Абдусаломова Махлиё Исмаиловна - Ph.D.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.А. Алимова (Ташкент, Узбекистан)

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЕЮЩИХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Резюме. *В данной статье изучены частота и характер неблагоприятных реакций на противотуберкулёзные препараты у детей, больных туберкулёзом. Под наблюдением находились 182 ребёнка в возрасте от 1 года до 18 лет, проходившие стационарное лечение в Областной детской туберкулёзной больнице Ташкентской области и Республиканском научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш. Алимова. У 103 (56,6%) детей и подростков, получавших противотуберкулёзную химиотерапию, были выявлены неблагоприятные проявления различной степени выраженности.*

В результате исследования установлено, что наибольшую долю составляют токсические реакции — 79,6%, что значительно превышает частоту токсико-аллергических (12,6%) и аллергических реакций (7,8%).

Ключевые слова: *туберкулёз, неблагоприятные реакции, противотуберкулёзная химиотерапия, дети, подростки.*

Abdusalomova Makhliyo Ismailovna - Ph.D.
Akademik Sh. Alimov nomidagi Respublika ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. (Toshkent, O‘zbekiston)

TUBERKULYOZ KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BOLALARDA TUBERKULYOZGA QARSHI DORILARNING NOMAQBUL KO‘RINISHLARINING CHASTOTASI VA TABIATI

Резюме. *Maqolada sil kasalligi bilan og'rigan bolalarda silga qarshi dorilarning nomaqbul ko‘rinishlarining chastotasi va xarakteri o'rganilgan. Toshkent viloyati viloyat bolalar sil kasalliklari shifoxonasi hamda Akademik Sh.Alimov nomidagi Respublika ftiziatriya va pulmonologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida statsionar davolanayotgan 1 yoshdan 18 yoshgacha bo‘lgan 182 nafar sil kasalligiga chalingan bolalar tibbiy ko‘rikdan o‘tkazildi. Bolalar va o‘smirlardan 103 nafarida (56,6%) silga qarshi davolashning turli darajada namoyon bo‘luvchi nomaqbul ko‘rinishlar asoratlandi. Sil bilan xastalangan bolalar va o‘smirlardagi tuberkulyozga qarshi kimyoterapiyadan nomaqbul reaksiyalar sonini o‘rganib, aniqlandiki, toksik-allergik (12,6%) va allergik reaksiyalar (7,8%) ga nisbatan eng ko‘p xollarda toksik reaksiyalar (79,6%) kuzatildi.*

Kalit so'zlar: *sil kasalligi, uberkulyoz, nomaqbul reaksiyalar, tuberkulyozga qarshi kimyoterapiya, bolalar, o‘smirlarda*

Abdusalomova Maxliyo Ismailovna - Ph.D.
Republican Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology named after Academician Sh. Alimov. (Tashkent, Uzbekistan)

FREQUENCY AND NATURE OF ADVERSE REACTIONS TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

Summary. *This article presents a study on the frequency and nature of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in children suffering from tuberculosis. A total of 182 children aged 1 to 18 years, who were undergoing inpatient treatment at the Regional Children's Tuberculosis Hospital of Tashkent Region and the Republican Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology named after Academician Sh. Alimov, were examined. Adverse drug reactions of varying severity were identified in 103 (56.6%) children and adolescents receiving anti-tuberculosis chemotherapy. The analysis showed that toxic reactions were the most frequent, accounting for 79.6% of all cases, whereas toxic-allergic reactions and allergic reactions were observed in 12.6% and 7.8% of patients, respectively.*

Key words: *tuberculosis, adverse reactions, anti-tuberculosis chemotherapy, children, adolescents.*

Актуальность: Проблема туберкулёза (ТБ) у детей и подростков всегда вызывала интерес и в современных условиях является ещё более острой и актуальной [4,5]. Основным и определяющим фактором заражения ТБ у детей является их совместное проживание с бактериовыделителем в очаге туберкулёзной инфекции (ОТИ) [3].

В современных условиях лечения туберкулёза увеличивается лекарственная нагрузка на организм ребёнка, что способствует развитию нежелательных явлений (НЯ) противотуберкулёзной химиотерапии (ПТХ) у большинства детей [2,7,8]. Полихимиотерапия различными комбинациями противотуберкулёзных препаратов (ПТП) при туберкулёзе оказывает неблагоприятное влияние на многие органы и системы. По данным литературы, в стационарных условиях интенсивной химиотерапии у больных в 60–80% случаев возникают различные нежелательные реакции. Поэтому наличие НЯ при ПТХ у детей младшей возрастной группы требует индивидуального подхода, чёткого подбора режима химиотерапии и выбора различных вариантов патогенетической терапии [1,6].

