

# Аллергические нежелательные явления у детей на фоне химиотерапии туберкулеза

М.Э. Лозовская, И.Ю. Мотов, Г.А. Новик, Ю.А. Яровая

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

## Allergic adverse reactions in children following tuberculosis chemotherapy

M. Lozovskaya, I. Motov, G. Novik, Yu. Yarovaya

St. Petersburg State Pediatric Medical University

© Коллектив авторов, 2023 г.

### Резюме

**Введение.** Переносимость химиотерапии туберкулеза (ТБ) детьми является актуальной проблемой. Исследование посвящено характеристике нежелательных побочных реакций (НПР) аллергического типа (аллергических и токсико-аллергических) и факторов, способствующих их возникновению. **Материалы и методы исследования.** В ретроспективное исследование включено 146 детей от 0 до 14 лет с ТБ органов дыхания, получивших химиотерапию ТБ, в том числе из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) — 22 ребенка. Изучен спектр клинико-лабораторных проявлений НПР, частота, факторы риска. **Результаты.** НПР с аллергическим компонентом наблюдались у 54 (37,0%) детей, среди них аллергические у 32 (21,9%) и токсико-аллергические у 22 (15,1%). Наиболее частой аллергической реакцией была бессимптомная эозинофилия (81,2%), в остальных случаях сочетание эозинофилии с дерматитом или только кожные проявления. Преобладала легкая степень эозинофилии, но у 3 пациентов она была тяжелой (более 20% эозинофилов в лейкоцитарной формуле). При токсико-аллергических реакциях признаки аллергии сочетались с повышением печеночных ферментов у 59,0% детей, реже с другими нарушениями. Установлено, что ранний возраст детей, осложненное течение ТБ, режим для МЛУ-ТБ, гиперергические кожные пробы не увеличивают шанс развития аллергических НПР. Отягощен-

ный аллергологический анамнез увеличивает шанс аллергических НПР в 2,8 раза, а наличие первичного аффекта в легком — в 3,1 раза. Временная отмена или замена препаратов требовалась значительно чаще при токсико-аллергических реакциях — 40,9%, чем при аллергических — 18,7% ( $p < 0,05$ ). Аллергические и токсико-аллергические реакции имели обратимый характер. **Заключение.** В развитии НПР на противотуберкулезные препараты у детей аллергический фактор имеет существенное значение. Создание лабораторных методов диагностики аллергических реакций на ПТП было бы полезным.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, химиотерапия, нежелательные побочные реакции, аллергия

### Summary

**Introduction.** Tolerability of anti-TB chemotherapy in children is an urgent problem. The study is devoted to the characteristics of adverse reactions (AR) of an allergic type (allergic and toxic-allergic) and the factors contributing to their occurrence. **Materials and methods.** The retrospective study included 146 children aged 0 to 14 years with respiratory TB who received TB chemotherapy, including 22 children with multidrug-resistant agent contact (MDR-TB). The spectrum of clinical and laboratory manifestations of ARs, frequency, risk factors were studied. **Results.** ARs with an allergic component were observed in 54 (37.0%) children, among them

allergic in 32 (21.9%) and toxic-allergic in 22 (15.1%). The most common allergic reaction was asymptomatic eosinophilia (81.2%), in other cases, a combination of eosinophilia with dermatitis or only skin manifestations. A mild degree of eosinophilia prevailed, but in 3 patients it was severe (more than 20% of eosinophils in the leukogram). In toxic-allergic reactions, signs of allergy were combined with an increase in liver enzymes in 59.0% of children, less often with other disorders. It was found that the early age of children, complicated course of TB, MDR-TB regimen, hyperergic skin tests do not increase the chance of developing allergic ARs. A burdened allergic history increases the chance of allergic AR to anti-TB

drugs 2.8 times, and the presence of a primary affect in the lung 3.1 times. Temporary discontinuation or replacement of drugs was required much more often in toxic-allergic reactions — 40.9% than in allergic ones — 18.7% ( $p < 0.05$ ). Allergic and toxic-allergic reactions were reversible. **Conclusion.** In the development of ARs to anti-TB drugs in children, the allergic factor is of significant importance. The creation of laboratory methods for diagnosing allergic reactions to anti-TB drugs would be useful.

