

Переносимость линезолида в индивидуальных режимах химиотерапии туберкулёза с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у подростков

*Л. В. ПАНОВА, Е. А. КРУШИНСКАЯ, Е. С. ОВСЯНКИНА,
М. М. АВЕРБАХ, Т. Г. СМЕРНОВА, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Эффективность лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) / пред-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) микобактерий (МБТ) напрямую связана с переносимостью химиотерапии, в том числе линезолида, относящегося к препаратам группы А. **Цель** — изучить частоту развития, виды побочных реакций (ПР) на линезолид и возможности их коррекции у подростков, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ. **Методы.** В ретроспективное исследование включено 38 пациентов (13–17 лет), с различными формами туберкулёза органов дыхания; с МЛУ МБТ — 52,6%, пре-ШЛУ — 42,1%, широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) — 5,3%. Оценивали уровни: эозинофилов, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов; АЛТ, АСТ. Иммунологическое исследование (реакция бласттрансформации лимфоцитов) на переносимость линезолида. Побочные реакции оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и степени тяжести. **Результаты.** Развитие ПР на линезолид зафиксировано у 34,2% пациентов, преобладали токсические ПР — в 76,9% случаев. Наиболее частой ПР была анемия — 46,2%, в 80% случаев отмечалось развитие реакций 1–2 степени тяжести. Иммунологическое подтверждение получено в 30,8% случаев у пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями. У 84,6% пациентов потребовалась кратковременная отмена линезолида и симптоматическая терапия. **Заключение.** Несмотря на высокую частоту побочных реакций, наблюдаемых при назначении линезолида, большинство из них были лёгкими и подлежали коррекции без длительной отмены препарата.

Ключевые слова: туберкулёз с МЛУ; пре-ШЛУ МБТ; линезолид; подростки; побочные реакции

Для цитирования: Панова Л. В., Крушинская Е. А., Овсянкина Е. С., Авербах М. М., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н. Переносимость линезолида в индивидуальных режимах химиотерапии туберкулёза с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у подростков. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (5–6): 21–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-21-26>. EDN: WWJRUQ.

Tolerability of Linezolid in Individualized Chemotherapy Regimens for Adolescents with Multi- or Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

*LYUDMILA V. PANOVA, EKATERINA A. KRUSHINSKAYA, ELENA S. OVSYANKINA,
MIKHAELE M. AVERBAKH, TATIANA G. SMIRNOVA, SOFYA N. ANDREEVSKAYA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

Background. The effectiveness of treatment for multidrug-resistant (MDR)/pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) TB directly depends on the tolerability of chemotherapy, including linezolid, a group A drug. **Aim:** To study the incidence and types of adverse drug reactions (ADRs) to linezolid and ways to improve them in adolescents with MDR/pre-XDR TB. **Methods.** A retrospective study included 38 patients aged 13–17 years with various forms of pulmonary TB: MDR TB — 52.6%, pre-XDR TB — 42.1%, XDR TB — 5.3%. The levels of eosinophils, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes; ALT, AST were assessed. The immunological study (lymphocyte blast-transformation reaction) was performed to evaluate linezolid tolerability. ADRs were assessed by type (allergic, toxic, toxicallergic) and severity. **Results.** The development of ADRs to linezolid was registered in 34.2% of cases with prevailing toxic reactions (76.9%). The most frequent reaction was anemia (46.2%), ADRs of severity levels 1–2 were registered in 80% of cases. ADRs were immunologically confirmed in 30.8% of the cases — in patients with allergic, as well as both toxic and allergic reactions. In 84.6% of cases, short-term withdrawal of linezolid and symptomatic treatment were required. **Conclusion.** Despite the high frequency of ADRs induced by linezolid administration, most of them were mild and could be corrected without long-term drug withdrawal.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: detstvocii@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: detstvocii@mail.ru

Keywords: MDT TB; pre-XDR TB; linezolid; adolescents; adverse reactions.

