

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

**НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ У
БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННО ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Филинюк Ольга Владимировна

Томск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Лекарственные средства, применяемые для лечения больных туберкулезом.	13
1.2 Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных лекарственных средств: определение, виды, оценка степени тяжести.	25
1.3 Частота развития неблагоприятных побочных реакций при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.	31
Резюме.	44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	45
2.1 Характеристика клинических наблюдений.	45
2.2 Методы исследования.	60
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	66
3.1 Анализ спектра, частоты и тяжести неблагоприятных побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью первой группы наблюдения.	66
3.2 Влияние неблагоприятных побочных реакций на эффективность и сроки лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью.	115
3.3 Анализ переносимости и эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина.	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	154
ВЫВОДЫ.	174
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	176
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	180
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире достигнута цель развития тысячелетия «Остановить эпидемию туберкулеза и положить начало тенденции к сокращению заболеваемости к 2015 г.». С 2000 г. заболеваемость туберкулезом (ТБ) в мире снизилась на 18 %, а уровень смертности на 47 %, по сравнению с данными 1990 г. [165]. Российская Федерация отнесена к числу стран, в которых наблюдается устойчивое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза (в среднем на 5 % в год). Так, начиная с 2008 г., данные показатели в нашей стране снизились на 32,2 % и 60,2 % соответственно, опережая общемировые темпы снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза [6; 52; 165].

Новые цели ВОЗ включают в себя прекращение эпидемии туберкулеза к 2030 году [167; 172]. При этом наблюдается устойчивый прогресс распространения множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ), когда возбудитель заболевания резистентен как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) – изониазиду и рифампицину. В 2017 г. по оценкам ВОЗ туберкулезом заболело 10,4 млн. человек, среди них у 480 тыс. развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, а еще у 100 тыс. была выявлена устойчивость к рифампицину [167]. В Российской Федерации (РФ) доля впервые выявленных больных с МЛУ ТБ за десятилетие увеличилась в два раза (2006 г. – 11,4 %, 2015 г. – 26,8 %), а уровень МЛУ ТБ среди случаев повторного лечения в 2016 г. составил 65 % [39; 165].

На основании базы данных 12 000 пациентов из 50 исследований по применению длительных режимов лечения больных с МЛУ ТБ, ВОЗ в августе 2018 г. официально заявил, что при этом только в 54 % случаев происходит эффективное завершение терапии [167]. Одной из причин низкой эффективности лечения являются неблагоприятные побочные реакции (НПР) ПТП существенно снижающие переносимость химиотерапии туберкулеза и способствующие ее

прерыванию.

В зарубежных научных источниках развитие у больных МЛУ ТБ НПР при химиотерапии варьирует в широком диапазоне от 60 до 80 % [69; 76; 77; 78; 80; 114; 115; 116; 147; 153]. Подобная высокая частота нежелательных явлений у больных МЛУ ТБ при приеме ПТП подтверждается и в отечественных публикациях [15; 50; 54; 60; 65]. Результаты исследований данных авторов констатируют, что назначение не менее 5 ПТП в условиях их длительного применения помимо антибактериального воздействия на МБТ оказывает повреждающее воздействие на разные органы и системы больного, так как препараты обладают органотропным действием и вызывают напряжение функционирования печени, почек, желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Степень разработанности темы диссертации

Увеличение спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, уменьшение арсенала эффективных ПТП отрицательно сказываются на результативности терапии МЛУ ТБ, а длительные курсы (20–24 месяца лечения) лекарственными средствами, обладающими определенной токсичностью, вызывают достаточно много НПР и неспособность многих пациентов завершить лечение [15; 60; 65; 152]. Совершенно очевидно, что возникает потребность в новых лекарственных средствах и в изменении подходов к лечению больных МЛУ ТБ, направленных на увеличение приверженности пациентов к химиотерапии, уменьшение побочных эффектов и сокращение расходов на лечение [45; 173].

За последнее десятилетие мировое здравоохранение по вопросам борьбы с туберкулезом существенно активизировалось, в частности вырабатываются стратегии по включению в режимы химиотерапии МЛУ ТБ новых ПТП. Один из них – бедаквилин. Несмотря на то, что препарат прошел обязательную проверку со стороны контрольных организаций, пострегистрационные исследования по уровню доказательности по отношению профиля безопасности, анализа

эффективности, переносимости его в сравнении с десятилетиями применяемыми ПТП второго ряда, продолжают развиваться и накапливаться.

Литературных данных о сравнительном анализе развития НПР при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без применения бедаквилина и с его использованием с учетом их влияния на результаты химиотерапии не найдено.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ частоты, спектра неблагоприятных побочных реакций, возникающих при химиотерапии без и с включением бедаквилина у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя для определения влияния их на течение заболевания и эффективность лечения.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, структуру, степень тяжести и сроки возникновения неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении химиотерапии без и с включением бедаквилина.
2. Оценить ассоциативную связь между наличием фоновых заболеваний, применяемыми противотуберкулезными препаратами и развившимися неблагоприятными побочными реакциями у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в процессе лечения.
3. У больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью установить влияние неблагоприятных побочных реакций на длительность и исходы проводимой химиотерапии.
4. Проанализировать эффективность лечения у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от включения в химиотерапию бедаквилина.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ спектра и тяжести течения НПР, возникающих у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при химиотерапии без и с включением бедаквилина.

Впервые показано, что по сравнению с традиционными ПТП, включение бедаквилина в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ, приводит к росту частоты развития гепатотоксических и аллергических НПР, периферических нейропатий. Развитие тяжелых гепатотоксических, а также умеренных аллергических и периферических нейротоксических НПР сопряжено с совместным применением бедаквилина и фторхинолонов и не зависит от пола, возраста, наличия сопутствующей патологии. При лечении больных МЛУ ТБ с применением бедаквилина клиническая картина НПР, а также время их купирования не отличаются у пациентов, лечение которых проводится без бедаквилина.

Ассоциаций в двух группах наблюдения между отрицательным исходом заболевания и развитием НПР, не получено, за исключением периферических нейропатий, которые в три раза чаще встречаются у пациентов с неэффективным лечением в группе без приема бедаквилина. Совокупность НПР (в основном гастроинтестинальных, гепатотоксических, гиперурекимии или нейротоксических) удлиняют сроки проведения химиотерапии.

Эффективность химиотерапии больных МЛУ ТБ с включением бедаквилина выше, так как прекращение бактериовыделения наступает в первые три месяца лечения и регистрируется у подавляющего числа пациентов, тогда как без него только у половины пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что включение бедаквилина в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ приводит к росту частоты развития НПР. Сравнительно при применении бедаквилина увеличивалось среднее количество НПР на одного пациента в режимах лечения МЛУ ТБ: без включения – пять, с

применением бедаквилина – семь. Наиболее часто развиваются гепатотоксические, аллергические НПР и периферические нейропатии.

