проведении планового контрольного обследования отмечалась появление эозинофилии до 10% (650 кл. в 1 мкл.) в клиническом анализе крови (исходный показатель 3% (195 кл. в 1 мкл.)). Одновременно в биохимическом анализе крови отмечалось повышение АЛТ до 227

ед/л (более, чем в 4 раза выше нормы) и АСТ до 292 ед/л (более, чем в 5 раз выше нормы), что является показанием к отмене противотуберкулезного лечения. Ребенку были отменены противотуберкулезные препараты, назначена дезинтоксикационная терапия, антигистаминные препараты, сорбенты. Проведен тест активации базофилов, который оказался положительным на 2 противотуберкулезных препарата. Индекс активации базофилов на изониазид 1,4 (N 0-1,1); индекс активации базофилов на этамбутол 3,6 (N 0-1,1). На остальные препараты индекс активации базофилов в норме. По результатам исследования были установлены «препараты-виновники» в развитии токсико-аллергической реакции, возобновлена химиотерапия с заменой этамбутола на амикацин. Изониазид в схеме лечения, учитывая его высокую значимость, решено было сохранить под прикрытием курсов антигистаминной терапии. Курс противотуберкулезной терапии окончен эффективно клиническим выздоровлением ребенка (рис. 14).

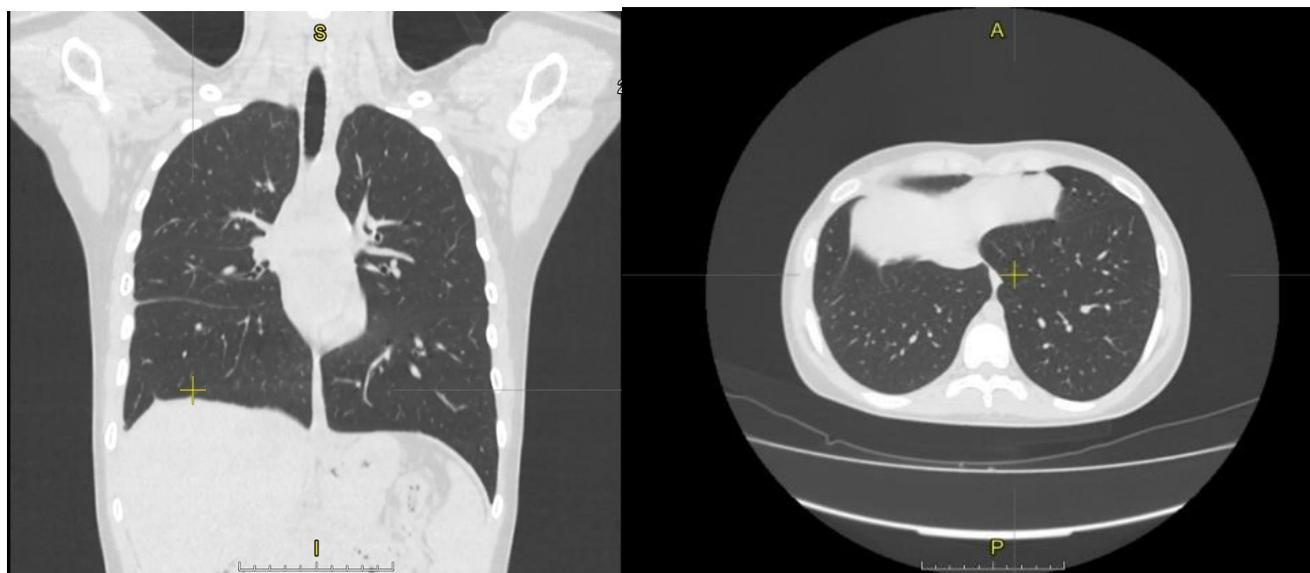


Рисунок 14 – Компьютерная томограмма органов грудной клетки девочки С., 13 лет в конце интенсивной фазы химиотерапии. Рассасывание экссудативного плеврита справа

#### ***Клинический пример №4***

Девочка Ч., 4 г. Находилась на стационарном лечении в СПбГБУЗ «Детская инфекционная больница №3» в 2023 году с диагнозом: «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева в фазе неполной кальцинации, МБТ (-)». В анамнезе эпизоды аллергических реакций на орехи, что проявлялось в виде сыпи на коже и зуда. На момент поступления в стационар аллергических проявлений не было. Прошла стандартное обследование специалистов, включая офтальмолога, нарушений со стороны органов зрения не выявлено. Получала лечение по III режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид). Через 1 месяц от начала лечения в клиническом анализе крови выявлено 9% (450 кл. в 1 мкл) эозинофилов, другие показатели без отклонений. В биохимическом анализе крови АЛТ до 69 ед/л (незначительное повышение) и АСТ до 51 ед/л (верхняя граница нормы). Ребенку выполнен БАТ на все принимаемые противотуберкулезные препараты. Получен положительный результат на два препарата: индекс активации базофилов на рифампицин 1,4 (N 0-1,1), индекс активации базофилов на этамбутол 2,0 (N 0-1,1). Одновременно офтальмологом выявлена типичная токсическая реакция на препарат этамбутол в виде нарушения цветоощущения. Учитывая высокую сенсibilизацию к этамбутолу по тесту БАТ в сочетании с характерным для него токсическим действием на орган зрения, данная нежелательная побочная реакция расценена как токсико-аллергическая на этамбутол. Препарат отменен на весь период лечения. С учетом положительный БАТ на рифампицин, хотя его применения продолжено, усилена гепатопротекторная терапия и курсы антигистаминных препаратов и дальнейшее лечение завершено успешно без НПР.

## ГЛАВА V

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ТОКСИКО- АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ТЕСТА АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ

С целью изучения прогностического значения БАТ для развития аллергических и токсико-аллергических НПР было рассчитано отношение шансов (ОШ) развития этих реакций в I группе – 18 детей с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями и III группе – 18 пациентов (НПР отсутствуют). Расчет отношения шансов появления аллергических и токсико-аллергических реакций (табл. 8) показал, что при положительном тесте БАТ у ребенка шанс возникновения клинико-лабораторных проявлений аллергии достоверно выше, чем при отрицательном результате (доверительный интервал 7,9-906,8). С учетом того, что нижняя граница 95% доверительного интервала больше 1, данный результат является достоверным.

Таблица 8 – 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	85,0 (7,9 – 906,8)
III группа (нежелательные побочные реакции отсутствуют)	3	15	18	

Изучено соотношение положительных и отрицательных результатов на отдельные препараты в группах (рис.15).

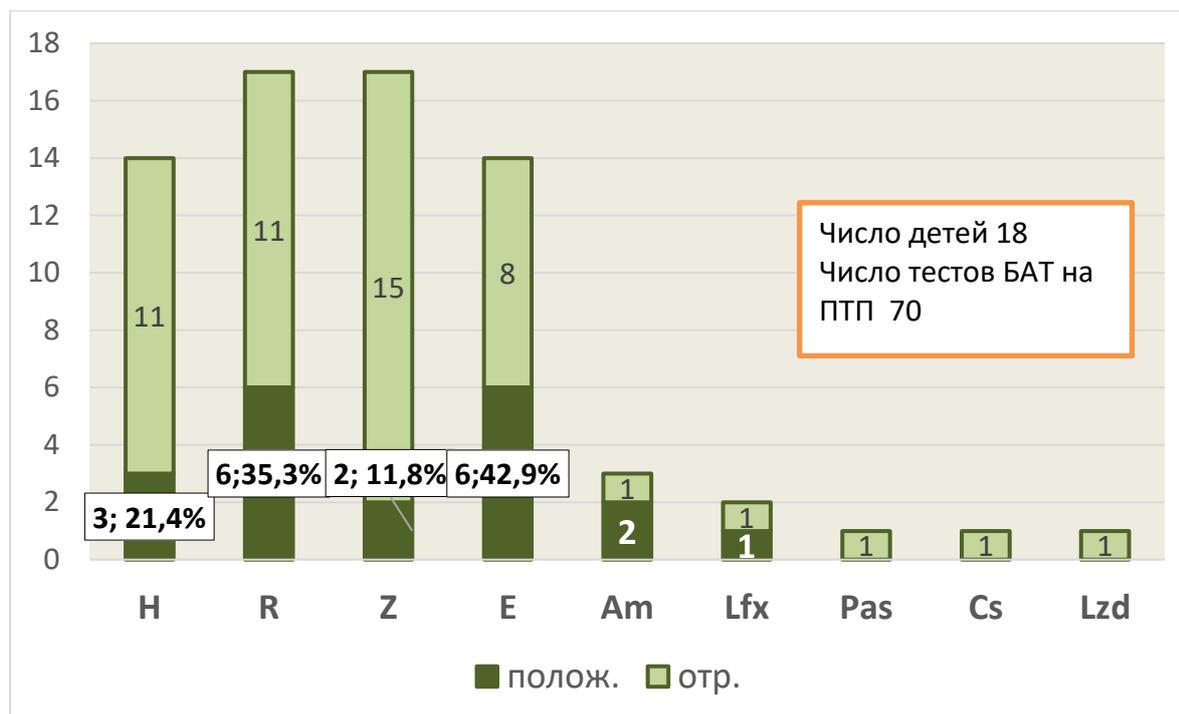


Рисунок 15 – Соотношение положительных и отрицательных результатов теста активации базофилов (БАТ) на отдельные препараты у детей в I группе (аллергические и токсико-аллергические НПР)

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Am – амикацин, Lfx – левофлоксацин, PAS – аминосалициловая кислота, Cs – циклосерин, Lzd – линезолид.