For citation: Panova L. V., Krushinskaya E. A., Ovsyankina E. S., Averbakh M. M., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N. Tolerability of linezolid in individualized chemotherapy regimens for adolescents with multi- or pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (5–6): 21–26. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-21-26>. EDN: WWJRUQ.

Введение

Эффективность лечения туберкулёза напрямую связана с переносимостью химиотерапии (ХТ), так как при развитии побочных реакций требуется отмена препарата–«виновника» или всей комбинации. При ограниченном выборе противотуберкулёзных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулёза (МБТ), у пациентов с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ) данная ситуация приводит к увеличению длительности химиотерапии.

Линезолид (Lzd) наряду с бедаквилином, левофлоксацином и моксифлоксацином отнесён к препаратам группы А для лечения пациентов с туберкулёзом с МЛУ МБТ. Lzd оказывает своё антибактериальное действие, ингибируя инициацию синтеза бактериального белка путём связывания с центром 23S РНК пептидилтрансферазы 50S субъединицы прокариотической рибосомы. Поскольку митохондриальная рибосомальная РНК человека имеет гомологичные структуры с бактериальными рибосомальными мишенями, основная токсичность, вызываемая Lzd, — это митохондриальная токсичность, которая клинически проявляется как миелосупрессия, невропатия и гиперлактатемия [1, 2]. Нейропатии, связанные с линезолидом, могут оставаться необратимыми, если приём препарата не прекращается вовремя, и пока не разработано эффективной терапии [3].

По опубликованным результатам научных исследований, развитие побочных реакций на Lzd у детей и подростков больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ отмечено в диапазоне от 5,5 до 53%. Наиболее распространёнными являются миелотоксические, включая лейкопению и анемию, а также нейротоксические реакции [4–7]. Линезолид назначается в комбинации с противотуберкулёзными препаратами первого и второго ряда в различных по длительности режимах химиотерапии. В этой связи изучение переносимости Lzd у пациентов детской возрастной группы является актуальной задачей.

Цель исследования — изучить частоту развития, виды побочных реакций на линезолид и возможности их коррекции у подростков, больных туберкулёзом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

Материал и методы

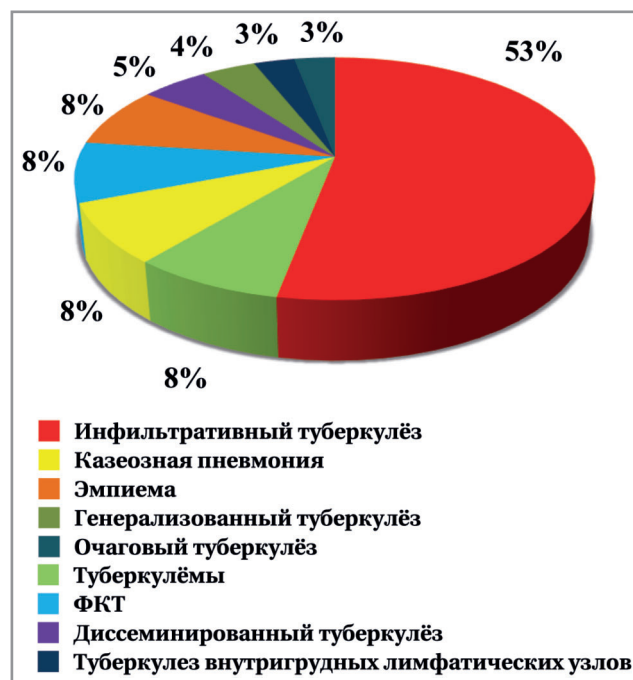
Проведено ретроспективное исследование, в которое включено 38 пациентов, поступивших на лечение в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с различными фор-

мами туберкулёза органов дыхания в возрасте 13–17 лет (Me — 15 [14–16]).