НЯ увеличивают продолжительность лечения и отрицательно влияют на течение туберкулёза. Проблемы, связанные с нежелательными реакциями на противотуберкулёзные препараты у детей с туберкулёзом, остаются одной из актуальных задач современной фтизиопедиатрии.

Материалы и методы исследования: Под наблюдением и лечением находились 182 ребёнка в возрасте от 1 года до 17 лет с туберкулёзом, проходившие стационарное лечение в Ташкентской областной детской туберкулёзной больнице и Республиканском научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии. Среди обследованных пациентов у 133 выявлены лекарственно-чувствительные формы туберкулёза, а у 49 — лекарственно-устойчивые формы заболевания.

Обследование пациентов включало обязательный диагностический минимум: клинический анализ крови и мочи, диаскинтест и пробу Манту, исследование функции печени и почек (билирубин, аминотрансферазы: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевина, креатинин), электролиты крови (магний (Mg), калий (К), кальций (Са)), электрокардиограмма (ЭКГ), аудиометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, жёлчный пузырь, поджелудочная железа), селезёнка, почки, а также консультации кардиолога, офтальмолога, невролога и оториноларинголога. Комплекс микробиологических исследований включал Gene Xpert MTB/RIF, тест HAIN на жидкой среде (MGIT), посевы на плотную яичную среду (Левенштейна-Йенсена), а также бакте-

риоскопическое исследование мокроты на МБТ.

В результате проведённого исследования установлено, что среди больных туберкулёзом детей и подростков наибольшую долю составляют подростки — 48,5%. При распределении по полу мальчики составили 40,5%, девочки — 59,4%.

Среди обследованных наиболее часто встречался (см. таблицу 1). туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ ТБ) 75,3%. Среди форм туберкулёза органов дыхания преобладал первичный туберкулёзный комплекс (ПТК) 64,5%. Туберкулёз лёгких у подростков встречался в 1,5 раза чаще, чем у детей (соответственно 32,8±6,1 и 21,0±3,6, P<0,05). Инфильтративный ТБ диагностировался значительно реже 15,6%. Другие формы туберкулёза встречались единично 19,9% (очаговый ТБ у 2 пациентов, диссеминированный ТБ у 1, генерализованный ТБ у 5, кавернозный ТБ у 1 ребёнка).

Пациенты с лекарственно-устойчивыми формами заболевания составили 49 человек (26,9%), а с лекарственно-чувствительными формами 133 (73%). Контакт с больными туберкулёзом отмечался у 117 (64,2%) пациентов. По результатам бактериологических исследований у 12 (6,6%) детей были получены положительные данные.

Таблица 1.

Клинические формы туберкулёза у детей и подростков

Клиническая форма	Всего n = 182	% (M ± m)
Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов	137	75,3±3,1
Туберкулёз лёгких	45	24,7±3,1
первичный туберкулёзный комплекс	29	64,5±7,1
диссеминированный	1	2,2±2,1
очаговый	2	4,4±3,0
инфильтративный	7	15,6±5,4
кавернозный	1	2,2±2,1
генерализованный	5	11,1±4,6

Сопутствующие патологии были выявлены у 78 (42,9%) пациентов. Среди них наиболее часто встречались заболевания органов дыхания (44,9%) и анемия (37,2%). Пациенты прошли всестороннее клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. Проводились исследования уровня АЛТ, АСТ, билирубина, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, магния, кальция, калия, альбумина, а также ЭКГ, проверка остроты зрения и аудиометрия. Всем пациентам назначалась противотуберкулёзная комплексная терапия в соответствии со стандартами ВОЗ с учётом чувствительности МБТ и наличия контакта с пациентами, выделяющими чувствительные микобактерии.

У 103 (56,6%) из 182 детей и подростков, получавших противотуберкулёзное лечение, были выявлены нежелательные явления различной степени выраженности. Изучение числа нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у детей и подростков с туберкулёзом показало (см. диаграмму 1), что токсические реакции наблюдались значительно чаще — в 79,6% случаев по сравнению с токсико-аллергическими (12,6%) и аллергическими реакциями (7,8%).