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%.

Во II группе детей (с токсическими НПР) установлена следующая частота сенсibilизации к противотуберкулезным препаратам (рис. 16).

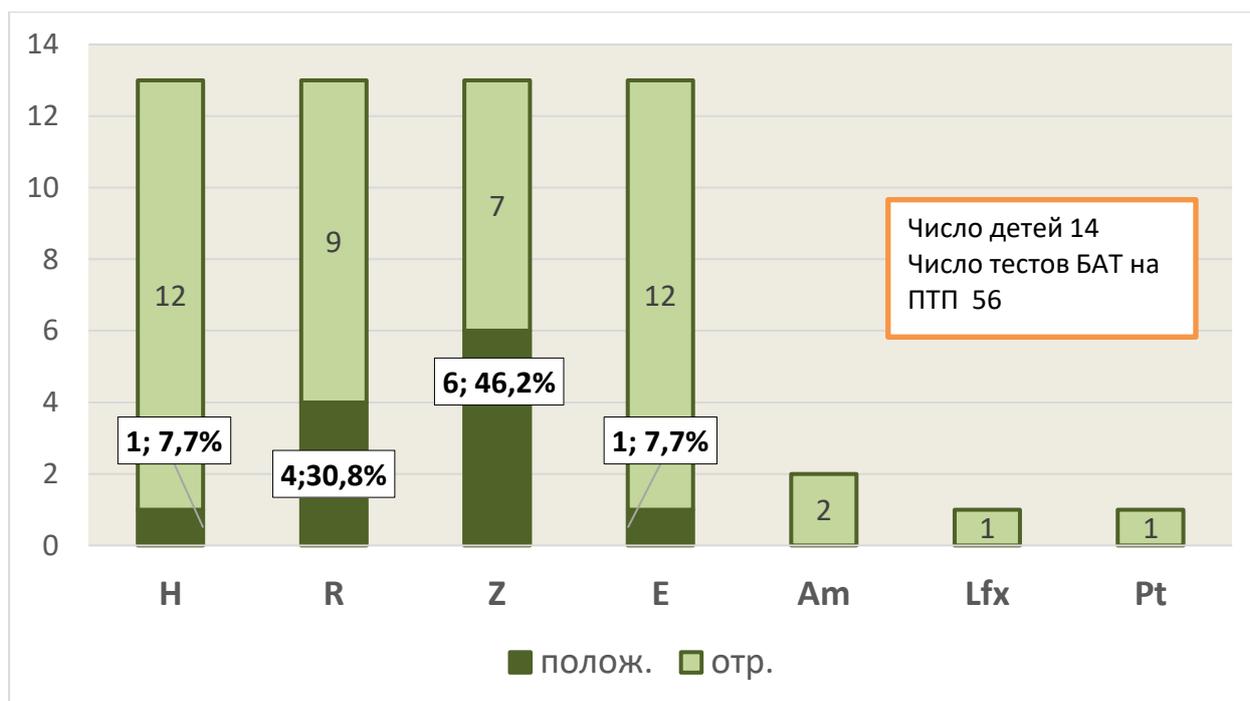


Рисунок 16 – Соотношение положительных и отрицательных результатов теста активации базофилов (БАТ) на отдельные препараты у детей II группы

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Am – амикацин, Lfx – левофлоксацин, Pt – протионамид.

Среди детей II группы (токсические реакции) наиболее часто отмечен положительный результат БАТ на пиразинамид – 46,2%, далее – рифампицин – 30,8%, с одинаковой частотой – 7,7% отмечались положительные результаты БАТ на изониазид и этамбутол.

В III группе детей, у которых не было НПР на препараты (рис. 17) отмечены положительные результаты БАТ в единичных случаях на этамбутол – 21,4% и рифампицин – 6,3%.

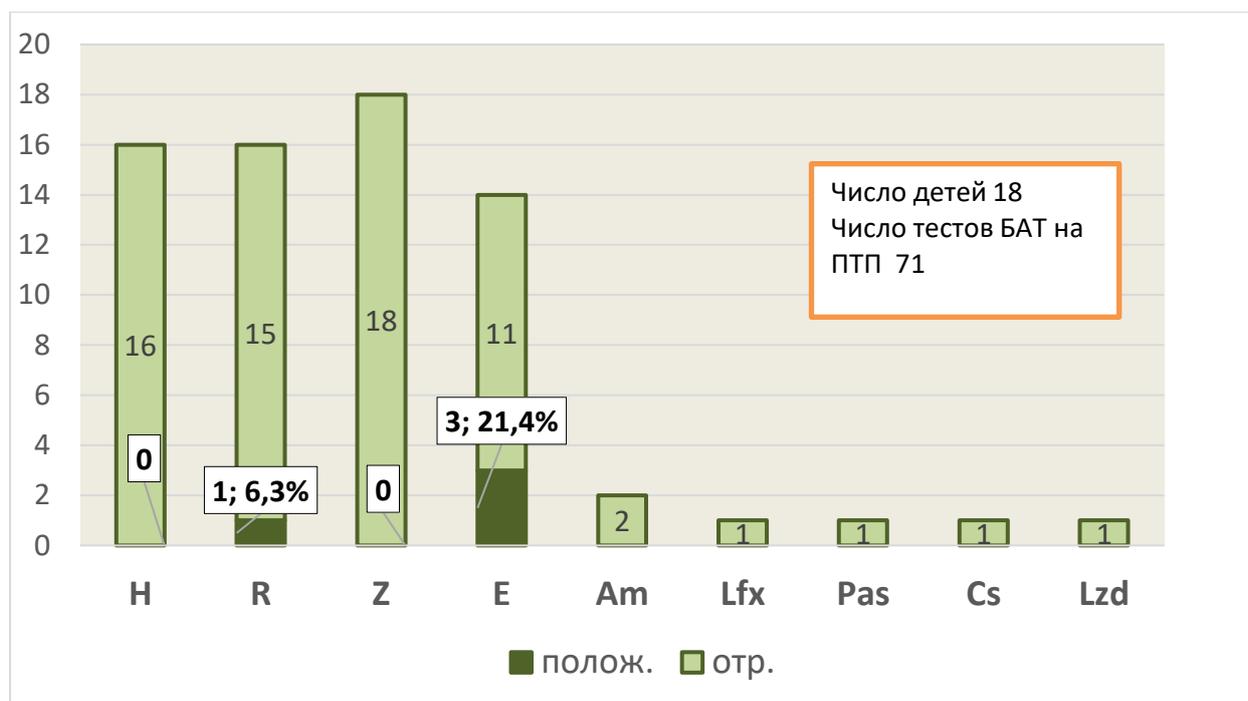


Рисунок 17 – Соотношение положительных и отрицательных результатов теста активации базофилов (БАТ) на отдельные препараты

H – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, Am – амикацин, Lfx – левофлоксацин, PAS – аminosалициловая кислота, Cs – циклосерин, Lzd – линезолид.

Для изучения прогностического значения БАТ в отношении основных лабораторных симптомов (печеночная гиперферментемия, эозинофилия и гиперурикемия) было отобрано 35 детей, которые получали идентичный 3 РХТ из 4-х препаратов первого ряда.

В отношении прогностического значения положительных реакций БАТ на возникновение печеночной гиперферментемии получены следующие данные (табл. 9)

Таблица 9 – 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 (OR)	Доверительный интервал
	n=14	n=21		
Рифампицин (R)	6 (42,9%)	2 (9,5%)	7,125	1,18-43,15*

## Продолжение таблицы 9

Положительный БАТ на препараты	Повышение АЛТ, АСТ (число детей)	Нормальный уровень АЛТ, АСТ (число детей)	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал
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

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

Исследовано прогностическое значение положительного результата БАТ для прогнозирования эозинофилии в клиническом анализе крови (табл. 10). Прогностически значимым оказался положительный тест БАТ на рифампицин: вероятность эозинофилии увеличивается в 5 раз (OR=4,958; доверительный интервал 1,009-24,371) и на этамбутол - в 12,7 раза (OR=12,667; доверительный интервал 1,321-121,5).

Таблица 10 – Прогностическое значение БАТ на отдельные препараты для эозинофилии

Положительный БАТ на препараты	Эозинофилия (число детей)	Нормальный процент Эозинофилов (число детей)	Отношение шансов (OR)	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 (табл. 11).

Таблица 11 – Прогностическое значение БАТ на отдельные препараты для развития гиперурикемии

Положительный БАТ на препараты	Повышение мочевой кислоты в крови (число детей)	Нормальный уровень мочевой кислоты в крови (число детей)	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал
	n=8	n=27		
Рифампицин (R)	2 (25,0%)	9 (33,3%)	0,667	0,111-3,990
Изониазид (H)	2 (25,0%)	2 (7,4%)	4,167	0,484-35,879
Пиразинамид (Z)	1 (12,5%)	6 (22,2%)	0,500	0,051-4,905
Этамбутол (E)	3 (35,7%)	5 (18,5%)	2,640	0,468-14,887

(\*) – Достоверных отношений шансов 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. Однако, специфичность может повышаться по мере увеличения времени наблюдения, поскольку сенсibilизация не всегда проявляет себя манифестными аллергическими реакциями.