В подавляющем большинстве случаев при химиотерапии МЛУ ТБ как с включением бедаквилина, так и без него, развивались НПР 1-й или 2-й степени тяжести, и они не были сопряжены с неблагоприятным исходом заболевания. Неэффективная химиотерапия наблюдалась у пациентов с НПР 3–4 степени тяжести без включения бедаквилина. Тяжелые гепатотоксические НПР возникали при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов. Критического удлинения интервала QT и проявлений аритмий ни у одного больного не выявлено. Сроки наступления диспепсии, гипокалиемии и нейротоксических НПР значительно раньше у пациентов с бедаквилином.

Подтверждена ассоциативная связь между применяемым лечением и развитием у больных МЛУ ТБ НПР: диспепсии и гепатотоксии с PAS и Z/E, гиперурикемии с Z, нейротоксии с Cs, гипокалиемии с Cm, гипотиреоза с PAS, нефротоксичности с Cm/Km, тяжелой ототоксичности с Km.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных МЛУ ТБ с устойчивостью МБТ к изониазиду, рифампицину и левофлоксацину/моксифлоксацину или канамицину/каприомицину выявил преимущество в эффективности лечения с включением бедаквилина, причем наибольшее при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов, чем с инъекционными ПТП.

Методология и методы диссертационного исследования

Цель и задачи исследования обусловили проведение ретроспективного анализа клинических данных 523 больных с МЛУ ТБ, которые были разделены на 2 группы. В первую группу (1) вошли пациенты, химиотерапия которых проводилась без включения бедаквилина (n = 500). При этом данные больные были разделены на две подгруппы: 1а (n = 437) – пациенты, лечение которых осложнялось развитием НПР при химиотерапии по IV режиму, и 1б (n = 63) – больных с хорошей переносимостью ПТП при лечении по IV режиму, без НПР.

Вторую группу (2) составили больные ТБ легких с МЛУ МБТ ($n = 23$), у которых в лечении по IV режиму применялся бедаквилин.

Схемы лечения формировались на основе данных лекарственной чувствительности МБТ к ПТП. Всем больным проводилось комплексное клинико-рентгенологическое обследование, побочные реакции определялись по клиническим критериям и/или данным лабораторных исследований. Развившиеся НПР делились по тяжести на 4 степени. Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается методами диагностики, которые соответствуют поставленным задачам исследования, с использованием пакетов программ для анализа и обработки данных MS Excel 2003 и OriginPro8.1 SR3.

Положения, выносимые на защиту

1. Химиотерапия больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя вызывает развитие неблагоприятных побочных реакций у подавляющего числа пациентов. Наиболее часто регистрируются гастроинтестинальные, гепатотоксические и нейротоксические неблагоприятные побочные реакции, а также повышение уровня мочевой кислоты. При использовании IV режима химиотерапии с включением бедаквилина увеличивается количество эпизодов неблагоприятных побочных реакций на одного больного с пяти до семи. Спектры регистрируемых неблагоприятных побочных реакций в группах больных, получающих и не получающих бедаквилин, аналогичны. Однако, частота развития гепатотоксических, аллергических неблагоприятных побочных реакций и периферических нейропатий выше в группе, принимающих бедаквилин.

2. В целом, частота развития неблагоприятных побочных реакций 3-4 степени тяжести, при использовании режимов лечения с включением бедаквилина и без него, не отличается. Однако в группе, получающих бедаквилин, чаще выявляются тяжелые гепатотоксические реакции, в большинстве случаев связанные с совместным применением бедаквилина и

фторхинолонов; жизнеугрожающие неблагоприятные побочные реакции и кардиотоксические побочные эффекты на прием бедаквилина не зафиксированы. Неустраняемые гастроинтестинальные неблагоприятные побочные реакции, потребовавшие прекращения химиотерапии или временной отмены противотуберкулезных препаратов встречались в единичных случаях в группе больных, не получавших бедаквилин.

3. Развитие легких и умеренных неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя не сопряжено с неблагоприятным исходом заболевания, за исключением периферических нейропатии, при развитии которых риск неблагоприятного исхода без включения бедаквилина возрастает. Неблагоприятные побочные реакции 3-4 степени тяжести ассоциированы с неудачами в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Сочетание трех и более видов неблагоприятных побочных реакций (в основном гастроинтестинальных, гепатотоксических, гиперурикемии или нейротоксических) у одного пациента значительно увеличивают сроки терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

4. Использование бедаквилина в схемах лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью позволяет достичь эффективного лечения в большинстве случаев, без него – у половины пациентов.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 523 больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленные на проверку первичной документации. Диагноз туберкулеза легких у обследуемых был установлен на основании общепринятых методов обследования. Оценка развития НПР и эффективности лечения подтверждена статистическим анализом. Для описательной статистики, наряду со средним

значением M и стандартным отклонением σ , использовались медиана Me и квартили Q_1 и Q_3 . Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены в виде научных докладов и обсуждены на: 2-й российско-германской конференции Форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении» (Томск, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций» (Санкт-Петербург, 2008); 7-й российско-германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально значимые инфекции» (Новосибирск, 2009); 9-м съезде фтизиатров России (Москва, 2011), научно-практической конференции с международным участием «Туберкулёз: инновационные решения – от идеи до практики», посвящённой памяти основателя Сибирской школы фтизиатров, члена-корреспондента РАМН Игоря Григорьевича Урсова (Новосибирск, 2017); научно-практической конференции «Вопросы лечения туберкулеза: от отечественной практики до инициатив ВОЗ» (Томск, 2018); юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвященной 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни (пульмонология, фтизиатрия, сочетанные формы патологий

внутренних органов)» ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Фундаментальные аспекты клинической физиологии дыхания. Важнейшие звенья патогенеза острых и хронических заболеваний легких и сочетанных форм патологии». Регистрационный номер: АААА-А16-116021010210-5.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации, её выводы, рекомендации используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликована 22 научных работы, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 204 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 174 источниками, из которых 106 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 51 таблицы и 21 рисунка.

Личный вклад автора

Анализ литературных данных по теме диссертации, планирование исследования, постановка цели и задач исследования, курация пациентов с МЛУ ТБ на базе Томского фтизиопульмонологического медицинского центра, анализ данных историй болезней и карт диспансерного наблюдения, статистический анализ результатов, написание диссертации выполнены лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Лекарственные средства, применяемые для лечения больных туберкулезом

До середины 40-х годов XX века практическая медицина не обладала лекарственными средствами (ЛС) с выраженной противотуберкулезной активностью, которые можно было бы применять для лечения больных туберкулезом. Предпринимались попытки использования при туберкулезе легких препаратов золота, витамина D, никотинамида, сульфаниламидов, соединений серебра, ртути, меди, висмута, йода и т. д. У больных туберкулезом такие средства были не только неэффективны, но и вызывали тяжелые последствия, приводили при избыточном их использовании к летальному исходу [48; 138; 158; 164]. Ситуация изменилась, когда в 1944 году в США бактериологами Альбертом Шатцем и Зельманом Ваксманом в клиническую практику был внедрен созданный ими стрептомицин – антибиотик широкого спектра действия, угнетающий синтез белков микобактериальной клетки, который в дальнейшем широко использовался в лечении больных туберкулезом.