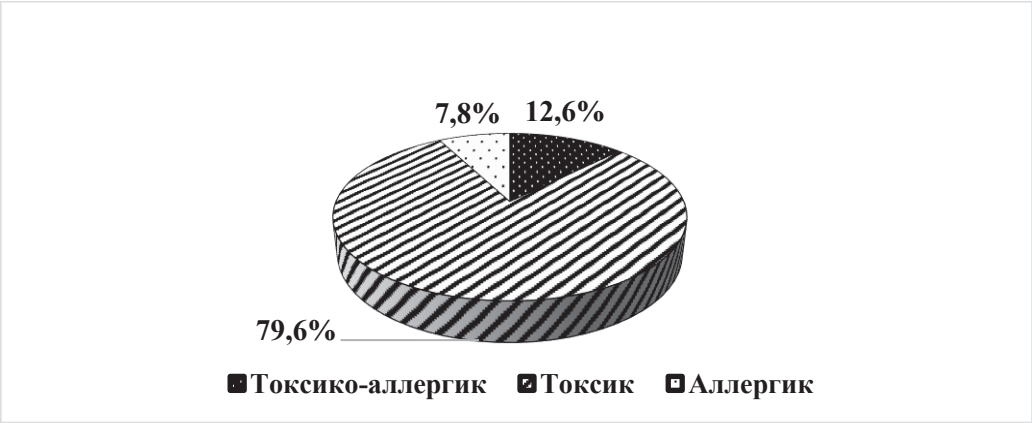


Рис. 1. **Частота развития нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у детей с туберкулёзом**

Изучение частоты возникновения нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у детей и подростков с туберкулёзом с учётом лекарственной резистентности представляет большой интерес (рисунок 2). Таким образом, в процессе химиотерапии нежелательные реакции на противотуберкулёзные препараты встречались в 1,7 раза чаще у пациентов с лекарственно-резистентными формами туберкулёза (РФТ) по сравнению с пациентами с чувствительными формами туберкулёза (ЧФТ) (соответственно 81,6±5,5% и 47,4±4,3%, R <0,05).

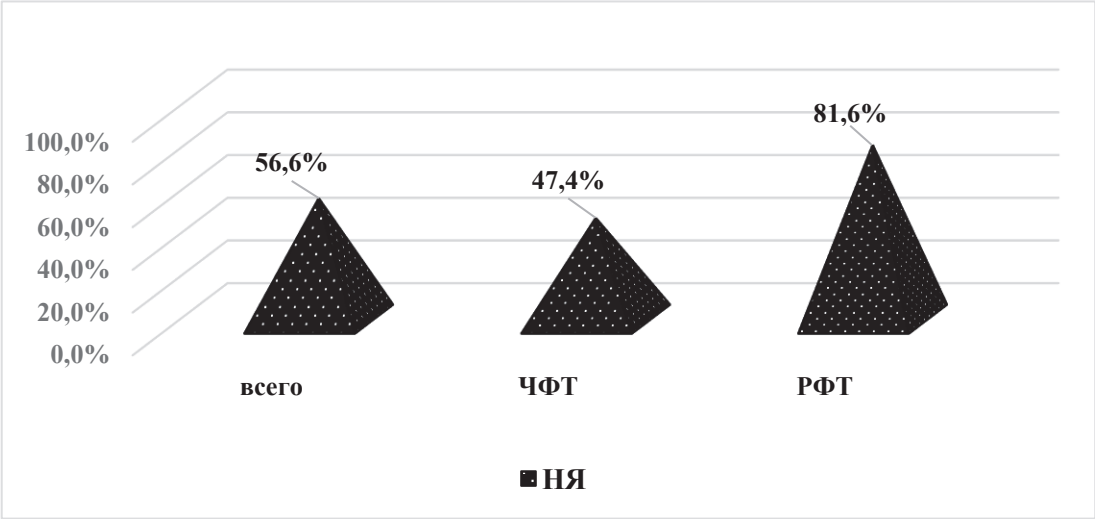


Рис. 2. **Частота возникновения нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у детей с чувствительным и резистентным туберкулёзом (всего пациентов 182; чувствительный ТБ (n=133); резистентный ТБ (n=49))**

Как показано на рисунке 3, у детей и подростков с туберкулёзом была изучена степень тяжести нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты. Так, у 45 пациентов чаще всего наблюдалась лёгкая степень тяжести нежелательных реакций (43,7%), у 53 пациентов — средняя степень тяжести (51,5%) и лишь у 5 пациентов — тяжёлая степень тяжести (4,8%). Таким образом, у детей и подростков с туберкулёзом наиболее часто встречалась средняя степень тяжести нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты (51,5%), а тяжёлая форма нежелательных реакций регистрировалась редко (4,8%).



Рис. 3. **Частота нежелательных явлений у детей и подростков с туберкулёзом, n=103.**

Результаты и обсуждение: в ходе проведённого исследования установлено, что наибольшую долю среди обследованных составили подростки 48,5%. При распределении пациентов по полу было выявлено преобладание девочек (59,4%) над мальчиками (40,5%).