## Результаты кластерного анализа

Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный анализ. Расстояние между факторами представлены на рис. 19. 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. 12).

В результате кластерного анализа можно выделить 3 кластера (рис.18):

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

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

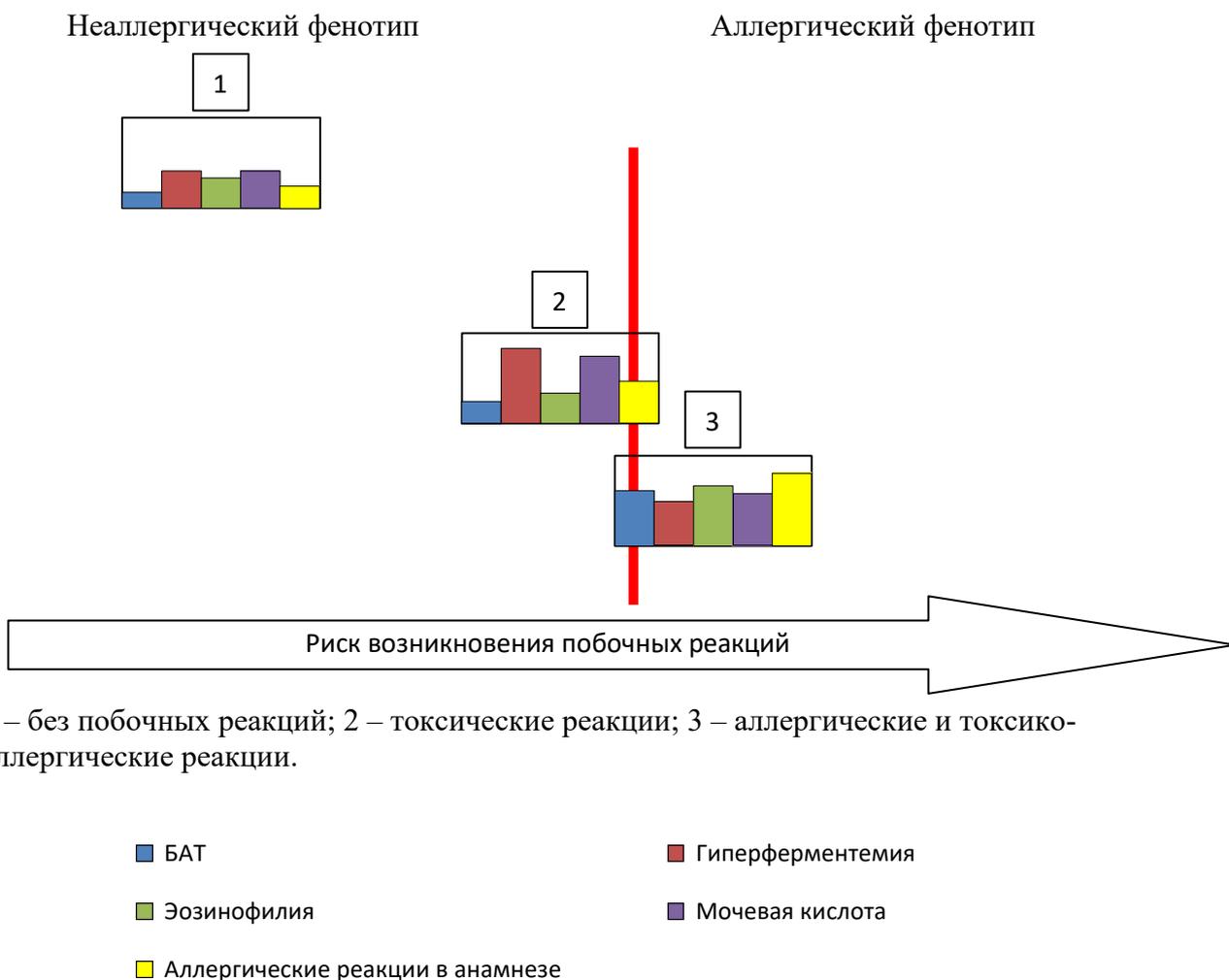
**3-й кластер** – аллергические и токсико-аллергические реакции.

Таблица 12 – 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, Q1 - 3 квартиль, Q1-Q3 – межквартильный интервал.



1 – без побочных реакций; 2 – токсические реакции; 3 – аллергические и токсико-аллергические реакции.

Рисунок 18 – Фенотипы развития НПР (результаты кластерного анализа)

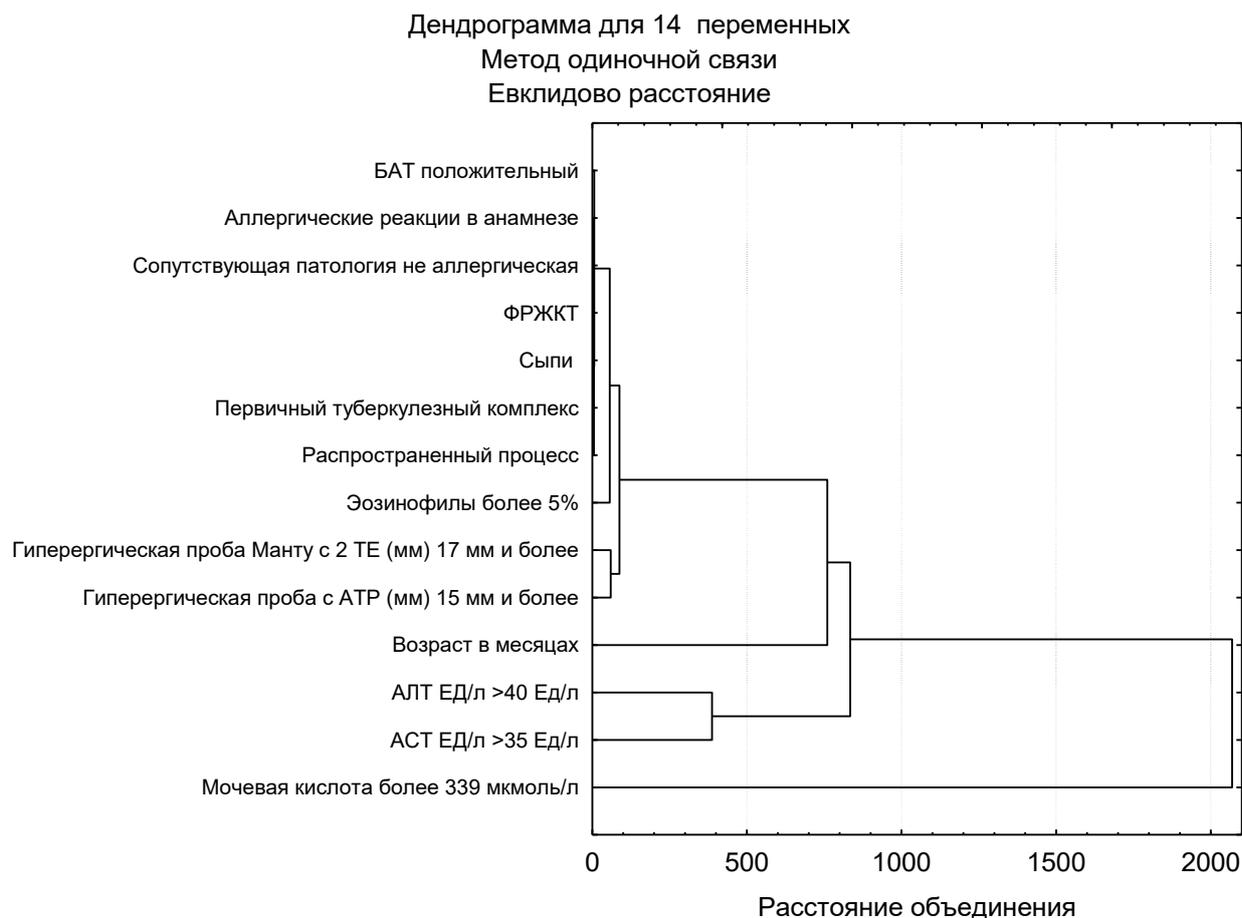


Рисунок 19 – Дендрограмма для 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций

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 осуществляли с помощью логистической регрессии. Вся совокупность обследованных была разделена на две группы – обучения (24 человек) и контроля (12 человек). Для предотвращения избыточности модели и улучшения ее качества проводилась проверка предикторов на

мультиколлинеарность с помощью коэффициента сопряженности Пирсона (при  $C > 0,7$  факторы в модели не использовали). Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора использовали анализ ROC-кривых. При расчете площади под кривой использовали метод DeLong, определяли точный биномиальный доверительный интервал. Разделяющее значение количественного признака (вероятности исхода) в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Для составления модели прогноза определена частота встречаемости предполагаемых предикторов развития аллергических и токсико-аллергических реакций (табл. 13.)