Критерии включения в исследование: возраст от 13 до 17 лет; диагностированный туберкулёз с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ; назначение Lzd в схеме химиотерапии.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители, дети 15 лет и старше дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Всем пациентам при поступлении проводили: клинический осмотр, микробиологическое и рентгенологическое исследования. Микробиологическое исследование мокроты/смыва с ротоглотки (СРГ) 3-кратно (при поступлении), далее ежемесячно до окончания интенсивной фазы химиотерапии: люминесцентная микроскопия; обнаружение ДНК МБТ методом ПЦР; определение ТЛЧ МБТ в тест-системе «Синтол»; посев на жидких питательных средах и ТЛЧ в системе ВАСТЕС MGIT 960. Помимо мокроты и СРГ проводилось микробиологическое исследование различного диагностического материала: бронхоальвеолярный лаваж, плевральный экссудат, операционный материал (ткани лёгкого, плевры, лимфатических узлов). Рентгенологическое исследование: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выполнялась всем больным при поступлении и далее с целью оценки динамики туберкулёзного процесса с интервалом в 2–3 мес. Структура клинических форм туберкулёза представлена на рисунке.



Структура клинических форм туберкулёза.
Structure of clinical forms of TB.

По данным микробиологического исследования различного диагностического материала, МЛУ МБТ определена в 52,6% (20/38) случаев, пре-ШЛУ — в 42,1% (16/38), ШЛУ — 5,3% (2/38).

Мониторинг переносимости ХТ проводился на основании: жалоб; клинического осмотра; лабораторных методов исследования [8, 9]. Побочные реакции (ПР) оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и по степени тяжести (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие ПР) согласно критериям Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) [10]. Модификация критериев (отсутствующего в DMID) предусматривала введение и ранжирование по степени тяжести показателя эозинофилии: лёгкой считали эозинофилию до 10%, умеренной — 10–20%, выраженной (тяжёлой) — 20% и более [11].

В качестве биомаркеров переносимости противотуберкулёзных препаратов использовали:

— гепатотоксические реакции: показатели АЛТ, АСТ, билирубин; повышение показателей АЛТ/АСТ ≥ 3 раза служило показанием к отмене Lzd;

— аллергические реакции: уровень эозинофилов; клинические проявления в виде аллергической сыпи и/или повышение уровня эозинофилов $\geq 20,0\%$ — отмена препарата;

— миелотоксические реакции: уровень лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина; при снижении уровня лейкоцитов до $2,5 \times 10^9/\text{л}$ проводилась отмена Lzd.

Иммунологическое исследование на переносимость ПТП проводилось методом реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТ). Мононуклеарные клетки периферической крови были изолированы из гепаринизированной крови с помощью Ficoll-Paque™ Premium и после трёхкратного отмывания, клетки ресуспендировали в концентрации $1 \times 10^6/\text{мл}$ в культуральной среде RPMI 1640 (ПанЭКо, Россия), обогащённой 10% инактивированной эмбриональной телячьей сывороткой (FCS), 2 ммоль L-глутамин (Gibco), 0,1 моль 2-ME, 1% незаменимых аминокислот и гентамицином (50 мкг/мл). Выделенные клетки помещали в лунки 96-луночного культурального планшета (Corstar). Линезолид добавляли в дозе 20 мкг/мл, соответствующей 2-кратной концентрации препарата в крови больных после приёма терапевтической дозы. Контрольные образцы инкубировали без добавления линезолида. Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) (Sci-store, Россия) человека в дозе 1000 пг/мл добавляли на 2-е сутки культивирования. Клетки инкубировали 4 дня при 37°C в инкубаторе с содержанием в атмосфере 5% CO₂. По истечении срока инкубации готовили цитологические препараты с помощью цитоцентрифуги, которые фиксировали раствором эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду и окрашивали раствором азур-эозина по Романовскому. Результат считался положительным, если процент бластов в пробе

лимфоциты + линезолид + ИЛ-2 в 2 и более раза превышал процент бластов в пробе лимфоциты + ИЛ-2.

Данные были обобщены с использованием описательной статистики (количество наблюдений и процентов (*n*, %) и 95% доверительные интервалы (ДИ); в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателя вариации — квартили (Me [Q1–Q3]).