**Keywords:** tuberculosis, children, chemotherapy, adverse reactions, allergy

## Введение

Переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) детьми представляет собой самостоятельную проблему в связи с их анатомо-физиологическими особенностями, функциональной незрелостью органов и тканей, своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства [1–5]. По механизму возникновения нежелательные побочные реакции (НПР) на ПТП, у детей, так же как и взрослых разделяют на токсические, аллергические, токсико-аллергические [6]. В структуре НПР при химиотерапии туберкулеза у детей аллергические реакции, по обобщенным данным литературы, составляют 15–30%, уступая лидирующее место токсическим реакциям [7–11]. Однако в отдельных исследованиях подчеркивается высокая частота НПР аллергического генеза (50,5% от числа всех НПР) у детей в качестве особенности именно данного возраста [12]. Наиболее часто аллергические реакции, по данным литературы, способны вызывать рифампицин и амикацин [7, 13]. У детей описаны в основном нетяжелые аллергические НПР в виде эозинофилии и сыпи при приеме этих препаратов [14, 15]. 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 [13]. При развитии аллергического состояния, сопровождающегося сосудистой реакцией, биохимическими сдвигами, усугубляется токсическое действие препаратов на органы (токсико-аллергические реакции) [16]. Аллергические

реакции часто носят системный характер, сопровождаются поражением органов [17], поэтому выделить аллергический компонент в развитии НПР бывает довольно сложно, и ему не уделяется должного внимания. Однако именно аллергические реакции часто лежат в основе индивидуальной непереносимости лечения. 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% [17]. Аллергические НПР при химиотерапии у детей менее изучены, чем у взрослых, и менее изучены, чем реакции токсического типа в детском возрасте. Актуальность проблемы возросла в связи распространением множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ).

## Цель исследования

Определить частоту и характер аллергических и токсико-аллергических НПР при химиотерапии туберкулеза у детей, выявить факторы, способствующие их возникновению.

## Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование включало детей от 0 до 14 лет пациентов туберкулезного отделения СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ № 3), выявленных в Санкт-Петербурге в 2018–2021 гг. и получивших основной курс лечения в интенсивной фазе (ИФ) в условиях стационара. Всего в исследование включены 146 детей: 65 (44,5%) маль-

чиков и 81 (55,5%) девочка. Критериями включения были: наличие активной формы туберкулеза органов дыхания; проведение полностью ИФ химиотерапии (ХТ) в условиях детского туберкулезного отделения; отсутствие паразитарных инвазий. Критерии исключения: неактивная форма туберкулеза или латентная туберкулезная инфекция; выбытие из стационара до окончания ИФ ХТ; паразитарные инвазии, выявленные до начала или в процессе ХТ. Среди пациентов детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) было 23 (15,8%), от 3 до 7 лет (включительно) — 63 (43,1%), от 8 до 14 лет (включительно) — 60 (41,1%) детей.

Все дети до назначения ХТ прошли полное фтизиатрическое обследование, включающее, помимо общих клинико-лабораторных методов, проведение стандарта бактериологического исследования, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, иммунодиагностику. Независимо от возраста больных, иммунодиагностика включала два метода: пробу Манту с 2 ТЕ и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, Диа-скинтест).

Анамнез показал, что большинство детей были выявлены 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 МЛУ 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%). Осложненный (отсевы, бронхолегочное поражение) и/или распространенный характер туберкулезного процесса отмечался у 48 (32,9%) детей. Назначение режимов химиотерапии (РХТ), мониторинг и оценка возможных НПР проводились согласно приказу Минздрава России № 951 (2014) и Федеральным клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» (2020, 2022). Собственное бактериовыделение имело место только у 2 детей дошкольного возраста, чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП у них была сохранена. В остальных случаях РХТ назначались, исходя из эпидемиологического анамнеза и сведений о резистограмме МБТ источника, с которым контактировал ребенок в очаге туберкулезной инфекции. Стандартные 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 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.

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

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 клинико-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 авторами на основании научных статей и руководств, рассматривающих нежелательные побочные реакции в процессе химиотерапии у детей и взрослых [5, 6, 8, 9, 12, 17–19]. 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 [6, 19].

Было сформировано четыре группы пациентов: I группа — дети с аллергическими НПР; II группа — дети с токсико-аллергическими НПР, III группа — 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 кожных проб с туберкулезными

аллергенами. Составление базы данных проведено в программе Excel (Microsoft Office). Различия между относительными величинами определялись с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  в программе Statistica 6.1. При этом рассматривали как общепринятый уровень достоверности 95% ( $p < 0,05$ ). 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).

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Результаты

Из 146 обследованных детей НПР аллергического характера 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. 1).

Структура клинических форм туберкулеза в четырех анализируемых группах детей представлена на рис. 2. Во всех группах преобладающим был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Однако 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%;  $p < 0,05$ ).

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 — в 19 (33,9%).