Рассматривались предикторы прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций НПР: 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 БАТ и аллергические реакции в анамнезе.

Коэффициенты логистической регрессии модели представлены в таблице 13.

Таблица 13 – 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		

ROC кривая представлена на рисунке 20.

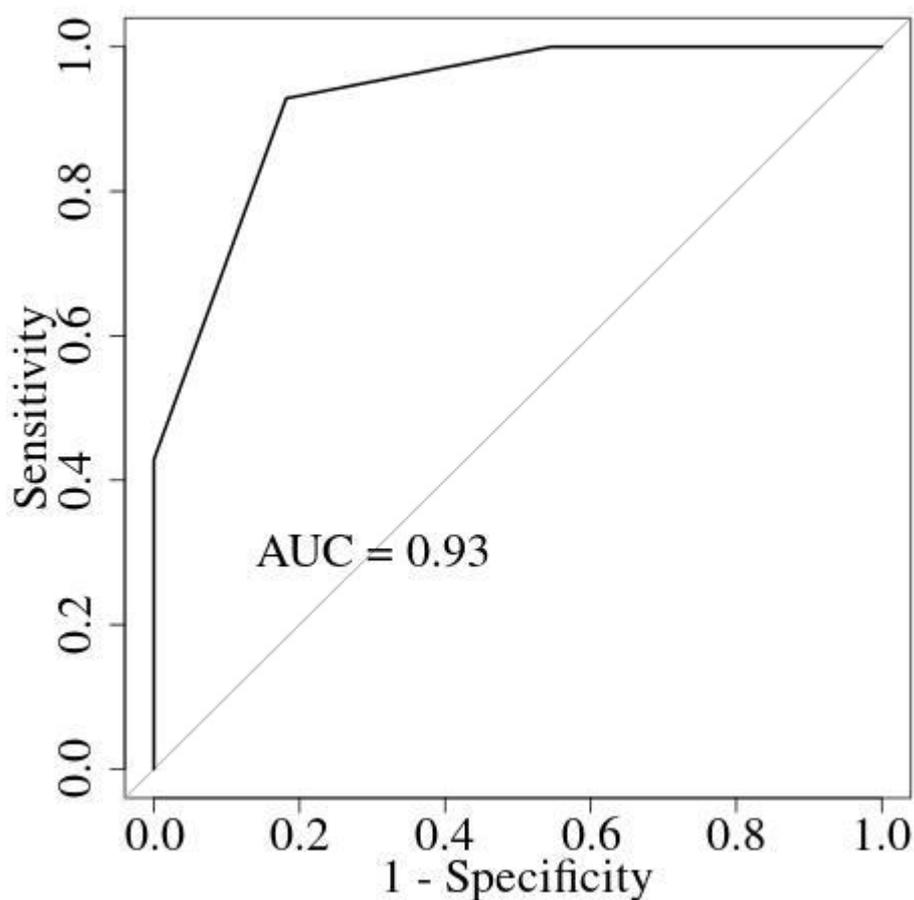


Рисунок 20 – ROC кривая

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

Проверку построенной модели осуществляли по группе контроля. Результаты проверки полученной модели на группе контроля, представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка чувствительности и специфичности модели прогноза аллергических и токсико-аллергических реакций на группе контроля

Показатель	%
Чувствительность	100,0
Специфичность	85,7

Продолжение таблицы 14

Показатель	%
Правильность	90,9

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

$$p = \frac{e^{(-19.64+20.89 \cdot \text{БАТ}+18,25 \cdot \text{АР})}}{1+e^{(-19.64+20.89 \cdot \text{БАТ}+18,25 \cdot \text{АР})}} \quad (1)$$

где: Р – вероятность наступления аллергических и токсико-аллергических реакций (от 0 до 1),

$e$  – число Эйлера

БАТ – тест активации базофилов,

АР – аллергические реакции в анамнезе

Пример: пациент Т., со следующими характеристиками - тест активации базофилов положительный, наличие аллергические реакции в анамнезе (т.е. БАТ =1, АР=1)

$$p = \frac{e^{(-19.64+20.89 \cdot 1+18,25 \cdot 1)}}{1+e^{(-19.64+20.89 \cdot 1+18,25 \cdot 1)}} = 1 \quad (2)$$

Вероятность  $p$  возникновения аллергических и токсико-аллергических реакций для пациента Т. превышает точку разделения ( $1 > 0,48$ ), прогноз возникновения аллергических и токсико-аллергических реакций положителен.

Таким образом, высоко технологичный тест активации базофилов является малоинвазивным, безопасным для пациента, информативным методом в определении нежелательных побочных реакций за счет выявления скрытой

сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам. Тест активации базофилов позволяет определять сенсibilизацию к основным противотуберкулезным препаратам. При аллергических и токсико-аллергических реакциях наиболее часто отмечалась сенсibilизация к рифампицину (35,3%) и этамбутолу (42,9%). При токсических реакциях чаще отмечалась сенсibilизация к пиразинамиду (46,2%). Наличие положительных результатов БАТ на 1 или 2 ПТП достоверно повышает риск НПР, особенно аллергических и токсико-аллергических. Показано прогностическое значение положительного БАТ с рифампицином в развитии эозинофилии и гиперферментемии, в отношении, положительного теста БАТ на этамбутол при прогнозировании эозинофилии, при других отдельных ПТП достоверных прогностических данных не получено

Тест активации базофилов позволяет эффективно прогнозировать нежелательные побочные реакции и выявлять препарат-виновник. Применение малоинвазивных и безопасных диагностических методов особенно актуально в детской практике. Лабораторная диагностика с помощью теста доступна к назначению врачами любой специальности, не требует проведения большого количества дополнительных лабораторных и инструментальных исследований.

## ГЛАВА VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 6.1 Обсуждение результатов ретроспективной части исследования

Данное исследование направлено на изучение НПР аллергической природы, возникающих во время химиотерапии туберкулеза у детей, так как в научной литературе им уделено значительно меньше внимания, чем токсическим реакциям. Из 146 детей, получающих ПТП, у 56 детей (38,3 %) отсутствовали НПР при проведении интенсивной фазы химиотерапии. Нежелательные побочные реакции с аллергическими проявлениями в сумме наблюдались у 37,0% детей, чаще чем чисто токсические (24,7%). В том числе, только аллергического характера реакции наблюдались у 21,9% детей и токсико-аллергического характера – у 15,1%. Наиболее частым проявлением аллергических НПР была бессимптомная эозинофилия (81,2%), преобладала легкая степень. Тяжелая эозинофилия (20% в клиническом анализе крови и более) отмечалась у 3 детей, из них у 2-х изолированно и у 1 сопровождалась кожными высыпаниями. Токсико-аллергические НПР заключались в сочетании признаков аллергии в виде эозинофилии и/или кожных высыпаний и нарушений со стороны различных органов и систем и требовали временной отмены (или замены) препаратов, значительно чаще, чем чисто аллергические реакции. Наличие в анамнезе аллергических реакций и заболеваний способствовало возникновению аллергических НПР у детей. Другим фактором, который ассоциировался с НПР аллергического типа было наличие ПТК в легочной ткани. Можно предположить, что это обусловлено определенным аллергическим компонентом развития первичного аффекта, по сравнению с более распространенной формой первичного туберкулеза – туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов. Мы не получили данных о том, что применение IV РХТ увеличивает шанс появления аллергических НПР. По данным литературных источников, назначение IV РХТ увеличивает риск НПР, однако в подавляющем большинстве случаев за счет токсических реакций, тогда как аллергические составляют от 1/3 до единичных случаев. Вместе с тем, аллергические реакции у детей, по литературным данным, могут приобретать тяжелый характер: некупируемая эозинофилия, развитие

DRESS-синдрома. Прием амикацина, по нашим наблюдениям, не ассоциировался с чисто аллергическими реакциями, однако в группе детей со смешанными (токсико-аллергическими) проявлениями он достоверно чаще присутствовал в схеме лечения по сравнению с детьми без НПР. Считается, что рифампицин является индуктором частых иммуноаллергических осложнений – у больного может сформироваться псевдогриппозное состояние или гриппоподобный синдром (лихорадка, появление заложенности в носу, болей в суставах и пр.). В представленном клиническом примере описан гриппоподобный синдром у ребенка 8 лет, развившийся на прием рифампицина в составе III РХТ. Мы встретили в научной литературе только 2 описания случаев гриппоподобного синдрома на рифампицин у взрослых и ни одного у детей. Возникновение гриппоподобного синдрома в нашем наблюдении потребовало замены препарата. Второй приведенный клинический пример иллюстрирует наиболее частую аллергическую реакцию у детей – изолированную эозинофилию, которая имела рецидивирующий характер, но ее удалось купировать антигистаминными препаратами и сорбентами с сохранением РХТ, клинические симптомы не развились. Лабораторный мониторинг позволяет своевременно выявлять бессимптомные НПР, в том числе аллергические и токсико-аллергические, предупреждать развитие более тяжелых реакций. Разработка лабораторных тестов, позволяющих определить уровень сенсибилизации организма ребенка к отдельным ПТП, была бы полезна для предупреждения НПР аллергического и токсико-аллергического типа.