В 1946 г. был синтезирован препарат пара-аминосалициловой кислоты – ПАСК, с разнонаправленным механизмом действия (влияет на синтез фолиевой кислоты, ингибирует перенос железа в МБТ, подавляет ядерный фактор каппа-B), включая ингибицию пара-аминобензойной кислоты, являющейся фактором роста возбудителя туберкулеза [158; 164]. В середине прошлого века (1952) был создан изониазид – гидразид изоникотиновой кислоты, синтетический аналог никотинамида, подавляющий ДНК-зависимую РНК-полимеразу, препятствующий синтезу миколовой кислоты, которая является важнейшим структурным компонентом клеточной стенки МБТ. В это же время было получено про-лекарство – пипразинамид – амид пипразинкарбоновой кислоты, который в бактериальной клетке активируется пипразинамидазой, после чего превращается в пипразиноевую кислоту, которая оказывает выраженное «стерилизующее»

действие, особенно внутриклеточно и в очагах казеозного некроза.

Канамицин, который был выделен в 1955 г. из *Actinomyces kanamyceticus*, нарушает связывание с 30S-субъединицей рибосомальной мембраны (ингибция синтеза белка в МБТ). При его применении синтезируются мутантные белки, которые не способны нормально функционировать, и микробная клетка погибает. Особое место среди лекарственных средств группы аминогликозидов занимает препарат 3-го поколения – амикацин. Он относится к классу антибиотиков-аминоциклитолов и был получен из канамицина А путем ацилирования, что обеспечивает стабильность амикацина к действию большинства бактериальных ферментов плазмидной природы, ответственных за резистентность к аминогликозидам. В связи с этим амикацин действует на МБТ и некоторых атипичных микобактерий; оказывает бактериостатическое действие на возбудителя туберкулеза, устойчивого к стрептомицину, изониазиду, ПАСК и другим ПТП (кроме капреомицина) [48; 138].

Капреомицин – полипептид (1951 г.), продуцируемый *Streptomyces capreolus*, посредством нарушения рибосомальной функции бактериальной клетки, ингибирует синтез белков, помимо бактериостатического действия на МБТ, губительно влияет и на *M. bovis*, *M. kansasii* и *M. avium*. Подавляет синтез белков посредством нарушения рибосомальной функции бактериальной клетки.

Циклосерин – был получен в 1955 г. Данный антибиотик образуется в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus*, угнетает синтез компонентов клеточной стенки МБТ и ингибирует активность L-аланинрацемазы и D-аланин-D-аланинсинтетазы, ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки МБТ. Фторированное производное циклосерина, представляющего собой комбинацию двух молекул циклосерина, соединённых с альдегидом терефталевой кислоты – это отечественный препарат с усовершенствованной химической формулой под торговым названием резонизат (теризидон), активен в отношении *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, хорошо проникает в цереброспинальную жидкость и имеет низкую перекрёстную устойчивость с циклосерином. По итогам открытого сравнительного исследования препаратов резонизата и циклосерина в

комплексной терапии больных лекарственно-резистентным туберкулёзом была выявлена более высокая активность и лучшая переносимость резонизата, по сравнению с циклосерином [18].

Тиоамиды производных изоникотиновой кислоты – этионамид и протионамид – это синтетические препараты-гомологи, применяются во фтизиатрии с 1962 г., подавляют синтез пептидов МБТ и блокируют синтез миколовых кислот [158; 164].

Этамбутол был получен в 1961 г. Благодаря быстрому проникновению внутрь бактериальной клетки, нарушает липидный обмен, синтез РНК, вследствие чего рибосомы МБТ повреждаются, ингибируется и синтез белка.

В конце 60-х годов для лечения больных туберкулезом был предложен рифампицин, образуемый лучистым грибом *Streptomyces mediterranei*, который подавляет активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы в микробной клетке [48; 138].

Фторхинолоны были получены в конце 80-х годов XX века. Они ингибируют в МБТ активность ДНК-гиразы и топоизомеразы-IV, катализирующие процессы нормального биосинтеза ДНК и репликации ДНК в клетке, также влияют на РНК, синтез бактериальных белков, стабильность клеточных мембран. Для лечения больных туберкулезом применяют: левофлоксацин, моксифлоксацин и спарфлоксацин. При этом моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию [6; 23; 52; 135; 136; 139].

Бедаквилин – относится к группе диарилхинолинов, зарегистрирован в РФ в октябре 2013 года. Мишенью бедаквилина является аденозин-5'-трифосфат-АТФ-синтаза микобактерий – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания. Кроме того, данный ПТП демонстрирует селективность в отношении микобактериальной (прокариотической) АТФ-синтазы. В связи с этим угнетается синтез АТФ и нарушается выработка энергии, а это, в свою очередь, ведет к гибели микобактериальной клетки. Доказано, что бедаквилин оказывает бактерицидное действие как на реплицирующиеся, так и на не реплицирующиеся

МБТ [6; 26; 32; 35; 36; 37; 52; 63; 68; 92; 139; 140].

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат – препарат близкий по структуре к тиацетазону, включен в РФ в режимы лечения МЛУ/ШЛУ ТБ в 2015 году под торговым названием перхлзон. Механизм действия данного лекарственного средства до конца не изучен, но есть сведения о том, что тиацетазон ингибирует циклопропанирование миколовых кислот в клеточной стенке МБТ [21; 66; 67; 160]. С учётом результатов клинических и данных пострегистрационных исследований применение отечественного ПТП перхлзона в составе комплексной терапии достоверно ускоряет сроки абациллирования при туберкулёзе лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя, по сравнению со стандартными схемами химиотерапии, что в условиях роста заболеваемости МЛУ/ШЛУ ТБ даёт шанс на выздоровление пациентам с наиболее тяжёлой и эпидемиологически неблагоприятной формой туберкулёза [10; 62].

Линезолид применяется в РФ с 2001 г. Препарат обладает широким спектром действия на бактериальную флору и изначально позиционировался исключительно как антимикробный препарат широкого спектра действия. [61]. В связи с бактериостатической активностью в отношении МБТ включен в режимы лечения больных с ШЛУ ТБ. Линезолид селективно ингибирует синтез белков в бактериальных клетках путем связывания с участком на бактериальной рибосоме (23S-субъединица с 50S) и препятствует образованию функционального 70S-инициирующего комплекса, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка [6; 34; 52; 57; 81; 94; 98; 109; 110; 140; 158; 164].