Результаты

В целом развитие побочных реакций на линезолид зафиксировано у 34,2% (13/38) (ДИ 95%, 19,12–49,28%) пациентов. С наибольшей частотой развивались токсические ПР — в 76,9% (10/13) (ДИ 95%, 53,99–99,81%) случаев, аллергические — в 15,4% (ДИ 95%, –4,22–35,02%), токсико-аллергические — в 7,7% (ДИ 95%, –6,79–22,19%) (таблица).

Миелотоксические ПР: уровень лейкоцитов — 2,65 [$2,6\text{--}2,8 \times 10^9/\text{л}$], уровень гемоглобина — 95 [90–100 г/л]. Нарушение функции печени зафиксировано у 2 пациентов с увеличением АЛТ/АСТ до 96/72 Ед/л и 232,6/171,7 Ед/л, без клинических проявлений.

В нашем исследовании, по шкале DMID из 13 случаев ПР, оценка проведена в 10: в 60% — отмечалось развитие побочных реакций 1-й степени тяжести; 2-й степени — в 2 (20%), 3-й и 4-й степени тяжести — по 10%. Отдельно, в 3 случаях проведена оценка степени тяжести ПР по показателю эозинофилии: 2-я степень тяжести — в 2 случаях, 3-я степень — в 1.

Из 13 пациентов иммунологическое подтверждение развития побочной реакции на линезолид — увеличение показателя РБТ с линезолидом по сравнению с контролем (РБТ с ИЛ-2) в 2 и более раза получено в 30,8% (4/13) случаев у пациентов с аллергическими и токсико-аллергическими реакциями.

Медиана срока развития ПР составила — 174 [84–205,5] дня.

Коррекция побочных реакций. В двух случаях при развитии аллергической и токсико-аллергической побочных реакций с клиническими

Частота развития и виды побочных реакций на линезолид Frequency of development and types of adverse reactions to linezolid

Виды побочных реакций	Абс. число	%
Аллергические		
эозинофилия	1	7,7
эозинофилия с клиническими проявлениями	1	7,7
Токсические		
лейкопения	2	15,4
анемия	4	30,7
лейкопения + анемия	2	15,4
периферическая нейропатия	1	7,7
гепатотоксическая	1	7,7
Токсико-аллергические		
эозинофилия с клиническими проявлениями + гепатотоксическая	1	7,7
Всего	13	100

проявлениями, линезолид был отменён, назначено внутривенное введение преднизолона (из расчёта 1 мг/кг/сут от 3 до 5 дней) и после купирования симптомов и нормализации лабораторных показателей в схему химиотерапии не возвращён. Отмена линезолида также проведена у пациента с периферической нейропатией, которая проявлялась онемением пальцев стоп. Были назначены витамины группы В, в результате чего чувствительность восстановилась через 10 дней.

У пациентов без клинических проявлений непереносимости — 76,9% (10/13) проводилась кратковременная отмена линезолида — 9 [6–12] дней и патогенетическая терапия в зависимости от вида побочных реакций: внутривенное введение физиологического раствора; 5,0% раствора глюкозы; антигистаминные препараты; гепатопротекторы. Следует отметить, что у двух пациентов после восстановления в схему химиотерапии линезолида отмечено повторное развитие побочных реакций: аллергической — подъём уровня эозинофилов до 15% без клинических проявлений и токсической, в виде лейкопении — снижение уровня лейкоцитов до $3,0 \times 10^9/\text{л}$. Исключить линезолид из схемы химиотерапии этих пациентов не представлялось возможным в связи с ограниченным выбором противотуберкулёзных препаратов, к которым была сохранена чувствительность МБТ. С целью купирования побочных реакций пациентам был назначен преднизолон по разработанной в клинике схеме [12]: начальная доза 15 мг в течение 10–14 дней (до нормализации уровня эозинофилов и лейкоцитов), затем доза преднизолона снижалась на 1,25 мг каждые три дня с контролем лабораторных показателей после каждого снижения дозы до полной отмены препарата. В период снижения дозы до 5 мг у пациента с эозинофилией отмечен повторный подъём показателя до 10%, что потребовало возврата к дозировке 6,25 мг на весь период проведения противотуберкулёзной химиотерапии. Отмена преднизолона проведена после завершения курса химиотерапии.