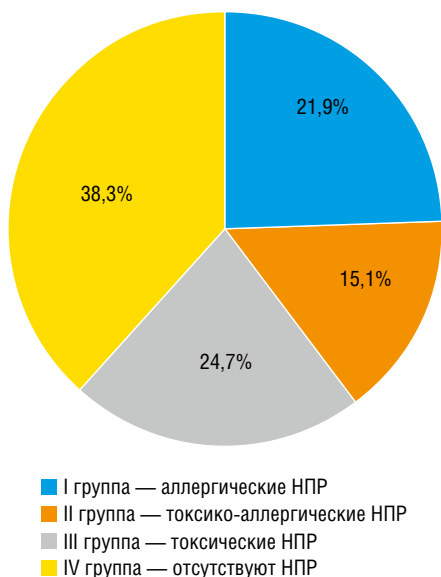


Рис. 1. Структура нежелательных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза у детей

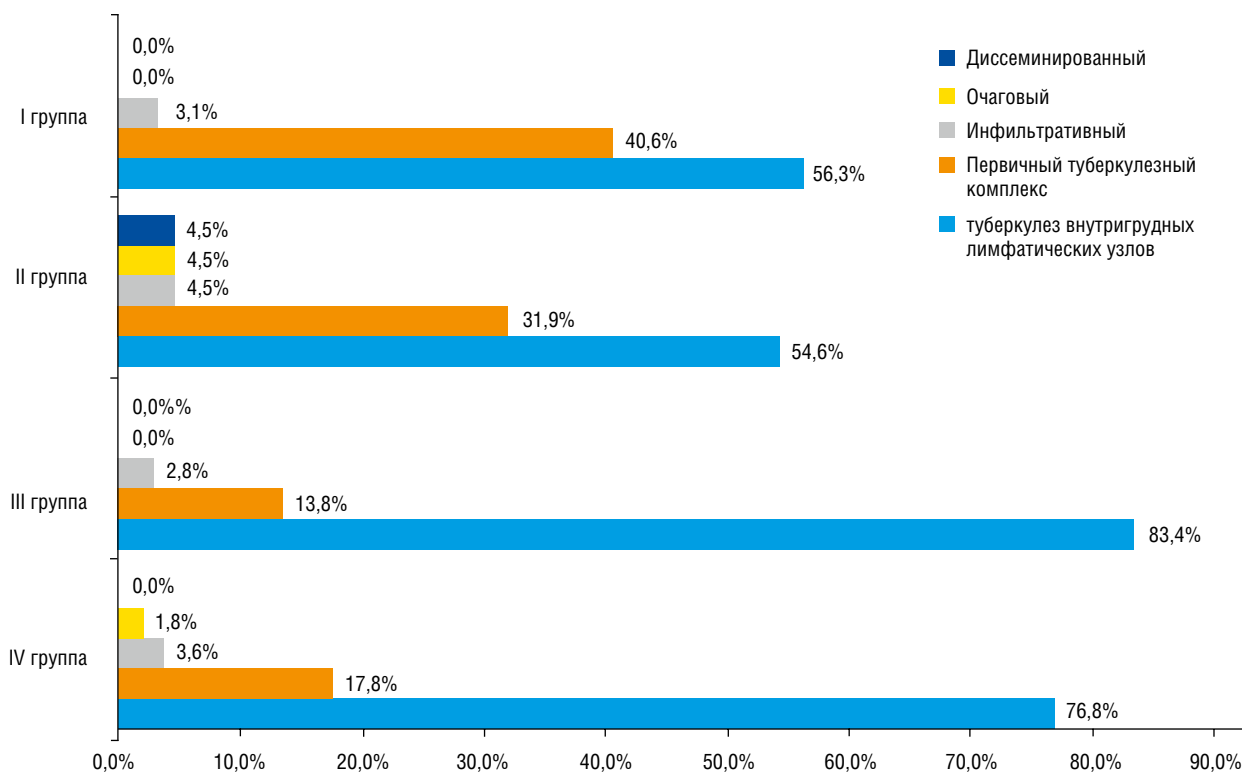


Рис. 2. Клинические формы туберкулеза у детей в четырех группах

Анализ количества и спектра НПР, развившихся у детей, представлен в табл. 1.

У пациентов I группы преобладала изолированная эозинофилия — 26 человек (81,2%). Эозинофилию расценивали как легкую при доле эозинофилов в лейкоцитарной формуле от 6 до 9% (включительно), умеренную при 10–19% эозинофилов, тяжелую при 20% и более эозинофилов при нормальном количестве лейкоцитов. Эозинофилия легкой степени отмечалась у 18 детей (69,2%), умеренная — у 6 (23,1%), тяжелая — у 2 (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 ребенка, умеренная — у 2, тяжелая — у 1 ребенка. Таким образом, в целом тяжелая эозинофилия (20% и более) отмечалась у 3 детей, из них у 2 изолированно и у 1 с клиническими проявлениями. Кожные аллергические реакции (крапивница, зуд), не сопровождающиеся эозинофилией, встречались редко — в 6,3% случаев (2 чел.).