Имипенем с циластатином, меропенем и амоксициллин, клавулановая кислота, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, аналогично, как и линезолид, включены в режимы лечения резистентного туберкулеза и в соответствии с классификацией ПТП, принятой в РФ, составляют III группу лекарственных средств (другие ПТП и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ и пре ШЛУ МБТ с дополнительной лекарственной устойчивостью возбудителя к фторхинолонам и в

других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ из пяти эффективных препаратов).

Бета-лактамы широко применяются в отношении большинства бактериальных инфекций, но не рассматривались ранее в качестве противотуберкулезных препаратов. При этом в эксперименте было показано, что сочетание карбапенемов с клавулановой кислотой обладает бактерицидным действием на МБТ, что позволило использовать их во фтизиатрии [21; 26; 66; 72; 92; 108; 119; 155; 165].

В 2016 г. пересмотрено руководство ВОЗ по лечению больных ТБ с МЛУ возбудителя, где было рекомендовано применение нового противотуберкулезного препарата – деламанида, который активно ингибирует синтез миколовых кислот в клеточной стенке МБТ, по бактерицидному действию сопоставим с рифампицином (ВОЗ, 2016). В РФ деламонид не зарегистрирован, проводятся клинические исследования. Аналогично, клоfazимин, подобно деламаниду, не зарегистрирован как ПТП, не включен в схемы лечения больных туберкулезом в РФ, но его мощный эффект в отношении анаэробов, высокая внутриклеточная активность со стерилизующей активностью в модели на мышах и при клинических исследованиях, синергический эффект при исследовании в комбинациях с другими ПТП и низкая частота развития лекарственной устойчивости, вселяют оптимизм в вероятность повышения эффективности лечения больных МЛУ ТБ [94; 110; 140; 155; 165].

Таким образом, механизмы действия ПТП в основном включают в себя: ингибирование синтеза РНК, ингибирование синтеза белка, ингибирование биосинтеза клеточной стенки и ее основных структур [158; 164; 174]. Необходимо отметить, что аминогликозиды, полипептиды, рифампицин, циклосерин, фторхинолоны, линезолоид, деламанид, клоfazимин – это антибиотики с широким спектром антимикробного действия, действующие не только на МБТ, а изониазид, тиамины, пиразинамид, этамбутол, ПАСК, тиацетазон, бедаквилин, тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат – синтетические химиопрепараты, действующие только на МБТ. При этом к лекарственным средствам, обладающим

бактерицидным эффектом отнесены изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, капреомицин, пиразинамид. Перечисленные ПТП имеют, так называемое, раннее действие, поэтому их применение обязательно в начале терапии, что позволяет значительно уменьшить бактериальную популяцию. Все остальные препараты влияют на способность к размножению МБТ (бактериостатический эффект).

Развитие представлений о МБТ позволило выделить несколько видов популяций микробных клеток по механизмам метаболизма и воздействию на них ПТП: активно растущие МБТ, метаболически активные, находящиеся в стенке полости, где pH нейтральная (изониазид, рифампицин, стрептомицин, деламанид); МБТ, для которых характерны «вспышки» метаболизма (рифампицин); МБТ, находящиеся внутри фагоцитарной клетки их рост сдерживается внутриклеточной кислотностью при кислых значениях pH среды (пиразинамид); персистирующие (дремлющие) МБТ, которые не обладают чувствительностью ни к одному из известных ПТП, применяемых вне комбинации с другими препаратами. При этом диффузионная способность ЛС является его важным свойством. К ПТП с хорошей диффузией (т. е. способностью ЛС проникать в труднодоступные очаги поражения, в том числе в туберкулёмы, толстостенные каверны, участки цирроза, казеозно-измененные лимфатические узлы и достигать в них ингибирующих концентраций), относятся рифампицин, изониазид, пиразинамид, этионамид, протионамид и этамбутол. При этом стрептомицин, канамицин, капреомицин обладают плохой диффундирующей способностью, поэтому их терапевтический эффект направлен на МБТ, находящихся внеклеточно, в, так называемых, свежих инфильтративных, а также очаговых и деструктивных изменениях в легких. Аналогичными, но еще менее выраженными диффузионными свойствами, обладает ПАСК [158; 164; 174].

В настоящее время считается, что химиотерапия больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом должна включать, по крайней мере, пять эффективных ЛС, два являются основными ПТП [56]. Основные ПТП – препараты, способные элиминировать МБТ в любой из ее метаболических фаз. В противоположность

этому, роль сопутствующих препаратов основана на защите свойств бактерицидности основных ЛС, которые препятствуют образованию лекарственно–устойчивых мутантов МБТ [90; 158; 164]. При этом как минимум два препарата должны приниматься пациентами в течение всего периода лечения. Бактерицидные препараты уменьшают бактериальную популяцию быстро размножающихся МБТ, помогают избежать прогрессирования заболевания. При этом стерилизующие ПТП атакуют дормантные (дремлющие) популяции МБТ, что позволяет предотвратить развитие в будущем рецидива заболевания [56].

Таким образом, курс лечения больных туберкулезом всегда связан с одновременным использованием нескольких ПТП, оказывающих различное влияние на МБТ. В РФ принята классификация, согласно которой все лекарственные средства, применяемые в лечении туберкулеза, подразделяются на [43]:

- ПТП первого ряда (основные препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными МБТ) – изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), стрептомицин (S);

- ПТП второго ряда, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ) – канамицин/амикацин (Km/Am), капреомицин (Cm), левофлоксацин/моксифлоксацин (Lfx/Mfx), этионамид/протионамид (Eto/Pto), ПАСК (PAS), циклосерин/теризидон (Cs/Trd), бедаквилин (Bq);

- ПТП третьего ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты) – линезолид (Lzd), тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, (Tpp), амоксициллин/клавулановая кислота (Amx/Clv), имипенем с циластатином (Imp/Cln), меропенем (Mpm). На основании классификации сформированы единые режимы лечения больных туберкулёзом, действующие на территории РФ, которые утверждены приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951.

За последние 15 лет достигнут значительный прогресс в области борьбы с туберкулезом со снижением глобальной распространенности заболевания [167]. С 2000 года заболеваемость туберкулезом уменьшается в мировом масштабе, по

крайней мере, на 1,5 % в год и в настоящее время регистрируется на 18 % ниже, чем в начале 21-го века. Кроме того, смертность от туберкулеза сократилась с 1990 года почти на 50 %. Более 40 миллионов жизней были спасены в период с 2000 по 2014 гг. [31; 45; 71]. Тем не менее, по данным ВОЗ и главного специалиста фтизиатра МЗ РФ, обстановка по туберкулезу МЛУ/ШЛУ возбудителя в РФ и в большинстве стран, сохраняется напряженной [6; 52]. Согласно мировым оценкам, доля МЛУ ТБ в 2017 г. составила 4,1 % среди новых случаев и 19 % среди ранее пролеченных. При этом в нашей стране доля первичной МЛУ ТБ в восемь раз больше (32 %), а вторичной почти в четыре (67 %) [9; 38; 167]. В Томской области среди впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением, обследованных на лекарственную чувствительность, доля с МЛУ МБТ составляет 34,0 %, что сопоставимо с аналогичным показателем в регионах Сибирского Федерального округа (31,3 %) [38]. При этом хотелось бы отметить, что данные показатели, аналогичны общероссийским, ежегодно растут. Так, в 2014 г. в указанных регионах они регистрировались на уровне 26,5 и 23,5 % соответственно. Примечательно, что частота ШЛУ ТБ среди больных ТБ прогрессивно увеличивается с 5,4 % в 2010 году до 9,5 % в 2015 году [6; 52]. При этом некоторые регионы мира информируют ВОЗ об уровне ШЛУ ТБ достигающим 19 % [167].