Обсуждение

В целом, частота развития побочных реакций на линезолид в нашем исследовании согласуется с результатами ряда отечественных и зарубежных авторов [5–7, 13, 14]. Однако имеется некоторое различие по видам миелотоксических реакций. Так Z. Zhang и соавт. [4] сообщили о развитии лейкопении в 69% случаев. Группа исследователей из Южной Африки представила результаты переносимости Lzd у 17 детей, где анемия была более распространена, чем лейкопения и зафиксирована у 70,5% пациентов [15]. Н. В. Юхименко и соавт. [7] изучили переносимость линезолида

у 28 детей в возрасте от 3 до 12 лет и отметили побочные реакции у 14% пациентов, обратив особое внимание на нейротоксическую реакцию (агрессия) у ребёнка, получающего линезолид в сочетании с циклосерином, что потребовало отмены обоих препаратов. По нашим данным, наиболее частой побочной реакцией была анемия — 46,2%, что касается тяжести, то в 80% случаев отмечалось развитие реакций 1–2 степени, регулярный мониторинг позволил избежать развития тяжёлых побочных реакций (3–4 степени). Расхождение в исследованиях можно объяснить разницей в дозе Lzd.

В систематическом обзоре X. Zhang и соавт. [16] представили результаты исследований, свидетельствующих о большей частоте побочных реакций у пациентов, которые получали Lzd в начальной дозе 1,2 г/день в течение 4–6 нед., а затем в дозе 0,3–0,6 г/день, в то время как в исследовании Z. Zhang [4] большинство пациентов получали Lzd в дозе 10 мг/кг/день, и ни один из них не превышал 0,6 г/день.

Е. Е. McKee и соавт. [17] сообщили, что концентрация Lzd, ингибирующая 50% синтеза митохондриального белка в тканях экспериментальных животных, составляла 3,37–5,26 мг/л. Эта концентрация совпадает с концентрацией, достигаемой у взрослых после стандартного режима 600 мг каждые 12 ч (1–6 мг/л). Проект Sentinel по детскому лекарственно-устойчивому туберкулёзу рекомендует дозировку Lzd 10 мг/кг один раз в день для детей в возрасте ≥ 12 лет и 10 мг/кг два раза в день для детей в возрасте < 12 лет (не превышая максимальную дозу 600 мг в день) [18].

Результаты исследования T. Song и соавт. [14] свидетельствуют о том, что хотя минимальные уровни линезолида > 2 мг/л были связаны с побочными эффектами, у многих пациентов (42%) с минимальными уровнями ≤ 2 мг/л всё равно развивались нежелательные эффекты.

A. J. Garcia-Prats и соавт. [15] сообщили, что медианное время до любого побочного эффекта, связанного с Lzd, у детей составило 3,2 мес. (межквартильный размах 1,8–13,9 мес.). Кумулятивная частота побочных эффектов увеличивалась с увеличением продолжительности лечения, однако были случаи развития ПР в первые 60 дней, включая реакции 3-й и 4-й степени тяжести. По нашим данным, медиана срока развития ПР составила — 174 [84–205,5] дня. Таким образом, детям и подросткам необходим регулярный мониторинг побочных эффектов.

Многие врачи применяют подход временного прерывания приёма линезолида (реакции 1–2 степени) до нормализации показателей уровня гемоглобина и лейкоцитов с последующим повторным введением в более низкой дозе (обычно в два раза меньше предыдущей

дозы) или полной отмены препарата при реакциях 3-й или 4-й степени [4, 6, 14, 15]. Однако всё ещё существует неопределённость относительно риска приобретённой резистентности МБТ и снижения эффективности химиотерапии при назначении более низких доз линезолида. Необходимо более глубокое понимание того, как сопоставить этот риск и пользу, что является областью будущих исследований с применением фармакокинетических и микробиологических исследований.