У детей II группы аллергические проявления в виде эозинофилии сочетались с токсическим действием препаратов на органы. При этом степень эозино-

филии 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%). Среди них повышение в сыворотке крови печеночных ферментов отмечалось у 13 (59,0%) детей, повышение мочевой кислоты — у 4 (18,3%), сочетание гиперферментемии и гиперурикемии — у 5 (22,7%). Повышение печеночных ферментов до 1,5 норм отмечалось у 6 (27,2%), от 1,5 до 3 норм — у 3 (13,6%), свыше 3 норм — у 2 (9%). Помимо указанных лабораторных сдвигов, у детей II группы отмечалась клиническая симптоматика: кожные проявления (крапивница, дерматит, кожный зуд) — у 4 детей, мочевой синдром, боли в суставах — у 1, диспепсические явления (рвота, тошнота, боли в животе) — у 5, проявления со стороны ЦНС — у 4 (нарушение сна — у 1, светобоязнь — у 1, гипервозбудимость — у 1, слуховые галлюцинации — у 1).

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

У детей III группы повышение печеночных ферментов было основным проявлением НПР (36/51,4% из 70 токсических реакций); до 1,5 норм отмечалось

Таблица 1

#### Клинико-лабораторная характеристика нежелательных побочных реакций (НПР) при химиотерапии туберкулеза

Признаки	I группа (аллергические НПР), n=32 (%)	II группа (токсико-аллергические НПР), n=22 (%)	III группа (токсические НПР), n=36 (%)	Достоверность различий
Число нежелательных побочных реакций	37	64	70	
<b>Эозинофилия:</b>	30 (81,1)	21 (32,8)	–	$p_{I, II} < 0,05$ ( $\chi^2=7,3$ )
• легкая	19 (63,3)	15 (71,4)	–	
• умеренная	8 (26,7)	5 (23,8)	–	
• тяжелая	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)	–	
<b>Повышение трансаминаз:</b>	–	13 (20,3)	36 (51,4)	$p_{II, III} < 0,05$ ( $\chi^2=13,4$ )
• до 1,5 норм	–	6 (46,2)	15 (41,6)	
• 1,5–3 нормы	–	4 (30,7)	11 (30,6)	
• больше 3 норм	–	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)	$p_{II, III} > 0,05$
Диспепсические явления	–	12 (18,8)	10 (14,2)	$p_{II, III} > 0,05$
Носовые кровотечения	–	–	1 (1,5)	
Гнездная алопеция	–	–	1 (1,5)	
Нарушение цветовосприятия	–	–	1 (1,5)	
Количество нежелательных побочных реакций на одного ребенка	1,15	2,90	1,94	

у 15 (41,6%), от 1,5 до 3 норм — у 11 (30,6%) свыше 3 норм — у 10 (26,8%). Среди этих детей сочетание повышения печеночных ферментов и мочевой кислоты отмечалось у 9. Изолированное повышение уровня мочевой кислоты наблюдалось у 8 человек, в целом гиперурикемия составила 17/24,2% от всех токсических НПР. Помимо указанных биохимических изменений, в этой группе встречались: диспепсические явления — у 10 (в том числе рвота — у 4), нейротоксические реакции — у 4 (судороги — у одного), и по одному случаю редких реакций: гнездная алопеция, нарушение цветовосприятия, носовые кровотечения.

Таким образом, наибольшее число НПР в расчете на одного ребенка (2,9 реакции) отмечалось у пациентов из II группы (с токсико-аллергическими реакциями).

Изучены показатели (факторы риска), которые могли повлиять на НПР с аллергическим компонентом (табл. 2) и без аллергического компонента (табл. 3).

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 лет), то наибольший их процент наблюдался в группе без НПР (25,0%), наименьший — в группе аллергических НПР (I группа — 9,4%;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

### Показатели детей с аллергическими и токсико-аллергическими нежелательными побочными реакциями (НПР)

Показатель	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 (неаллергическая)	15 (46,8)	10 (45,4)	19 (33,9)	$p_{I,II,IV} > 0,05$
Распространенный, осложненный туберкулез	10 (31,2)	6 (27,3)	19 (33,9)	$p_{I,II,IV} > 0,05$
Первичный туберкулезный комплекс	13 (40,6)	7 (31,9)	10 (17,8)	$p_{I,IV} < 0,05$ ( $\chi^2=8,9$ ) $p_{II,IV} < 0,05$ ( $\chi^2=2,1$ )
IV режим химиотерапии	2 (6,0)	5 (22,7)	10 (17,8)	$p_{I,II} < 0,05$ ( $\chi^2=9,7$ ) $p_{I,IV} < 0,05$ ( $\chi^2=4,0$ )
Амикацин в схеме	4 (12,5)	5 (22,7)	5 (8,9)	$p_{II,IV} < 0,05$ ( $\chi^2=6,0$ )
Гиперергическая проба Манту	7 (21,9)	2 (9,1)	6 (10,7)	$p_{I,II} < 0,05$ ( $\chi^2=5,1$ ) $p_{I,IV} < 0,05$ ( $\chi^2=3,7$ )
Гиперергическая проба с АТФ	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 3