В середине 2016 годов были опубликованы обновленные руководства ВОЗ по программному и клиническому ведению больных с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза. Там, как уже отмечено выше, рекомендовано включать в режимы лечения МЛУ/ШЛУ ТБ новые ПТП – Вq, деламанид и клоfazимин. Несмотря на то, что препараты прошли обязательную проверку со стороны контрольных организаций, имеющих данные по уровню доказательности по отношению профиля безопасности, анализа эффективности по сравнению с существующими препаратами, совместимости с сопутствующей антиретровирусной терапией и отсутствию антагонистической активности против других ПТП в режимах лечения, не достаточно. Поэтому они были отнесены к более низкой группе по приоритетности назначения в схемах лечения больных

МЛУ ТБ (ВОЗ, 2016).

По мере накопления фактических данных об эффективности и безопасности новых ПТП, в августе 2018 ВОЗ оперативно проинформировала об основных изменениях в лечении МЛУ/РУ ТБ и перегруппировала ПТП, используемые для лечения данных больных, а в начале 2019 г выпустила сводные рекомендации [167; 169]:

группа А: препараты, используемые в первоочередном порядке: Lfx/Mfx, Bq и Lzd;

группа В: препараты, включаемые в режим во вторую очередь: клофазимин, Cs/Trd;

группа С: препараты, добавляемые в режимы химиотерапии в случае невозможности использования препаратов из групп А и В: E, деламанид, Z, Imp/Cln, Mpm, Am (S), Eto/Pto, PAS.

Примечательно, что Km и Cm не рекомендуется применять ввиду повышенного риска развития неэффективного исхода лечения и возникновения рецидива, связанного с их использованием в составе более длительных режимов химиотерапии МЛУ ТБ. При использовании Am подобная связь не прослеживается, однако, по мнению ВОЗ, возникают те же вопросы к безопасности химиотерапии, что и при использовании других инъекционных препаратов. Важно, что в новых режимах химиотерапии МЛУ ТБ, которые рекомендует ВОЗ, настоятельно рекомендуются пероральные препараты. Особенно в этой связи необходимо отметить Bq, который теперь классифицируется как приоритетное лекарственное средство группы А (ранее была группа D 2), который должен быть обязательно использован в рамках комбинированной терапии у взрослых и детей МЛУ ТБ [169].

И это не случайно. С тех пор как Bq получил одобрение со стороны Федерального Управления по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США в 2012 году, Европейского агентства по надзору в сфере лекарственных средств в 2013 году, он является первым принципиально новым средством для лечения туберкулеза за последние почти

50 лет.

Согласно сведениям, поступившим в ВОЗ, по состоянию на июнь 2018 г. 105 стран (в том числе 29 из 30 с высоким уровнем МЛУ ТБ) включили Вq в режимы лечения больных МЛУ ТБ. Вq был применен для лечения уже у 24 659 человек, из них в 68,1 % случаев в ЮАР, 5,8 % – в России [101].

По эффективности и безопасности Вq заслуживают внимание следующие многоцентровые исследования: А. Пим и соавт. (2016) опубликовали данные 31 центра по лечению больных МЛУ ТБ, которые проходили в 11 странах Азии (Китай, Южная Корея, Филиппины, Таиланд) и Восточной Европе (Эстония, Латвия, Россия, Турция, Украина), а также в Перу и Южной Африке. В данных лечебных учреждениях было пролечено 233 пациента, из них 148 (63,5 %) с МЛУ ТБ, 44 (18,9 %) имели пред-ШЛУ ТБ, а у 38 (16,3 %) был зарегистрирован ШЛУ ТБ. Большинство пациентов были ВИЧ-отрицательными (96,0 % пролеченных), в 87,1 % случаев было использование противотуберкулезных препаратов второго ряда (медиана 36 дня, диапазон 6–2 647 дней). Конверсия культуры мокроты при 24-х недельном применении химиотерапии с Вq была сходной у больных из подгрупп с МЛУ ТБ и пред-ШЛУ ТБ (79,5 % и 73,1 % соответственно) и закономерно выше, чем у больных с ШЛУ ТБ (62,2 %). Эффективно завершили лечение 179 пациентов (76,8 %), 54 пациента (23,2 %) досрочно прекратили терапию туберкулеза, причем 17 (7,3 %) из-за возникших побочных явлений. Из 16 летальных исходов (6,9 % из 233 пациентов), девять были по причине туберкулеза [88].

Под руководством С. Е. Борисова было проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование по эффективности и безопасности схем, содержащих Вq при лечении МЛУ и ШЛУ ТБ. Были проанализированы данные более четырехсот пациентов из 15 стран мира. При этом мужчин было 61,5 %, ВИЧ-инфицированных 22,1 %, почти половину из них составляли пациенты ШЛУ ТБ (45,6 %). Совместно с Вq были использованы Lzd (82,0 %), Mfx (58,4 %), клофазимин (52,6 %) и карбапенемы (15,3 %) с различной частотой применения. При средней продолжительности приема Вq 168 (86–180) дней,

показатели негативации мазка мокроты и культуры составили через месяц применения у больных МЛУ ТБ – 63,6 %, у ШЛУ ТБ – 30,1 %, через два – у 81,1 % и 56,7 %, через три месяца лечения – у 85,5 % и 80,5 %, в конце лечения – 88,7 % и 91,2 % соответственно. Только в 5,8 % случаев произошла отмена препарата из-за возникших побочных явлений [104].

Не менее интересные результаты лечения с применением Bq в отдельно взятых странах. Так, во Франции были пролечены 35 больных МЛУ ТБ, среди них у половины был зарегистрирован (19–54,3 %) ШЛУ ТБ. Вместе с Bq пациенты принимали: Lzd 33 (94,3 %), PAS 26 (74,3 %), Am 25 (71,4 %), Imp/Cln с Amx/Clv 23 (65,7 %), Cs 19 (54,3 %), Lfx 16 (45,7 %), E 11 (31,4 %), Z 10 (28,6 %), Eto 8 (22,9 %), клофазимин 5 (14,3 %). Через полгода лечения с применением Bq конверсия посева мокроты была зарегистрирована у 97 % пациентов при среднем времени негативации мокроты 85 дней (диапазон 8–235 дней). При этом максимальную эффективность продемонстрировали режимы лечения с включением Lfx или Mfx. Был зарегистрирован только один (3 %) летальный исход, не связанный с туберкулезом и противотуберкулезным лечением [132].