Результаты, полученные нами при иммунологическом исследовании на переносимость противотуберкулёзных препаратов, свидетельствуют о том, что его целесообразно проводить при развитии аллергических и токсико-аллергических побочных реакций, так как в схеме химиотерапии наряду с линезолидом, назначают фторхинолоны и аминогликозиды, что не позволяет достоверно определить препарат-«виновник». При развитии миело- и гепатотоксических реакций достоверного повышения РБТ с линезолидом не отмечено.

Сильной стороной нашего исследования служило включение пациентов, не только с МЛУ МБТ, но и с пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя, для лечения которых ограничен выбор противотуберкулёзных препаратов. В этой связи, предложенная технология назначения преднизолона, позволяющая сохранить в схеме химиотерапии линезолид, несмотря на развитие побочных реакций, крайне необходима.

Ограничением исследования было то, что оно являлось одноцентровым и ретроспективным, уровень доказательств для этого исследования невысок. Ещё одним ограничением служил возраст пациентов, включённых в исследование — 13–17 лет.

Заключение

Проведённое нами исследование вносит вклад в решение проблемы повышения эффективности и безопасности лечения туберкулёза с МЛУ/пре-

ШЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков. Следует отметить, что, несмотря на высокую частоту побочных реакций, наблюдаемых при назначении Lzd, большинство из них были лёгкими и подлежали коррекции без длительной отмены препарата. Наиболее распространёнными были миелотоксические реакции, в связи с чем мы рекомендуем регулярно контролировать анализы крови, а в случае аллергических реакций, подтверждать их этиологию иммунологическим исследованием на непереносимость противотуберкулёзных препаратов. Перспективным направлением представляется внедрение персонализированной химиотерапии с проведением терапевтического лекарственного мониторинга и сопоставление полученных данных с определением индивидуальных минимальных подавляющих концентраций *M. tuberculosis* к Lzd. Подбор индивидуальных доз линезолида позволит снизить риск побочных реакций у детей и подростков, исключив формирование устойчивости возбудителя.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Л. В. Панова — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Е. А. Крушинская — обзор литературы, выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Е. С. Овсянкина — анализ и интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; М. М. Авербах — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; Т. Г. Смирнова — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование; С. Н. Андреевская — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, редактирование.

Финансирование. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

Литература/References

1. Zhou C. C., Swaney S. M., Shinabarger D. L., Stockman B. J. 1H nuclear magnetic resonance study of oxazolidinone binding to bacterial ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 625–629. doi: 10.1128/aac.46.3.625-629.2002.
2. Leach K. L., Swaney S. M., Colca J. R., McDonald W.G., Blinn J. R., Thomasco L. M. et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell.* 2007; 26: 393–402. doi: 10.1016/j.molcel.2007.04.005.
3. Eimer J., Frechet-Jachym M., Le Du D., Caumes E., El-Helali N., Marigot-Outtandy D. et al. Association Between Increased Linezolid Plasma Concentrations and the Development of Severe Toxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Clin Infect Dis.* 2023; 76 (3): e947–e56. doi: 10.1093/cid/ciac485.
4. Zhang Z., Cheng Z., Liu Q., Shang T., Jiang L., Fu Z. et al. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 21: 375–379. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.019.
5. Зубова Е. Д., Тахтоходжаева Г. Р., Киселевич О. К., Юсубова А. Н. Эффективность режимов химиотерапии с включением линезолида у детей и подростков, больных туберкулёзом. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания.* 2023; 4 (44): 39–46. doi: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-39-46>. [Zubova E. D., Tokhtakhodzhaeva G. R., Kiselyevich O. K., Yusubova A. N. The effectiveness of chemotherapy regimens with the inclusion of linezolid in children and teenagers with tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases.* 2023; 4 (44): 39–46. doi: <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2023-11-4-39-46>. (in Russian)]
6. Prieto L. M., Santiago B., Del Rosal T., Carazo B., Jiménez A. B., Pérez-Gorricho B. et al. Spanish Paediatric TB Research Network (pTBred). Linezolid-containing Treatment Regimens for Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38 (3): 263–267. doi: 10.1097/INF.0000000000002093.
7. Юхименко Н. В., Губкина М. Ф., Стерликова С. С. Переносимость противотуберкулёзной терапии у детей. *Вестник ЦНИИТ.* 2024; 0 (1): 34–42. doi: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-34-42>. [Yukhimenko N. V., Gubkina M. F., Sterlikova S. S. Tolerability of TB