### Показатели детей с токсическими нежелательными побочными реакциями (НПР)

Показатель	III группа (токсические НПР), n=36 (%)	IV группа (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 туберкулез	13 (36,1)	19 (33,9)	$p_{III,IV} > 0,05$
Первичный туберкулезный комплекс	5 (13,8)	10 (17,8)	$p_{III,IV} > 0,05$
IV режим химиотерапии	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 АТФ	8 (22,2)	11 (19,6)	$p_{III,IV} > 0,05$

## Отношения шансов развития аллергических и токсико-аллергических реакций

Фактор риска	I группа (аллергические НПР)		II группа (токсико-аллергические НПР)	
	отношение шансов	95% ДИ отношения шансов	отношение шансов	95% ДИ отношения шансов
Возраст до 3 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 туберкулезный комплекс	3,147*	1,178–8,407*	2,147	0,695–6,633
IV режим химиотерапии	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

Примечание: НПР — нежелательные побочные реакции; \* — достоверно значимые отношения шансов.

Дети с отягощенным аллергологическим анамнезом (в анамнезе аллергические заболевания или транзиторные аллергические реакции, пищевая, бытовая, пыльцевая, поливалентная аллергия) значительно чаще попадали в группы пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими НПР (I гр. — 40,6% и II гр. — 31,8%), чем в группы III — 19,4% и IV — 19,6% ( $p < 0,05$ ). В отношении другой (не аллергической) сопутствующей патологии влияния выявить не удалось, противопоказания учитывались перед назначением терапии.

Следует отметить, что в группах детей с аллергическим компонентом НПР (I и II группа) достоверно чаще встречался первичный туберкулезный комплекс в качестве клинической формы заболевания. Можно предположить, что это обусловлено определенным аллергическим компонентом развития первичного аффекта, 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 установлена достоверно меньшая доля детей, получавших IV РХТ, по сравнению со II и III и IV группами пациентов ( $p < 0,05$ ). Однако среди детей с токсико-аллергическими

реакциями (II группа) применение IV РХТ составило 22,7% ( $p < 0,05$  по сравнению с I группой). 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 включен в анализ как препарат, наиболее часто ответственный за аллергические НПР по данным литературы [7, 9, 14].

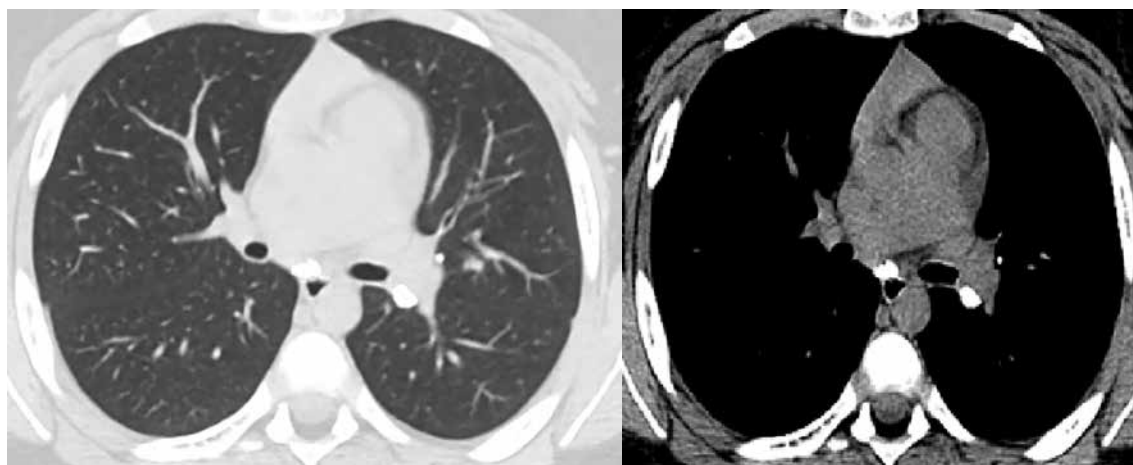
Для наиболее значимых факторов риска были рассчитаны отношения шансов (ОШ) развития НПР аллергического и токсико-аллергического характера и 95% доверительные интервалы, позволяющие определить достоверность отношения шансов (табл. 4).

В качестве контроля использовалась группа без НПР. Оказалось, что только два из выделенных нами факторов риска позволяют говорить о более высоком шансе развития аллергических НПР достоверно: отягощенный аллергологический анамнез повышает шанс в 2,8 раза, а первичный туберкулезный комплекс как форма заболевания — в 3,1 раза. При наличии гиперергических 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%), 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 г. Туберкулезный контакт не установлен. Вакцинирован БЦЖ, рубчик



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Б., 8 лет. Обызвествления в бифуркационных и бронхопульмональных лимфатических узлах слева

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 11 мм. 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: «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» (рис. 3). 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; пиразинамид 1,0.