Аналогичную высокую эффективность и хорошую переносимость режимов с включением Bq демонстрируют и отечественные фтизиатры. Согласно ФКР (2015) препарат назначается сроком минимум на 6 месяцев (по показаниям лечение продлевается) в первые 2 недели в дозе 400 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 3 раза в неделю. Так, в проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании на базе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, было показано, что, несмотря на то, что в исследование были включены больные после неэффективного предшествующего курса лечения по поводу МЛУ ТБ (63,0 %) и у более чем у половины был ШЛУ ТБ (57,4 %), завершили 24-недельный курс лечения с включением Bq 47 (87,0 %) пациентов. Клиническое излечение было достигнуто в 81,4 % случаев [63].

Сопоставимые результаты получены в Ставрополе и Саратовской области, где Bq начали применять с 2014 года [35; 36]. В первом исследовании были

использованы данные 21-го, во втором 49-ти больных. При этом МЛУ МБТ была установлена в 47,5 % и 32,7 % случаев, ШЛУ – у 52,5 % и 67,3 % соответственно. Эффективность лечения оценивали по прекращению бактериовыделения, подтвержденное посевом. В первом специализированном центре оно регистрировалось у 94,4 %, во втором – у 66,7 % больных. При этом закрытие полостей распада было зафиксировано – в 72,2 и 63,3 % случаев соответственно. При этом в обоих исследованиях авторы демонстрируют и клиническую эффективность схем лечения с Вq: на втором-третьем месяце лечения у большинства больных (около 90 %) выраженность интоксикационного синдрома была минимальна, у каждого третьего отсутствовали респираторные жалобы, пациенты прибавляли в весе.

Кроме того, ученые профильных медицинских центров и центрального научно-исследовательского института туберкулеза г. Москвы доказали влияние различных лекарственных средств, применяемых при лечении МЛУ ТБ на эффективность лечения. И. А. Васильева и соавт. (2017) включили в свое исследование в общей сложности 412 больных туберкулезом легких. МЛУ МБТ были установлены у 117 пациентов, пре-ШЛУ – у 120 и ШЛУ – у 175. Состав пациентов в подгруппах был сопоставим по полу и возрасту. В подгруппе пре-ШЛУТБ все пациенты, которые получали Вq, абациллировались (100 %). При этом авторы, на основе вычисления оценки шансов (ОШ), доказали положительное достоверное влияние на прекращение бактериовыделения (ОШ 9,62) [6; 52]. Аналогично, А. М. Тихонов и соавт., (2018) показали максимальную (100 %) эффективность лечения в группах больных с МЛУ ТБ, где была сохранена чувствительность МБТ к аминогликозидам/полипептидам, фторхинолонам и использовался Вq (12 недель применения) и с устойчивостью к инъекционным препаратам (24 недели лечения). В данных группах к 12 месяцам лечения была почти полностью достигнута положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полостей распада (в 100 % и 93,7 % соответственно) [68].

Крайне актуальные наблюдения, представляющие практический интерес,

при использовании Вq у пациентов ВИЧ-ассоциированным МЛУ/ШЛУ ТБ, особенно при совместном применении противовирусной терапии представила Г. С. Баласанянц (2017): из 14 больных МЛУ МБТ были выявлены у 2 (14,3 %) пациентов, ШЛУ – у 12 (85,7 %). Почти в 80 % случаев отмечался распространенный туберкулез с множественной локализацией, 85,7 % получали антиретровирусную терапию, у 12 (85,7 %) больных была сопутствующая патология в виде вирусных гепатитов В и/или С, в 35,7 % случаев выявлялись оппортунисты, медиана CD4+-клеток была на уровне 186 кл/мл. Шестимесячный курс интенсивной химиотерапии с включением Вq закончили 12 из 14 пациентов, два прервали лечение. В 83,3 % случаев прекращение бактериовыделения зафиксировано в конце 6-го месяца лечения. В другом сравнительном исследовании основная группа, где был использован Вq, состояла из 8 пациентов с ко-инфекцией, группа сравнения (не получавшие Вq) – из 13. Через полгода абациллирование произошло в 75 % и 46,1 % случаев соответственно [58].

Таким образом, главным методом лечения больных туберкулезом является этиотропная химиотерапия, которая заключается в применении лекарственных средств, подавляющих размножение МБТ или их уничтожение. Рост МЛУ ТБ в мире привел к созданию режимов химиотерапии с включением новых лекарственных средств, которые на основе накопления доказательности их эффективности и безопасности дают перспективное направление к решению труднопреодолимых проблем фтизиатрии.

1.2 Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных лекарственных средств: определение, виды, оценка степени тяжести

Разнообразие клинических проявлений и патогенеза НПР послужило причиной для создания многочисленных их клинических классификаций, которые построены с учетом повреждения определенных органов и систем или основаны на анализе патогенеза побочного действия препаратов. Например, некоторые авторы НПР делят, в зависимости от связи с приемом лекарственных средств, с

особенностями организма пациента или с внешними факторами [42].

Одна из основных классификаций НПР на ЛС, применяемая в РФ, предполагает разделение их по механизму развития на 4 типа [5; 64]:

тип А – предсказуемые НПР (дозозависимые), которые обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью ЛС или его метаболитов;

тип В – непредсказуемые НПР (недозозависимые), наиболее часто обусловлены иммунологическими, прежде всего, аллергическими эффектами ЛС. В основе патогенеза данных НПР лежит индивидуальная чувствительность человека к ЛС;

тип С – НПР, возникающие вследствие длительного применения ЛС (дозозависимые). В данном типе НПР возможны развитие толерантности, синдрома отмены, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов;

тип Д – отсроченные эффекты, которые возникают через месяцы или годы после лечения (тератогенные, мутагенные, канцерогенные). Диагностировать данные НПР очень сложно из-за длительного временного промежутка, отделяющего прием ЛС и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций. К тому же выделяют прогнозируемое и непрогнозируемое, а также местное и системное нежелательное действие ЛС.