## **6.2 Обсуждение результатов проспективной части исследования**

Как показал поиск и анализ научной литературы в настоящее время не существует надежного теста, который бы позволял определять сенсибилизацию организма пациента к противотуберкулезным препаратам. Как показывают исследования, главным патогенетическим механизмом лекарственной аллергии является повышенная иммунореактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета (антител определенных классов, сенсибилизированных Т-лимфоцитов,

интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами). В настоящее время выделяют 7 типов реакций гиперчувствительности с антительными, клеточными, тканевыми механизмами и прямым ответом. Лекарственные средства могут индуцировать развитие всех типов описанных иммунопатологических реакций.

Работы, посвященные диагностике аллергических реакций на противотуберкулезные препараты, немногочисленны и противоречивы. Отсутствуют надежные тесты, позволяющие выявить аллергию к определенному препарату, при этом без риска провокаций в организме больного, что особенно важно для детей. В связи с этим внимание ученых привлекает тест активации базофилов (БАТ), который является современным методом для выявления аллергии к лекарственным препаратам и другим веществам. Ряд авторов считает, что БАТ заслуживает пристального внимания ввиду его функциональной методологии за счет максимальной приближенности к патогенетическим механизмам иммунных реакций

Большим преимуществом, является то, что БАТ оценивает, как IgE-зависимые, так и IgE-независимые механизмы аллергии. В настоящее время в диагностике аллергий *in vitro* тест активации базофилов является доступным для клинического применения методом, который проводится с помощью проточной цитометрии.

В нашем исследовании 50 детям в возрасте от 6 мес. до 14 лет (включительно), страдающим активными формами туберкулеза органов дыхания, для диагностики сенсibilизации организма к противотуберкулезным препаратам проводился БАТ на те препараты, которые они получали согласно режиму химиотерапии.

Подавляющее большинство детей – 45 (90,0%) получали режимы химиотерапии лекарственно чувствительного туберкулеза (I/III). 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, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Для проведения теста активации базофилов методом проточной цитометрии использовался набор реактивов Allergenicitykit (Beckman-Coulter). В соответствии с инструкцией к тест-системе популяцию базофилов выявляли в многоцветном протоколе с многоэтапным гейтированием с использованием моноклональных антител к CD3, CD294, CD203с. Активацию клеток оценивали *in vitro* на основании возрастания экспрессии CD203с после стимуляции препаратами. Всего проведено 196 тестирований на сенсibilизацию к лекарственным препаратом методом БАТ. В основном тестирование проводилось 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).

Положительные результаты БАТ получены в 38 из 196 (19,4%) случаях. Из основных противотуберкулезных препаратов наиболее выраженными сенсibilизирующими свойствами обладал рифампицин: из 46 тестов 11 (23,9%) положительны, затем этамбутол (23,4%), пипразинамид (20,8%) и наименее аллергенным препаратом оказался изониазид.

Результаты БАТ были сопоставлены с явлениями непереносимости противотуберкулезных препаратов у пациентов. В зависимости от наличия или отсутствия НПР все дети, тестированные методом БАТ на сенсibilизацию к противотуберкулезным препаратам (50 чел.), были разделены на 3 группы. I гр. – 18 (36,0%) – дети с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями на прием препаратов, II гр. – 14 (28,0%) – дети с токсическими реакциями без проявлений аллергии, III гр. – 18 (36,0%) – дети без нежелательных побочных реакций на препараты.

Клинико-иммунологические сопоставления показали, что в I группе детей, у которых имели место аллергические и токсико-аллергические реакции на противотуберкулезные препараты, доля детей с положительным результатом БАТ (на 1 или 2 препарата) составила 94,4%, что выше, чем во II группе с чисто токсическими НПР – 71,1% ( $P=0,07$ ;  $\chi^2 = 3,3$ ) и значительно выше, чем в III группе

без НПР – 16,7% ( $P < 0,05$ ;  $\chi^2 = 54,9$ ). Взаимосвязь между положительными результатами БАТ и аллергическими, и токсико-аллергическими нежелательными побочными реакциями (НПР), которые определялись по клиническим данным, проиллюстрированы клиническими примерами.

Полученные клинико-лабораторные корреляции послужили основанием для изучения возможности прогнозирования аллергических и токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты на основе БАТ.

Сопоставление числа положительных результатов БАТ в двух группах пациентов: I группа (аллергические и токсико-аллергические реакции) и III группа (нежелательные побочные реакции отсутствуют) позволило установить, что при положительном тесте БАТ у ребенка шанс возникновения клинико-лабораторных проявлений аллергии достоверно выше (доверительный интервал 7,9-906,8). С учетом того, что нижняя граница 95% доверительного интервала больше 1, данный результат является достоверным.

Вместе с тем, в клинической практике часто возникает необходимость прогнозирования влияния сенсibilизации к одному конкретному противотуберкулезному препарату на развитие НПР как токсических, так и токсико-аллергических. Для выяснения возможностей теста БАТ в этих ситуациях из 50 пациентов, тестированных методом БАТ, были отобраны только 35 человек, которые на протяжении ИФ химиотерапии получали совершенно идентичный режим, состоящий из 4-х препаратов 1-го ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид). Исследовано прогностическое влияние положительного БАТ на отдельный препарат в плане наиболее частых лабораторных проявлений токсико-аллергических реакций: гиперферментемии (в виде увеличения концентрации в крови АЛТ и АСТ), эозинофилии в клиническом анализе крови, гиперурикемии (повышении мочевой кислоты в биохимическом анализе крови).

Наше исследование показало, что положительный результат БАТ на рифампицин достоверно повышает шанс развития гиперферментемии в 7 раз ( $OR = 7,125$ ; доверительный интервал 1,18-43,15). Для прогнозирования эозинофилии в клиническом анализе крови значимым оказался положительный тест БАТ на

рифампицин: вероятность эозинофилии увеличивается в 5 раз (OR=4,958; доверительный интервал 1,009-24,371), но положительный БАТ на этамбутол - в 12,7 раза (OR=12,667; доверительный интервал 1,321-121,5) оказался еще более значимым для прогнозирования эозинофилии. Что касается значения положительного теста БАТ на препараты для прогнозирования гиперурикемии, то здесь результата не получено. По-видимому, в развитии данной НПР играют роль другие механизмы, не связанные с сенсibilизацией к противотуберкулезным препаратам.

Нами также была рассчитана чувствительность и специфичность теста при прогнозировании аллергических проявлений. 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. Однако, специфичность может повышаться по мере увеличения времени наблюдения, поскольку сенсibilизация не всегда проявляет себя манифестными аллергическими реакциями.

Таким образом, получены данные о том, что наличие положительных результатов БАТ на 1 или 2 ПТП достоверно повышает риск НПР, особенно аллергических и токсико-аллергических. Показано прогностическое значение положительного БАТ с рифампицином в развитии эозинофилии и гиперферментемии, в отношении, положительного теста БАТ на этамбутол при прогнозировании эозинофилии. Показано, что тест БАТ позволяет выявить сенсibilизацию к конкретным препаратам и установить препарат-виновник в этих реакциях, для избежания более тяжелых нежелательных побочных реакций у детей. Большим преимуществом БАТ является его применение *in vitro*, вне организма ребенка, что позволяет избежать осложнений, связанных с провокацией тяжелых

форм аллергии, а так же то, что БАТ реагирует при различных патогенетических механизмах аллергии (IgE – опосредованных, не IgE – опосредованных и других).

Для построения профилей 14 переменных основных признаков, характеризующих риск возникновения нежелательных побочных реакций, был использован иерархический кластерный анализ. Было выделено три кластера: 1-й кластер – без побочных реакций; 2-й кластер – токсические реакции; 3-й кластер – аллергические и токсико-аллергические реакции. При этом 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.

Подтверждением прогностического значения БАТ в сочетании с аллергическими реакциями в анамнезе явилось составленное на их основе уравнение логистической регрессии, позволяющее с высокой долей вероятности прогнозировать риск аллергических и токсико-аллергических реакций на препараты (чувствительность 100%, специфичность 85,7%).

## 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 сенсibilизацию к противотуберкулезным препаратам, включенным в схему лечения ребенка. При клинико-лабораторных проявлениях аллергических и токсико-аллергических реакций наиболее часто отмечается сенсibilизация 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 противотуберкулезными препаратами 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.

### Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АР – аллергические реакции  
АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный (диаскинтест)  
БАТ – тест активации базофилов  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.  
ВК – врачебная комиссия  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИФ – интенсивной фазе  
КТ ОГК – компьютерная томограмма органов грудной клетки  
ЛС – лекарственные средства  
МБТ – микобактерии туберкулеза  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость туберкулеза.  
НПР – нежелательные побочные реакции.  
ОШ – отношения шансов  
ПТК – первичный туберкулезный комплекс  
ПТП – противотуберкулезные препараты.  
РГНТ – реакции гиперчувствительности немедленного типа  
РГЗТ – реакции гиперчувствительности замедленного типа  
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  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость туберкулеза.  
ЭКГ – электрокардиограммы

Am – амикацин

Cs – циклосерин

E – этамбутол

H – изониазид

Lfx – левофлоксацин

Lzd – линезолид

Mfx – моксифлоксацин

PAS – аминосалициловая кислота

Pt – протионамид

R – рифампицин

Z – пипразинамид

## Список литературы

1. Авербах, М.М., Иммунологические аспекты непереносимости противотуберкулезных препаратов [Текст] / М.М. Авербах, В.Я. Гергерт // Вестник ЦНИИТ. — 2019. — № 3. — С. 65-73.
2. Адьювантная терапия туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью вакциной на основе дендритных клеток [Текст] / А.Е. Гончаров, Л.П. Титов, А.Е. Скрягин и др. // Медицинские новости. — 2014. — № 12. — С. 67-72.
3. Ароян, А.Р. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода [Текст] / А.Р. Ароян, Е.С. Леонтьева, А.В. Мордык // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — № 10. — С. 20-22.
4. Базофильный тест в практической медицине [Текст] / В.В. Лабис, Э.А. Базилян, С.В. Сизова и др. // Практическая медицина. — 2019. — № 1. — С. 76-79.
5. Бактыбаева, М.С. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные *invitro* методы диагностики (обзор литературы) [Текст] / М.С. Бактыбаева, Г.Ж. Утеубаева, Э.А. Ахмедьярова // Vestnik KazNMU. — 2018. — № 3. — С. 470-474.
6. Балаболкин, И.И. Лекарственная аллергия у детей: руководство для врачей [Текст] / И.И. Балаболкин, Т.И. Елисеева, В.А. Булгакова — 1-е изд. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023 — 160 с.
7. Баласанянц, Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учебное пособие [Текст] / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков — 3-е изд. — Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2011 — 84 с.
8. Борзакова, С.Н. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом (обзор) [Текст] / С.Н. Борзакова, В.А. Аксенова, А.Р. Рейзис // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 8. — С. 3.
9. Борзакова, С.Н. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом [Текст] /

- С.Н. Борзакова, А.Р. Рейзис // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — № 3. — С. 91-97.
10. Бурцев, Д.В. Информативность теста активации базофилов в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / Д.В. Бурцев, Д.И. Данилова, Д.С. Павлова // Российский иммунологический журнал. — 2025. — № 1. — С. 145-150.
  11. Бычкова, Н.В. Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний [Текст] / Н.В. Бычкова // Медицинская иммунология. — 2021. — № 3. — С. 469-482.
  12. Бычкова, Н.В. Применение метода проточной цитометрии для диагностики аллергических заболеваний [Текст] / Н.В. Бычкова // Справочник заведующего КДЛ. — 2016. — № 4. — С. 21-30.
  13. Бычкова, Н.В. Проточная цитометрия в оценке функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунозависимых заболеваниях (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] : дис. ... д-ра биол. наук: 3.3.8. / Бычкова Наталия Владимировна. — СПб., 2022 — 287 с.
  14. Всемирная организация здравоохранения. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение [Текст] / Всемирная организация здравоохранения — 1-е изд. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020 — 128 с.
  15. Диагностика гиперчувствительности методом проточной цитометрии: учебно-методическое пособие [Текст] / Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова и др. — 1. — Санкт-Петербург: ИПЦ «Измайловский», 2022 — 91 с.
  16. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области [Текст] / П.А. Сапожникова, Е.И. Никишова, Д.В. Перхин, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 8. — С. 44-49.

17. Дробот, Н.Н. Лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: гепатотоксические реакции [Текст] / Н.Н. Дробот // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2011. — № 8. — С. 63-64.
18. Дубровская, Н.А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Дубровская Наталья Аркадьевна. — М., 1984 — 21 с.
19. Дуденко, Е.В. Выявление лекарственной аллергии на противотуберкулёзные препараты с использованием реакции сенсибилизации лизиса лейкоцитов и общего иммуноглобулина Е [Текст] / Е.В. Дуденко, С. Садыкова // Вестник Авиценны. — 2018. — № 2-3. — С. 207-211.
20. Елисеева, Т.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) [Текст] / Т.И. Елисеева, И.И. Балаболкин // Современные технологии в медицине. — 2016. — № 1. — С. 159-172.
21. Ёмгурова, О.Р. Оптимизация состояния иммунной системы, диагностика и лечение у детей на фоне гиперчувствительности к лекарственным препаратам [Текст] / О.Р. Ёмгурова // JournalofHealthcareandLife-ScienceResearch. — 2024. — № 4. — С. 104-109.
22. Иванова, Д.А. Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Вестник ЦНИИТ. — 2019. — № 1. — С. 59-67.
23. Иванова, Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом [Текст] / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 6. — С. 22-29.
24. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования [Текст] / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.А. Мерко, Е.С. Леонтьева // Педиатрическая фармакология. — 2016. — № 2. — С. 95-100.
25. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза [Текст] / О.Д. Баронова, В.А. Аксенова, Е.Ф.

- Лугинова, Е.Н. Долженко // Туберкулез и болезни легких. — 2022. — № 8. — С. 31-36.
26. Карпук, И.Ю. Определение активации базофилов и IgE-антител к компонентам стоматологических материалов при их непереносимости [Текст] / И.Ю. Карпук, Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2017. — № 1. — С. 65-73.
27. Климов, Г.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом [Текст] / Г.В. Климов, Н.Г. Ершова, Е.В. Богданова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2018. — № 4. — С. 42-47.
28. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге [Текст] / М.Э. Лозовская, Н.Н. Никифоренко, Л.В. Ключкова и др. // Педиатр. — 2018. — № 5. — С. 5-12.
29. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». — Москва, 2022. — 83 с.
30. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». — Москва, 2024. — 130 с.
31. Колбин, А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие [Текст] / А.С. Колбин — 1-е изд. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022 — 288 с.
32. Копейкина, С.М. Тест активации базофилов *in vitro* в диагностике гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам у больных бронхиальной астмой [Текст] / С.М. Копейкина, Ю.С. Ландышев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2015. — № 56. — С. 32-36.
33. Лекарственная аллергия на противотуберкулёзные препараты у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью [Текст] / Б.Б. Майканаев, А.А. Токтогонова, Е.В. Дуденко, С. Садыкова // Вестник Авиценны. — 2021. — № 2. — С. 242-250.
34. Мартьянова, Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Мартьянова Елена Петровна. — М., 1978. — 16 с.
35. Мишин, В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких [Текст] / В.Ю. Мишин — 1. — Москва: Медицинское информационное агентство, 2007 — 248 с.

36. Модифицированный метод иммунологической диагностики непереносимости противотуберкулезных препаратов с использованием дополнительной стимуляции культивируемых лимфоцитоврекомбинантным интерлейкином-2 [Текст] / М.М. Авербах, Г.А. Космиади, В.Я. Гергерт, Л.В. Панова // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2024. — № 1. — С. 25-29.
37. Наумов, А.Г. Случай гриппоподобного синдрома у больного лёгочным туберкулёзом на фоне приёма рифампицина (случай из практики) [Текст] / А.Г. Наумов, А.С. Шпрыков, Э.Р. Крюков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2021. — № 6. — С. 39-43.
38. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда [Текст] / Е.Д. Зубова, Г.Р. Тахтоходжаева, О.Ю. Сенчихина и др. // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2021. — № 1. — С. 45-53.
39. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита [Текст] / Т.И. Данилова, Н.А. Бармина, Е.С. Борисова и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2021. — № 8. — С. 47-53.
40. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий [Текст] / М.Э. Лозовская, А.С. Курова, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова // Туберкулез и болезни легких. — 2019. — № 9. — С. 22-27.
41. Панина, А.А. CD203 как маркер активации базофилов в диагностике аллергии к амоксициллину [Текст] / А.А. Панина, Э.Б. Белан, Н.В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. — 2016. — № 3. — С. 329-331.
42. Панова, Л.В. Гепатотоксические реакции на химиотерапию и их коррекция у подростков больных туберкулезом [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Панова Людмила Владимировна. — М., 2001. — 17 с.
43. Пантелеев, А.М. Лечение туберкулеза у детей и взрослых: руководство [Текст] / Пантелеев, А.М. — 1-е изд. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024 — 576 с.

44. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [Текст] / М.Ф. Губкина, Ю.Ю. Хохлова, И.Ю. Петракова, Н.В. Юхименко // Туберкулез и болезни легких. — 2021. — № 3. — С. 29-33.
45. Платова, Е.Б. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков при поражениях печени вирусной и токсической этиологии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Платонова Елена Борисовна. — М., 1990. — 19 с.
46. Побочные реакции антибактериальных препаратов при лечении туберкулеза у подростков и их диагностика [Текст] / В.А. Фирсова, Л.С. Орлова, В.М. Ульмова, Е.Д. Тимашева // Проблемы туберкулеза. — 1984. — № 11. — С. 33-36
47. Результаты использования стандартного и модифицированного III режима химиотерапии при лечении ограниченных туберкулезных процессов у детей [Текст] / Н.И. Евсеева, М.Ф. Губкина, Н.В. Юхименко и др. // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — № 4. — С. 38-45.
48. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022-2023 гг. [Текст] / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов и др. — 1. — Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2024 — 95 с.
49. Родина, О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / О.В. Родина // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2021. — № 1 — Р. 77-91.
50. Романова, И.В. Тест активации базофилов: технология метода и его применение в клинической практике [Текст] / И.В. Романова, А.Е. Гончаров // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2018. — № 1. — С. 26-34.
51. Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей [Текст] / Н.А. Синельникова, Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина // Медицинская иммунология. — 2015. — № 1. — С. 39-46.