Через 15 дней от начала лечения у ребенка развились повышение температуры до 39 °С, 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 син-

дрома (тошнота, сыпь, диарея, озноб, подъем температуры до 39–40 °С), что повторялось еще двукратно при попытке возобновления приема рифампицина в день приема. В связи с этим рифампицин был отменен окончательно и заменен на протионамид. Переносимость измененного режима была удовлетворительной, отмечалось повышение уровня мочевины до 487 мкмоль/л (норма у детей до 12 лет 120–330 мкмоль/л). Временно переводился на прием пиразинамида через день. 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 г. 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 р 10.



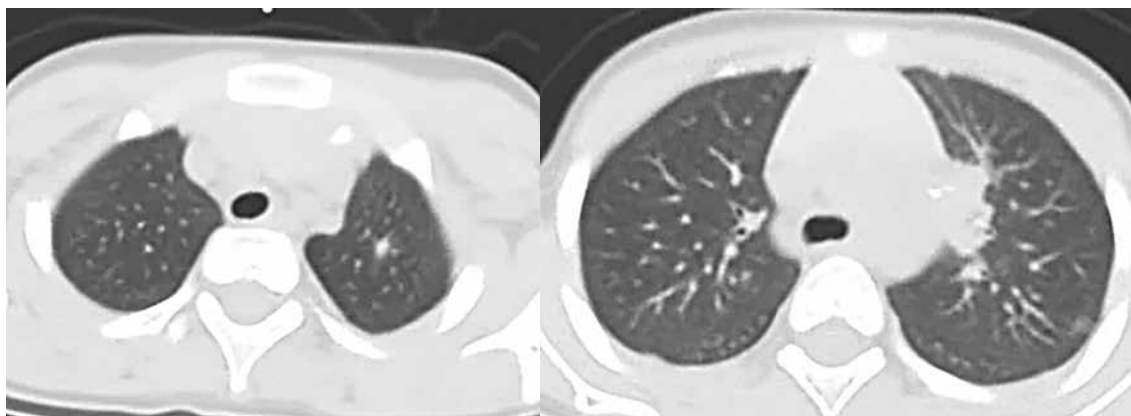
Имела ранее неизвестный туберкулезный контакт с тетей, приехавшей из Таджикистана в 2018, дополнительных сведений о контакте нет.

При обследовании на туберкулезном отделении: состояние удовлетворительное. Масса 16,4 кг, рост 110 см. Жалоб нет. Внешне без симптомов интоксикации. Кожа чистая. Множественные мелкие периферические лимфоузлы, в остальном без особенностей. Клинический анализ крови: гемоглобин 126 г/л, эритроциты  $4,74 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $6,9 \times 10^9/л$ , полиморфноядерные 0%, сегментоядерные 39%, эозинофилы 3%, лимфоциты 53%, моноциты 5%, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови без патологии при поступлении и в течение всего периода наблюдения. Результаты анализов мокроты и промывных вод бронхов на МБТ отрицательны всеми методами. Обследование на гельминты, лямблии — отрицательные.

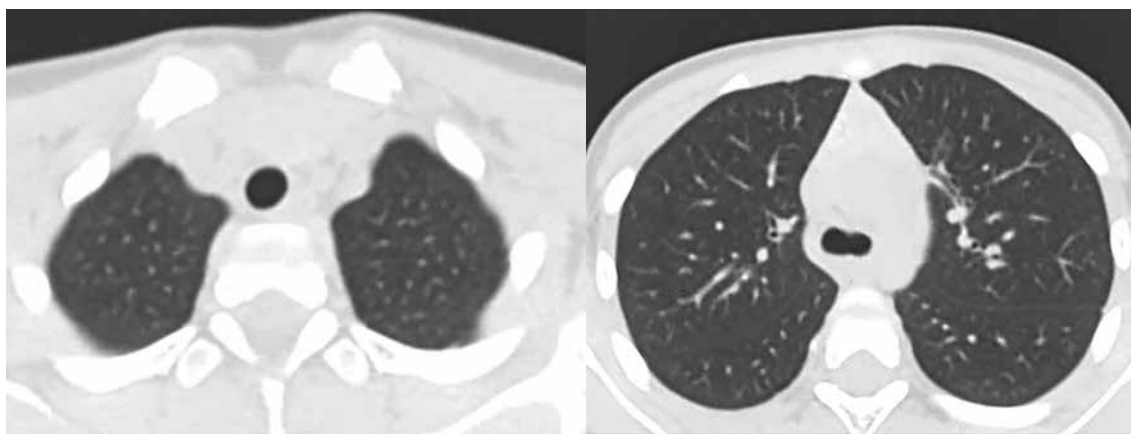
МСКТ органов грудной клетки при поступлении в стационар в октябре 2019 г.: «Единичные, нечетко очерченные очаги в  $S_{1-2}$  левого легкого. Увеличенные парааортальные и бронхопульмональные лимфатические узлы слева с мелкими включениями солей кальция» (рис. 4).