Во фтизиатрии используется клиническая классификация НПР, предложенная В. Ю. Мишиным в 2007 г. Автор распределил все НПР, возникающие при приеме ПТП, на первичные и вторичные, или опосредованные [28]. К первичным НПР, согласно данной классификации, относятся реакции, возникающие у пациента, которые обусловлены нарушенной фармакокинетикой ЛС, благодаря которой сывороточная концентрация ПТП возрастает. Это обусловлено, прежде всего, индивидуальными особенностями метаболизма и скорости выведения ПТП из организма. К опосредованным побочным эффектам относятся НПР, не связанные с непосредственным воздействием лекарственного средства на организм пациента, например, дисбактериоз, возникающий на фоне приема антибиотиков в результате подавления естественной микрофлоры

кишечника. В связи с этим с точки зрения клинико-патогенетических особенностей, при приеме ПТП возможны четыре вида НПР: токсические, аллергические, токсико-аллергические и дисбактериоз. Токсические и аллергические реакции подразделяют на легкие, средней тяжести (или умеренные) и тяжелые [12].

Токсические реакции подразделяют на токсико-метаболические (общие реакции организма, связанные с нарушением обмена ферментов, микроэлементов, витаминов, гормонов и т. п.) и токсико-органные, которые подразделяют с учетом поражения определенных органов и систем на гепатотоксические, нефротоксические, нейротоксические, желудочно-кишечные, эндокринные, сердечно-сосудистые и другие [4; 12; 14; 15; 28].

Токсические НПР зависят от дозы и длительности применения препарата, характера его элиминации, особенностей взаимодействия с другими препаратами в организме, носят, как правило, органический характер, возникают вследствие прямого повреждающего влияния на внутренние органы и системы, либо при фармакологическом действии на обменно-ферментативные процессы. Клинические проявления токсических реакций в значительной мере зависят от химической структуры препарата, их взаимодействием в организме (фармакодинамические и фармакокинетические механизмы), что обуславливает их органоспецифичность [4; 14; 85]. Установлено, что многие ПТП и их метаболиты имеют сходство с ферментами и рецепторами в органах и тканях. Это обуславливает наличие специфических органотоксических эффектов у каждого ПТП. Например, Cs (частично E) являясь аналогом аланина, обладают значительной схожестью к пиридоксальным ферментам, субстратом для которых является данное соединение, и, соответственно, блокирует функционирование данной ферментативной системы. Кроме того, он нарушает также обмен никотиновой кислоты и рибофлавина, что вкуче обуславливает нейротоксический эффект [130; 143].

Развитие нейротоксических и нефротоксических реакций при применении Km, Am и Cm происходит из-за блокировки Na^+ , K^+ -АТФаз, которые снижают

нервно-мышечную передачу, блокируют механизмы ионного транспорта в тканях почках и слухового анализатора [85; 97; 116; 137]. Гиперурикемия обусловлена действием основного метаболита пиразинамида – пиразинкарбоновой кислоты, подавляющей канальцевую секрецию мочевой кислоты, приводящей к ее накоплению и артралгиям [4; 14; 59; 85]. Тендовагиниты обусловлены блокировкой фторхинолонами субстратов соединительной ткани. Е способствует гибели ганглионарных нейронов сетчатки благодаря избирательному цинк-хелатирующему эффекту, ведущему к активации каспаз и запуску апоптоза [125]. PAS, Eto и Pto ингибируют процессы органификации йода на уровне захвата йодид-анионов тиреоцитами, обуславливая явления гипотиреоза, которое, как правило, возникает при их длительном применении [99; 118; 129].

Токсическое повреждение печени связано с прямым деструктивным воздействием на гепатоциты производными метаболизма ПТП [7; 13; 30; 114; 115; 117; 128; 144]. К наиболее гепатотоксичным относятся метаболиты ПТП первого ряда (H, Z, R). Кроме прямого повреждающего действие все метаболиты ПТП тормозят окислительное фосфорилирование, перекисное окисление липидов, истощают антиоксидантные резервы гепатоцитов, т. е. обладают не прямой (непредсказуемой, идиосинкратической) гепатотоксичностью, причем остаются неизвестными ни доза, ни время возникновения поражения. Факторы риска лекарственного поражения хорошо изучены. К ним относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, низкий уровень ацетилирования, голодание, злоупотребление алкоголем, наличие ВИЧ-инфекции и заболеваний печени. Чаще всего проявления токсического поражения печени могут наблюдаться в первые две недели лечения [2; 8; 16; 17; 24; 25; 41; 51; 117; 134; 144].

Кардиотоксический эффект Вq основан на нарушении процессов реполяризации и постдеполяризации миокарда желудочков вследствие ингибирования ионных каналов, в частности IKr, приводящих к нарушению трансмембранного транспорта, что способствует формированию ранней постдеполяризации и медленной реполяризации миокарда желудочков. Клинически это может сопровождаться развитием аритмии, вплоть до

фибрилляции желудочков, потерей сознания [20]. Фторхинолонам, аналогично, приписывают нанесение структурного ущерба кардиомиоцитам за счет влияния на механизмы движения калия в миокарде, что увеличивает интервал QT в эксперименте и в реальных клинических условиях. Исследователи, занимающиеся проблемой безопасности фторхинолонов, при этом подчеркивают, что аритмический синдром при их применении минимальный, но он может возрастать у больных старших возрастных групп, имеющих заболевания сердца, а также при лечении препаратами, ведущими к гипокалиемии и увеличивающими интервал QT или замедляющими сердечный ритм [19; 107]. В связи с доказанной безопасностью в действующих рекомендациях по лечению МЛУ ТБ рекомендовано приоритетное совместное применение бедаквилина с левофлоксацином [43; 56].

Аллергические НПР являются индивидуальным иммунологическим ответом организма больного на антиген-лекарственное средство или продукты его метаболизма. Выраженность проявлений аллергических реакций определяется состоянием иммунной системы, строением молекулы ПТП и не зависит от дозы ПТП. Иммунный ответ на антиген-лекарственное средство может проявиться после первого введения препарата, но, обычно, обуславливается постепенной сенсibilизацией. При повторных приемах ПТП в сенсibilизированном организме образуются антигенные комплексы. Аллергические реакции могут протекать как по немедленному типу – связанные с образованием антител (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница), так и по замедленному типу – связанные с цитотоксическими лимфоцитами (поражение кожи и слизистых оболочек – синдром Лайелла, поражение внутренних органов – гепатит, нефрит и др., поражение нервной, кроветворной и других систем) [1; 5; 22].

Дифференциальная диагностика токсических и аллергических НПР бывает весьма затруднена, поскольку есть реакции смешанного генеза, поэтому выделяют токсико-аллергические реакции, которые отличаются разнообразием и многосимптомностью, часто приобретают затяжное течение и труднее поддаются корригирующей терапии. Наиболее типичными клиническими вариантами таких

осложнений являются гепатит, нефрит, миокардит, различные невриты, гематологические сдвиги, диспепсии, сочетающиеся с аллергическими симптомами [14].