52. Случай гемотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии [Текст] / Н.А. Гуляева, О.Н. Иванова, Е.Ф. Лугинова и др. // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 6. — С. 27.
53. Суханов, Д.С. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами [Текст] / Д.С. Суханов, С.В. Оковитый. — 1-е изд. — Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2012 — 60 с.
54. Ташпулатова, Ф.К. Переносимость химиотерапии у больных детей туберкулезом [Текст] / Ф.К. Ташпулатова, М.И. Абдусаломова, М.Э. Лозовская // Евразийский вестник педиатрии. — 2020. — № 2. — С. 35-38.
55. Тест активации базофилов в диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза [Текст] / Я.И. Козлова, А.Е. Учеваткина, Н.В. Бычкова и др. // Проблемы медицинской микологии. — 2016. — № 3. — С. 7-11.
56. Факторы риска диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей [Текст] / Е.О. Брюхачева, А.А. Холодов, В.И. Иванов и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2022. — № 9. — С. 6-10.
57. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство [Текст] / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина — 1. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009 — 656 с.
58. Хитева, А.Ю. Побочные реакции на химиотерапию у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, после хирургического лечения [Текст] / А.Ю. Хитева, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — № 3. — С. 60-64.
59. Хоменко, А.Г. Туберкулез. Руководство для врачей [Текст] / А.Г. Хоменко — 1-е изд. — Москва: Медицина, 1996 — 496 с.
60. Хохлова, Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / Хохлова Юлия Юрьевна. — М., 2020. — 24 с.
61. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом [Текст] / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М.

- Рыжов, Т.Н. Иванушкина // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2016. — № 1. — С. 73-75.
62. Чибисова, О.Н. Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики [Текст] / О.Н. Чибисова, Г.И. Луговская, О.В. Хабарова // Медицинский вестник Юга России. — 2022. — № 1. — С. 124-128.
63. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в 2022 году [Текст] / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Д.А. Кучерявая, Т.В. Андреева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2024. — № 1. — С. 360-378.
64. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом [Текст] / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, А.В. Казаков и др. // Медицинский совет. — 2021. — № 16. — С. 138-146.
65. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, Е.А. Крушинская и др. // Туберкулез и болезни легких. — 2021. — № 10. — С. 35-39.
66. A novel approach for eliciting adolescent MDR-TB treatment tolerability: qualitative data from South Africa / K. Zimri, R. Casper, G. Hoddinott et al. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2020. — № 1. — P. 43-47.
67. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment / S. Thee, E.W. Zöllner, M. Willemsse et al. // The International journal of tuberculosis and lung disease. — 2011. — № 9. — P. 1191-1193.
68. Acute Liver Failure in Infants and Young Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India / S. Alam, B.B. Lal, R. Khanna et al. // The Indian Journal of Pediatrics. — 2015. — № 82. — P. 879-883.
69. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 / M. Abdusalomova, O. Denisiuk, H. Davtyan et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2021. — № 14. — P. 7574.

70. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis / M. Laghari, B.A. Talpur, S.A.S. Sulaiman et al. // *International journal of mycobacteriology*. — 2020. — № 3. — P. 281.
71. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children / H.S. Schaaf, S. Thee, van der L. Laan et al. // *Expert opinion on drug safety*. — 2016. — № 10. — P. 1369-1381.
72. American Heart Association: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Anaphylaxis // *Circulation*. — 2000. — № 24S. — P. 143-145.
73. Amon, E.U. Radiographic contrast media-induced histamine release: a comparative study with mast cells from different species / E.U. Amon // *Agents Actions*. — 1989. — № 27. — P. 104-106.
74. Anti Tuberculosis Medicine in Children with Miliary Tuberculosis or Tuberculosis Meningitis / N.R. Puspaningrum, T. Aryani, R.A. Setyoningrum, N.A. Husna // *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. — 2021. — № 1-2. — P. 82-89.
75. Barnes, K. Shortening Tuberculosis treatment schedules in children / K. Barnes // *Communications Medicine*. — 2022. — № 1. — P. 1-2.
76. Basophil activation test for *Staphylococcus aureus* enterotoxins in severe asthmatic patients / M. Flora, F. Perna, S. Abbadessa et al. // *Clinical and experimental allergy*. — 2021. — № 4. — P. 536-545.
77. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children / A. Ocmant, S. Mulier, L. Hanssens et al. // *Clinical and Experimental Allergy*. — 2009. — № 8. — P. 1234-1245.
78. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria / Z. Kim, B.S. Choi, J.K. Kim, D.I. Won // *Annals of Laboratory Medicine*. — 2016. — № 1. — P. 28-35.
79. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children / A. Rubio, M. Vivinus-Nébot, T. Bourrier et al. // *Allergy*. — 2011. — № 1. — P. 92-100.

80. Boumiza, R. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives / R. Boumiza, A.L. Debard, G. Monneret // *Clinical and Molecular Allergy*. — 2005. — № 1. — P. 1-8.
81. Calaquian, L.L. Rifampin-Associated Flu-Like Syndrome in a Patient Undergoing Treatment for a Device-Related Infection / L.L. Calaquian, A. De // *Cureus*. — 2020. — № 12. — P. 12336.
82. Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production, and basophil CD63 surface expression—inhibitory effects of anti-inflammatory drugs / B. Wedi, V. Novacovic, M. Koerner, A. Kapp // *Journal of allergy and clinical immunology*. — 2000. — № 3. — P. 552-560.
83. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug-resistant Tuberculosis / A.J. Garcia-Prats, H.R. Draper, H. Finlayson et al. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2018. — № 11. — P. 1777–1780.
84. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis / P.C. Drobac, J.S. Mukherjee, J.K. Joseph et al. // *Pediatrics*. — 2006. — № 6. — P. 2022-2029.
85. Comparison of CD63 Upregulation Induced by NSAIDs on Basophils and Monocytes in Patients with NSAID Hypersensitivity / N. Abuaf, H. Rostane, J. Barbara et al. // *Journal of allergy (Cairo)*. — 2012. — № 1 — P. 580873.
86. Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons / R.J. Lehloenya, G. Todd, J. Wallace et al. // *British Journal of Dermatology*. — 2016. — № 1. — P. 150-156.
87. Dodd, P.J. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study / P.J. Dodd, C. Sismanidis, J.A. Seddon // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2016. — № 16. — P. 1193-1201.
88. Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs / Y. Suzuki, S. Miwa, M. Shirai et al. // *Chest*. — 2008. — № 5. — P. 1027-1032.

89. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations / W. Aberer, A. Bircher, A. Romano et al. // *Allergy*. — 2003. — № 9. — P. 854-863.
90. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents / H. Devarbhavi, D. Karanth, K.S. Prasanna et al. // *Hepatology*. — 2011. — № 4. — P. 1344-1350.
91. Drug-induced lymphocyte stimulation test in the prediction of drug-induced hypersensitivity to antituberculosis drugs / Q. Sun, W. Sha, X-W. Gui et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis*. — 2015. — № 2. — P. 172-176.
92. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy / J.M. Schmid, P.A. Würtzen, R. Dahl, H.J. Hoffmann // *Journal of allergy and clinical immunology*. — 2014. — № 3. — P. 741-744.
93. Ena, J. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis / J. Ena, V. Valls // *Clinical Infectious Diseases*. — 2005. — № 5. — P. 670-676.
94. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study / S.K. Morris, R.J. Giroux, R. Consunji-Araneta et al. // *Archives of Disease in Childhood*. — 2021. — № 12. — P. 1165-1170.
95. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children / S. Thee, A.J. Garcia-Prats, P.R. Donald et al. // *Tuberculosis (Edinb)*. — 2015. — № 3. — P. 229-245.
96. Gell, P.G.H. The classification of allergic reactions underlying disease / P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs // *Clinical aspects of immunology*. — 1963. — № 3 — P. 317-337.
97. Graham, S.M. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines / S.M. Graham // *Paediatric respiratory reviews*. — 2011. — № 1. — P. 22-26.
98. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions / K. Brockow, B. Przybilla, W. Aberer et al. // *Allergo Journal International*. — 2015. — № 24. — P. 94-105.
99. Habibeck, S. Immuno-allergic reactions to antituberculosis treatment / S. Habibeck // *European Respiratory Journal*. — 2013. — № 42 — P. 44-58.