Диагноз: первичный туберкулезный комплекс  $S_{1-2}$  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: гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,83 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $5,6 \times 10^9/л$ , полиморфноядерные 2%, сегментоядерные 32%, эозинофилы 10%, лимфоциты 47%, моноциты 9%, СОЭ 8 мм/ч. Терапия была продолжена с добавлением антигистаминного препарата (цетиризин по 5 капель 2 раза в сутки) 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 сутки), сорбента (полиметилсилоксана полигидратзостерин 7,5 г 2 раза в сутки) 7 дней. Обследование на гельминты — отрицательный результат.



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка Р., 4 лет (в начале лечения): очаг в  $S_{1-2}$  левого легкого, увеличенные внутригрудные лимфатические узлы бронхопульмональной группы слева с участками кальцинации



**Рис. 5.** Компьютерная томография органов грудной клетки ребенка Р., 4 лет (в конце лечения): очаг в  $S_{1-2}$  левого рассосался, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева

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  $S_{1-2}$  левого легкого и уменьшение внутригрудных лимфатических узлов слева (рис. 5). Таким образом, у ребенка отмечалась изолированная эозинофилия в клиническом анализе крови, достигающая тяжелой степени, что требовало однократной временной отмены ПТП, а в дальнейшем — повторных курсов антигистаминных препаратов.

## Обсуждение результатов

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 изолированно и у одного 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 источников литературы, назначение IV РХТ увеличивает риск НПР, однако в подавляющем большинстве случаев за счет токсических реакций, тогда как аллерги-

ческие составляют от 1/3 до единичных случаев [5, 7, 8, 20]. Вместе с тем аллергические реакции у детей могут приобретать тяжелый характер: некупируемая эозинофилия, развитие DRESS-синдрома [21]. 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 и носа, болей в суставах и пр.) [22, 23]. 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 два описания случаев гриппоподобного синдрома на рифампицин у взрослых [22, 24] 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.

## Выводы

1. 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 детей. Токсико-аллергические реакции встречались с частотой 15,1%, сопровождалась клинико-лабораторными отклонениями со стороны печени и других органов, чаще требовали временной отмены лечения по сравнению с чисто аллергическими НПР.
2. Отягощенный аллергологический анамнез увеличивает риск развития аллергических НПР в 2,8 раза, а наличие первичного аффекта в легочной ткани в 3,1 раза.
3. Ранний возраст, применение IV РХТ, наличие амикацина в схеме лечения, осложненный/распространенный характер процесса, гиперергический характер пробы Манту и пробы с АТР не ассоциировались с повышенным риском аллергических НПР.