- treatment in children. CTRI Bulletin. 2024; 0 (1): 34–42. doi: <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-1-34-42>. (in Russian)]
8. Клинические рекомендации «Туберкулёз у детей» Российское Общество Фтизиатров. — 2024 г. — 130 с. <https://rof-tb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf> [Clinical guidelines «Tuberculosis in children» Russian Society of Phthisiologists. (in Russian)] Доступно по: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/a34/ens4ys2ldl7tc0d3s1eo05rcvdiv58hr.pdf> / Ссылка активна на 10.03.2025.
 9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. WHO, 2022, 128 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
 10. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>.
 11. Okada R., Nakachi S., Inokuma S. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level. Allergol Int. 2016; 65 (1): 112–4. doi: 10.1016/j.alit.2015.07.006.
 12. Патент Р. Ф. на изобретение № 2772058/ 16.05.2022 г. Бюл. №14. «Способ лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций». Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А., Полуэктова Ф. А. и др. [Patent R. U.S. № 2772058/ 16.05.2022 г. Byul. №14. Ovsyankina E. S., Panova L. V., Krushinskaya E. A., Chiteva A. Yu., Piskunova O. A., Poluektova F. A. i dr. Sposob lecheniya tuberkuleza organov dyhaniya u detej i podrostkov pri vozniknovenii pobochnyh reakcij (in Russian)] https://elibrary.ru/download/elibrary_64606287_78521401.PDF.
 13. Imperial M. Z., Nedelman J. R., Conradie F., Savic R. M. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2022; 74 (10): 1736–1747. doi: 10.1093/cid/ciab699.
 14. Song T., Lee M., Jeon H. S., Park Y., Dodd L. E., Dartois V. et al. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. EBioMedicine. 2015; 2 (11): 1627–33. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.051.
 15. Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Draper H. R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L. et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. PLoS Med. 2019; 16 (4): e1002789. doi: 10.1371/journal.pmed.1002789.
 16. Zhang X., Falagas M. E., Vardakas K. Z., Wang R., Qin R., Wang J. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. J Thorac Dis. 2015; 7: 603–615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.
 17. McKee E.E., Ferguson M., Bentley A. T., Marks T. A. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (6): 2042–9. doi: 10.1128/AAC.01411-05.
 18. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Seddon J. A., Schaaf H. S., Hesselring A. C., Achar J. et al. Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195 (10): 1300–1310. doi: 10.1164/rccm.201606-1227CI.

Поступила / Received 12.03.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Информация об авторах

Панова Людмила Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-код: 7272-1597

Крушинская Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-код: 9399-9147

Овсянкина Елена Сергеевна — д. м. н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-код: 2046-2782

Авербах Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7706-3841. eLIBRARY SPIN-код: 8633-6818

Смирнова Татьяна Геннадьевна — к. м. н., руководитель отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN-код: 4609-2105

Андреевская Софья Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Минобрнауки России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN-код: 4775-1459

About the authors

Ludmila V. Panova — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher at the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2417-8295. eLIBRARY SPIN-code: 7272-1597

Ekaterina A. Krushinskaya — Ph. D. in Medicine, Researcher at the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4049-428X. eLIBRARY SPIN-code: 9399-9147

Elena S. Ovsyankina — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Child and Adolescent Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0460-7585. eLIBRARY SPIN-code: 2046-2782

Mikhael M. Averbakh — D. Sc. in Medicine, Chief Researcher at the Department of Immunology, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7706-3841. eLIBRARY SPIN-code: 8633-6818

Tatiana G. Smirnova — Ph. D. in Medicine, Head of the Microbiology Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2886-1745. eLIBRARY SPIN-code: 4609-2105

Sofya N. Andreevskaya — Ph. D. in Medicine, Leading Researcher, Microbiology Department, Central Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4589-6133. eLIBRARY SPIN-code: 4775-1459