100. Hamilton R.G. Human IgE antibody serology: A primer for the practicing North American allergist/immunologist / R.G. Hamilton, P.B. Williams // *J Allergy Clin Immunol.* — 2010. — № 1. — P. 33-38.
101. Hypersensitivity reaction to ioversol / J.A. Alvarez-Fernandez, A.M. Valero, Z. Pulido et al. // *Allergy.* — 2000. — № 6. — P. 581-582.
102. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation / F. Hennersdorf, S. Florian, A. Jakob et al. // *Cell research.* — 2005. — № 5. — P. 325-335.
103. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / I.J. Ansotegui, G. Melioli, G.W. Canonica et al. // *World Allergy Organization Journal.* — 2020. — № 2. — P. 100080.
104. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones / A. Aranda, C. Mayorga, A. Ariza et al. // *Allergy.* — 2011. — № 2. — P. 247-254.
105. Intracellular events in anti-IgE nonreleasing human basophils / E.F. Knol, F.P. Mul, T.W. Kuijpers et al. // *Journal of allergy and clinical immunology.* — 1992. — № 1. — P. 92-103.
106. Jackson, M.A. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones / M.A. Jackson, G.E. Schutze // *Pediatrics.* — 2016. — № 5. — P. 1-14.
107. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children / P.C. Rose, U.M. Hallbauer, J.A. Seddon et al. // *The International journal of tuberculosis and lung disease.* — 2012. — № 12. — P. 1588-1593.
108. Methods of correcting the side effects of anti-tuberculosis drugs in resistant tuberculosis with post-covid syndrome against the background of concomitant pathologies / D. Tojiboyev, S. Tashaliyev, E. Aliyev et al. // *International Journal of Artificial Intelligence.* — 2025. — № 1. — P. 29-30.

109. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody / E.F. Knol, F.P. Mul, H. Jansen et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. — 1991. — № 3 — P. 328-338.
110. Multi-methodological quantitative taste assessment of anti-tuberculosis drugs to support the development of palatable paediatric dosage forms / A.V. Keating, J. Soto, C. Forbes et al. // *Pharmaceutics*. — 2020. — № 4. — P. 369.
111. Naranjo, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers // *Clin Pharmacol Ther*. — 1981. — № 30. — P. 239-245.
112. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis / P.Y. Wang, S.Y. Xie, Q. Hao et al. // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. — 2012. — № 5. — P. 589-595.
113. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper / M. Jutel, I. Agache, M. Zemelka-Wiacek et al. // *Allergy*. — 2023. — № 11 — P. 2851-2874.
114. Oppenheimer, J. Skin testing / J. Oppenheimer, H.S. Nelson // *Annals of allergy, asthma & immunology*. — 2006. — № 2. — P. 6-12.
115. Özkaya, E. Eczematous-type multiple drug allergy from isoniazid and ethambutol with positive patch test results / E. Özkaya // *Cutis*. — 2013. — № 3. — P. 121-124.
116. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report / S. Khan, A. Andries, A. Pherwani et al. // *BMC Research Notes*. — 2014. — № 7. — C. 537.
117. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors, the p-I concept / W.J. Pichler, A. Beeler, M. Keller et al. // *Allergology International*. — 2006. — № 1 — P. 17-25.
118. Pichler, W.J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity / W.J. Pichler // *Allergy*. — 2004. — № 8. — P. 809-820.
119. Preventive Therapy for Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study / J.A. Seddon, C. Anneke, A.C. Hesselning et al. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2013. — № 12. — P. 1676-1684.

120. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity / P.J. Bousquet, F. Gaeta, L. Bousquet-Rouanet et al. // *Current pharmaceutical design*. — 2008. — № 27. — P. 2792-2802.
121. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma / Eguilus- I. Gracia, T. R. Tay, M. Hew et al. // *Allergy*. — 2018. — № 12. — C. 2290-2305.
122. Rerkpattanapipat, T. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions / T. Rerkpattanapipat, A.M. Chiriac, P. Demoly // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. — 2011. — № 4. — P. 299-304.
123. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents / M.E. Villarino, R. Ridzon, P.C. Weismuller et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. — 1997. — № 5. — P. 1735-1738.
124. Risk Prediction of Liver Injury in Pediatric Tuberculosis Treatment: Development of an Automated Machine Learning Model / Y. Zeng, H. Lu, S. Li et al. // *Drug Design, Development and Therapy*. — 2025. — № 19. — P. 239-250.
125. Rodina, O. Adverse events in patients with MDR TB, treated by three types of the chemotherapy regimens / O. Rodina, S.E. Borisov, D. Ivanova // *European Respiratory Journal*. — 2019. — № 54 — P. 52-78.
126. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis / E. Gómez, P. Campo, C. Rondón et al. // *Journal of allergy and clinical immunology*. — 2013. — № 4. — P. 975-976.
127. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children / M. Alsuhaibani, G. Felimban, M. Shoukri et al. // *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. — 2019. — № 2. — P. 47-50.
128. Safety and tolerability of moxifloxacin in children / A. Dixit, M.V. Rarandikar, S. Jones, M.M. Nakamura // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. — 2018. — № 3 — P. 92-101.
129. Sainte-Laudy, J. Analysis of membrane expression of the CD63 human basophil activation marker. Applications to allergologic diagnosis / J. Sainte-Laudy, C. Vallon, J.C. Guérin // *Allergie et immunologie (Paris)*. — 1994. — № 6. — P. 211-214.

130. Santos, A.F. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? / A.F. Santos, G. Lack // *Clinical and translational allergy*. — 2016. — № 6. — P. 1-9.
131. Schaaf, H.S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach / H.S. Schaaf // *The Indian Journal of Pediatrics*. — 2019. — № 8. — P. 717-724.
132. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis / Y. Li, Y. Zhu, Q. Zhong et al. // *The pediatric infectious disease journal*. — 2017. — № 36. — P. 720-725.
133. Shorter treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian children / A. Turkova, G.H. Wills, E. Wobudeya et al. // *New England Journal of Medicine*. — 2022. — № 10. — P. 911-922.
134. Siles, R.I. Allergy blood testing: A practical guide for clinicians / R.I. Siles, F.H. Hsieh // *Cleve Clin J Med*. — 2011. — № 9. — P. 585-592.
135. Skin Testing and Basophil Activation Testing Is Useful for Assessing Immediate Reactions to Polyethylene Glycol-Containing Vaccines / J. Li, C. Weir, R. Fulton, S.L. Fernando // *Vaccines*. — 2023. — № 2. — P. 252.
136. Song, W.J. Recent applications of basophil activation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity / W.J. Song, Y.S. Chang // *Asia Pacific Allergy*. — 2013. — № 4. — P. 266-280.
137. Steele, M.A. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis / M.A. Steele, R.F. Burk, R.M. DesPrez // *Chest*. — 1991. — № 2. — P. 465-471.
138. The basophil activation test in immediate-type drug allergy / O.V. Hausmann, T. Gentinetta, C.H. Bridts, D.G. Ebo // *Immunology and allergy clinics of North America*. — 2009. — № 3. — P. 555-566.
139. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study / G.J. Sturm, E. Böhm, M. Trummer et al. // *Allergy*. — 2004. — № 10. — P. 1110-1117.

140. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease / H.J. Hoffmann, A.F. Santos, C. Mayorga et al. // *Allergy*. — 2015. — № 11. — P. 1393-1405.
141. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents' hypersensitivity reactions / N. Hagau, N. Gherman-Ionica, M. Sfichi, C. Petrisor // *Allergy, asthma, and clinical immunology*. — 2013. — № 1 — P. 42.
142. Tools for etiologic diagnosis of drug-induced allergic conditions / R. Rodriguez-Perez, L. de las Vecilas, R. Cabanas, T. Bellon // *International journal of molecular sciences*. — 2023. — № 16. — P. 12577.
143. Towards an FDA-cleared basophil activation test / O. Alpan, R.L. Wasserman, T. Kim et al. // *Frontiers in Allergy*. — 2023. — № 3. — P. 151.
144. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children / M. Nansumba, E. Kumbakumba, P. Orikiriza et al. // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. — 2018. — № 2. — P. 151-157.
145. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis / D. Ettehad, H.S. Schaaf, J.A. Seddon et al. // *Lancet Infectious Diseases*. — 2012. — № 12. — P. 449-456.
146. Tukhtaevna, N.Z. The relationship of tuberculosis and pneumonia in children, clinical characteristics / N.Z. Tukhtaevna // *International Journal of Health Systems and Medical Sciences*. — 2023. — № 5. — P. 168-172.
147. Umeki, S. Advers effects of antitubercular drugs and significance of measurement of the drug-stimulating lymphocyte transformation rate / S. Umeki // *Japanese Journal of Medicine*. — 1989. — № 3. — P. 335-340.
148. World Health Organization Global tuberculosis report 2022 / World Health Organization — 1. — Geneva: World Health Organization, 2022 — 68 p.
149. World Health Organization Global tuberculosis report 2024 / World Health Organization — 1. — Geneva: World Health Organization, 2024 — 50 p.

150. World Health Organization WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents / World Health Organization — 1. — Geneva: World Health Organization, 2022 — 128 p.
151. Yomgurova, O.R. Allergic reactions and medicinal products: contemporary presentations / Yomgurova O.R. // Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. — 2023. — № 4. — P. 818-823.
152. Yomgurova, O.R. Classification, etiopatogenesis and clinical studies of drug hypersensitivity / Yomgurova O.R. // Science and Education. — 2023. — № 4. — P. 323-327.