## Список литературы

1. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр 2018; 9 (5): 5–12. [Lozovskaya M.E., Nikiforenko N.A., Klochkova L.V., Vasilyeva E.B., Mosina A.V. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. *Pediatr* 2018; 9 (5): 5–12 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED955-12.
2. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (3): 91–97. [Borzakova S.N., Rejzic A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63 (3): 91–97 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-91-97.
3. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей. Педиатр 2017; 8 (3): 62–68. [Yarova Yu.A., Lozovskaya M.E., Vasil'eva E.B., Klochkova L.V., Noskova O.M., Bykova I.A. Anomalies of the constitution and tuberculosis infection in children. *Pediatr* 2017; 8 (3): 62–68 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8362-68.
4. Graham S.M. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatric respiratory reviews* 2011; 12 (1): 22–26. doi: org/10.1016/j.prrv.2010.09.005.
5. Laghari M., Talpur B.A., Sulaiman S.A.S., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *International journal of mycobacteriology* 2020; 9 (3): 281–288. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_75\_20. PMID: 32862161.
6. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.: Медицина, 1980: 280 [Хоменко А.Г. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Moscow: Medicina, 1980: 280 (In Russ.)]
7. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких 2021; 99 (3): 29–33. [Gubkina M.F., Hohlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yuhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2021; 99 (3): 29–33 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33.
8. Зубова Е.Д., Тахтоходжаева Г.Р., Сенчихина О.Ю., Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Власова Е.Е. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда. Туберкулез и социально значимые заболевания 2021; 1: 45–53. [Zubova E.D., Tahtohodzhaeva G.R., Senchihina O.Yu., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E. Adverse events in children and adolescents in tuberculosis chemotherapy with second and third-line drugs. *Tuberkulez i social'no znachimye zabollevaniya* 2021; 1: 45–53 (In Russ.)]
9. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом. Туберкулез и социально значимые заболевания 2018; 4: 42–47. [Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions in the TB treatment of children. *Tuberkulez i social'no-znachimye zabollevaniya* 2018; 4: 42–47 (In Russ.)].
10. Хитева А.Ю., Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Побочные реакции на химиотерапию у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, после хирургического лечения. Вестник ЦНИИТ 2018; 3: 60–64. [Hiteva A.Yu., Panova L.V., Ovsyankina E.S. Side effects of chemotherapy in children and adolescents with pulmonary tb after surgery. *Vestnik CNIIT* 2018; 3: 60–64 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667818030081.
11. Morris S.K., Giroux R.J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study. *Archives of Disease in Childhood* 2021; 106 (12): 1165–1170. doi: 10.1136/archdischild-2021-322092.
12. Мартыанова Е.П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков: авт. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 17 с. [Mart'yanova E.P. Tolerability of antibacterial drugs in long-term therapy of tuberculosis in children and adolescents. Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 17 (In Russ.)].
13. Авербах М.М., Гергерт В.Я. Иммунологические аспекты переносимости противотуберкулезных препаратов. Вестник ЦНИИТ 2019; 3 (8): 65–73. [Averbah M.M., Gergert V.Ya. Immunological aspects of intolerance of antituberculosis drugs. *Vestnik CNIIT* 2019; 3 (8): 65–73 (In Russ.)]. doi:10.7868/S2587667819030099.
14. Евсеева Н.И., Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Результаты использования стандартного и модифицированного III режима химиотерапии при лечении ограниченных туберкулезных процессов у детей. Вестник ЦНИИТ 2018; 4 (21): 38–45. [Evseeva N.I., Gubkina M.F., Yuhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Hohlova Yu.Yu. The outcomes of standard and modified chemotherapy regimen III in treatment of local forms of TB in children. *Vestnik CNIIT* 2018; 4 (21): 38–45 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667818040052.
15. Сапожникова П.А., Никишова Е.И., Перхин Д.В., Марьяндышев А.О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области. Туберкулез и болезни легких 2012; 8: 44–49. [Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perhin D.V., Mar'yandyshchev A.O. Diagnosis and treatment of multi-drug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the Arkhangelsk region. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2012; 8: 44–49 (In Russ.)].
16. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом (обзор). Туберкулез и болезни легких 2010; 87 (8): 3–12. [Borzakova S.N., Aksenova V.A., Rejzic A.R. Drugs of defeat liver in children with tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2010; 87 (8): 3–12 (In Russ.)].
17. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Аллергические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Вестник ЦНИИТ 2019; № 1 (6): 59–67. [Ivanova D.A., Borisov S.E. Allergic reactions during treatment of new pulmonary tb patients. *Vestnik CNIIT* 2019; 1 (6): 59–67 (In Russ.)]. doi: 10.7868/S2587667819010060.
18. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.: Медицинское информационное агентство. 2007: 248. [Mishin V.Yu. Medical complications of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis. М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo 2007: 248 (In Russ.)].
19. Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Митронин А.В., Григорьев Ю.Г., Аксенова К.И., Дейкина О.Н., Мишина А.В., Морозов И.А. Фтизиатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 520 [Mishin V.Yu., Zavrazhnov S.P., Mitronin A.V., Grigor'ev Yu.G., Aksenova K.I., Dejkina O.N., Mishina A.V., Morozov I.A. Phthisiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 520 (In Russ.)].

20. Хохлова Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: авт. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020: 18. [Hohlova Yu.Yu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis: Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 17 (In Russ.)].
21. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Крушинская Е.А., Хитева А.Ю., Пискунова О.А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких 2021; 99 (10): 35–39. [Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A. Efficacy and safety of short course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkih 2021; 99 (10): 35–39 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39.
22. Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Случай гриппоподобного синдрома у больного легочным туберкулезом на фоне приема рифампицина (случай из практики). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2021 (6): 39–43. [Naumov A.G., Shprykov A.S., Kryukov E.R. A case of flu-like syndrome in a patient with pulmonary tuberculosis while taking rifampicin (case from practice). Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. e-edition 2021 (6): 39–43 (In Russ.)]. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf> (дата обращения: 02.03.2023). doi: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6.
23. Дубровская Н.А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких: дис. канд. мед. наук. М., 1984: 21 [Dubrovskaya N.A. Clinical and immunological manifestation of rifampicin-induced adverse reactions in TB treatment: Thesis for a Candidate's degree in medicine. Moscow, 1984: 21 (In Russ.)].
24. Calaquian L.L., De A. Rifampin-associated flu-like syndrome in a Patient undergoing treatment for a device-related infection. Cureus 2020 Dec 28; 12 (12): e12336. doi: 10.7759/cureus.12336.

Поступила в редакцию: 04.06.2023 г.

### Сведения об авторах:

Лозовская Марина Эдуардовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru; ORCID 0000-0001-5777-278X;

Мотов Игорь Юрьевич — ассистент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: jesuigor123@mail.ru; ORCID 0009-0004-7555-7847;

Новик Геннадий Айзикович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: ga\_novik@mail.ru; ORCID 0000-0002-7571-5460;

Яровая Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: julia-yarova@mail.ru; ORCID 0000-0001-8700-9267.