Среди клинических форм туберкулёза наиболее часто диагностировался туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов, который выявлен у 75,3% детей и подростков. Формы туберкулёза органов дыхания составили 24,7%, при этом доминировал первичный туберкулёзный комплекс 64,5% случаев. Инфильтративный туберкулёз лёгких встречался значительно реже 15,6%, а диссеминированный, очаговый, кавернозный и генерализованный туберкулёз в единичных случаях.

При изучении сопутствующих заболеваний было установлено их наличие у 42,9% пациентов, наиболее частыми из которых являлись заболевания органов дыхания (44,9%) и анемия (37,2%). Все пациенты прошли комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая общеклинические анализы крови и мочи, пробы на туберкулин, биохимические исследования функций печени и почек, электролитный состав крови, ЭКГ, аудиометрию, УЗИ органов брюшной полости, а также осмотры смежных специалистов. Микробиологическое исследование включало метод Gene Xpert MTB/RIF, тест HAIN, посевы на среду Левенштейна-Йенсена и микроскопию мокроты.

Установлено, что у 56,6% больных туберкулёзом детей и подростков развились нежелательные явления различной степени выраженности при проведении противотуберкулёзной химиотерапии. Наиболее часто регистрировались токсические реакции (79,6%), токсико-аллергические в 12,6% случаев и аллергические в 7,8%.

При оценке частоты развития нежелательных явлений в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза установлено, что у пациентов с лекарственно-резистентными формами туберкулёза нежелательные реакции возникали в 1,7 раза чаще по сравнению с пациентами с чувствительными формами (81,6±5,5% против 47,4±4,3%; $p<0,05$).

Степень тяжести нежелательных реакций варьировала: лёгкая степень зафиксирована у 43,7% больных, средняя у 51,5%, тяжёлая степень только у 4,8% пациентов. Таким образом, преобладала средняя степень тяжести нежелательных

реакций, а тяжёлая форма встречалась редко.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте токсических реакций на противотуберкулёзные препараты у детей и подростков, особенно у больных с лекарственно-резистентным туберкулёзом. Это подчёркивает необходимость индивидуализации фармакотерапии и своевременного принятия профилактических мер для минимизации развития нежелательных реакций.

Выводы.

1. Проведённые исследования показали, что общая частота нежелательных реакций (НР) на противотуберкулёзные препараты (ПТП) у детей и подростков, больных туберкулёзом, остаётся высокой и составляет 56,6%. В структуре НР преобладали токсические реакции (79,6%), токсико-аллергические реакции составили 12,6% случаев, а чисто аллергические реакции — 7,8%.

2. У детей и подростков с лекарственно-резистентной формой туберкулёза частота НР на ПТП составила 81,6%, что в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами с лекарственно-чувствительной формой заболевания (47,4%).

3. Кроме того, установлено преобладание НР средней степени тяжести (51,5%), тогда как лёгкая степень тяжести встречалась реже (43,7%). Тяжёлые формы НР отмечены лишь у 4,8% пациентов.

4. Полученные данные свидетельствуют о том, что нежелательные эффекты противотуберкулёзных препаратов в большей степени носят токсический характер, а у больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза риск их возникновения значительно выше. Это требует индивидуализации фармакологического подхода в процессе лечения и усиления мер профилактики развития нежелательных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях Туб. и болезни легких. 2018. Т 96, № 2. С. 47-54.

2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С. В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. Т. 98, № 2. С. 10-14.

3. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Губкина М. Ф., Эргешов А. Э., Петракова И.Ю., Крушинская Е.А. Туберкулез и COVID-19 у детей и подростков две волны пандемии: опыт и выводы Туберкулёз и болезни лёгких. 2022. –Т. 100, № 2. С. 6-12.

4. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Дубакова Г.Ф., Егошина И.Ю. Туберкулез у детей и подростков последнего десятилетия. Туберкулёз и болезни лёгких. 2019. Т 97, № 12. С. 63-64.

5. Global Tuberculosis Report 2020. WHO/CDS/TB/2020. Geneva, World Health Organization, 2020. P. 232.

6. Mohammad A. Tag El Din, Ashraf A. El Maraghy, Abdel Hay R. Abdel Hay. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015;64: P. 939-952.

7. Rashid M.M, Hoque M.N, Hossain DA, Hassan MR. Hypersensitivity reaction to all drugs of category-1 anti-tuberculosis regime in an adult tuberculosis patient Mymensingh Med J. 2013 Jul;22(3): P. 596-8.

8. Schaaf H.S, Stephanie Thee, Louvina van der Laan, Anneke C. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. Expert opinion on drug safety, 2016 Vol. 15, no. 10, P. 1369–1381.