При оценке переносимости ЛС в клинической фармакологии учитывается не только вид, но и тяжесть НПР. При легких НПР отсутствует необходимость в отмене препарата и в специальном лечении, клинические проявления исчезают самостоятельно с течением времени. Умеренные НПР требуют временной отмены препарата и проведение специального лечения, увеличения сроков госпитализации. Тяжелые НПР создают угрозу для жизни больного и высокий риск развития инвалидизации, увеличивают сроки госпитализации [14; 15]. В связи с этим все НПР подразделяются на устранимые и неустранимые. В частности, в случаях устранимых побочных реакций на ПТП рациональная патогенетическая терапия позволяет продолжать стандартный режим химиотерапии. При неустранимой лекарственной непереносимости необходима отмена лекарства, вызвавшего НПР или его замена. Если возникает угроза потери слуха, зрения, развития тяжелых гематологических или других осложнений, необходима немедленная отмена ПТП [28].

Ученые Национального Института рака (США) предложили объективный подход к оценке тяжести НПР на основании клинико-лабораторных данных пациентов, находящихся на противоопухолевой химиотерапии. Негативное действие ЛС делится на степени тяжести (от минимальной (первой), до тяжелой (четвертой), пятая – летальный исход после применения препарата-виновника), в зависимости от выраженности клинико-лабораторных симптомов, в соответствии со специальной таблицей. Разработанные онкологами критерии токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) с успешностью внедрились в другие сферы медицины, в частности, аналогичные критерии были разработаны для антибиотиков в отделении микробиологии и инфекционных болезней Национального института здравоохранения США (Division of Microbiology and Infectious Diseases, DMID), которые могут экстраполироваться во фтизиатрии [15; 60].

Необходимо отметить, что у больных туберкулезом причины возникновения НПР обусловлены не только непосредственным действием применяемых химиопрепаратов, длительностью приема и способом введения ЛС, но и уровнем метаболизма и состоянием иммунореактивности организма, которые определяются распространенностью и длительностью патологического процесса, массивностью микобактериальной популяции, сопутствующими заболеваниями (более выраженные медикаментозные осложнения проявляются у больных, имеющих сопутствующую патологию с функциональными нарушениями органов), возрастом и полом больного, а также особенностями питания [4; 8; 14; 73; 95; 146]. В связи с этим развившиеся побочные реакции на ПТП несут двойной вред больному. В первую очередь, они отражают прямое негативное влияние ПТП на организм пациента, во-вторых, они имеют системный характер, усугубляют нарушения гомеостаза, связаны с повреждением и дисфункцией жизненно важных органов и систем, декомпенсацией сопутствующих заболеваний, резким ухудшением качества жизни [15].

1.3 Частота развития неблагоприятных побочных реакций при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

По данным научных публикаций за последние 17 лет, где исследовались результаты химиотерапии больных МЛУ ТБ, частота развития НПР в среднем находится в диапазоне 60–80 % [50; 54; 60; 65; 69; 76; 77; 78; 80; 114; 115; 116; 147; 153] (таблица 1).

Таблица 1 – Частота возникновения неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии больных МЛУ ТБ

Неблагоприятные побочные реакции	Частота возникновения, %	Предполагаемый противотуберкулезный препарат
Тошнота и рвота	30–76	PAS, Eto, Pto, Z, E, Bq
Диарея	21–52	PAS, Eto, Pto, Bq
Гепатотоксичность	12–28	Z, E, Eto, Pto, PAS Bq
Нарушение сна	10–13	Cs, Trd, Fq
Головная боль, головокружение	12–30	Cs, Trd, Fq, Bq
Психоз	5–12	Cs, Trd, Eto, Bq
Судороги	4,4–1,5	Cs, Trd, Cm
Депрессия	3,8–27	Cs, Trd, Eto, E, Fq, Bq
Снижение слуха	3,1–62	Cm, Km, Eto, Am
Гипокалиемия	3–33	Cm, PAS
Гипотиреоз	1–9	Eto, Pto, PAS
Нефротоксичность	3–45	Km, Cm, PAS
Периферическая нейропатия	4–20	Cs, Trd, Fq, Km, Cm, Eto, Pto
Артралгии, гиперурикемия	4–47	Z, Fq, Cs, Trd, Eto, Pto
Кардиотоксичность (удлинение интервала QT)	0,4–10	Bq, Lfx, Mfx
Аллергические реакции	5–19	Km, Cm, PAS, Am (потенциально все ПТП)
Примечание. Здесь и в последующих таблицах: Cm – капреомицин, Cs – циклосерин, E – этамбутол, Eto – этионамид, Fq – фторхинолоны, Km – канамицин, PAS – ПАСК, Pto – протионамид, Z – пипразинамид, Bq – бедаквиллин, Trd – тирезидон.		

В таблице 1 представлен обзор НПР, возникающих на ПТП при лечении больных МЛУ ТБ, проявляющихся различными клиническими симптомами и синдромами (по данным вышеперечисленных авторов). При анализе литературных источников нами выделены наиболее характерные побочные эффекты для того или иного предполагаемого ПТП, что является на практике необходимой предпосылкой для грамотного мониторинга состояния больных в процессе химиотерапии. Учитывая то, что применение лекарственных средств

используется в комбинации, формирование того или иного токсического эффекта определено еще и органотропным синергизмом ПТП, который суммируется при их взаимодействии между собой. В связи с этим, назначение не менее 5 ПТП в режимах химиотерапии МЛУ ТБ при условии их длительного применения обуславливает закономерно высокую частоту развития НПР. Это подтверждается как в проведенных ранее научных исследованиях по проблемам лечения больных МЛУ ТБ, так и в современных. Например, публикация E. Nathanson et al. (2004) имеет наибольшее число цитирования по побочным эффектам при лечении больных МЛУ ТБ, где были проанализированы результаты лечения 818 больных МЛУ ТБ в 5 странах, включая Россию. Авторы отмечают относительно большое количество побочных эффектов во время лечения больных МЛУ-ТБ: тошнота и рвота – у 32,8 % больных, диарея – у 21,1 %, головные боли – у 11,7 %, нарушение сна – у 11,6 %.

В 2010 г. было опубликовано крупное исследование по анализу 1 027 случаев МЛУ ТБ, пролеченных в период 2000–2004 годов. Было установлено, что у 807 (79 %) больных возникало, по меньшей мере, одно нежелательное явление на ПТП [80]. Наиболее частыми симптомами побочных реакций на ПТП были тошнота (58 %), рвота (39 %) и боли в животе (24 %). Тяжелые НПР, такие как психические расстройства, токсические гепатиты и нефриты наблюдались в 13, 9 и 4 % случаев соответственно. Изменение дозы ПТП из-за НПР произошло у 201 (20 %) больного, в то время как у 661 (64 %) пациента МЛУ ТБ, по крайней мере, один ПТП был временно, или постоянно исключен из режима химиотерапии. Кроме того, в исследовании попытались определить факторы риска развития НПР. По данным авторов это пожилые женщины, имеющие двусторонний деструктивный процесс в легких, который сопровождается выраженной клинической симптоматикой.

Первые отечественные научные публикации по использованию ПТП резерва в режимах лечения больных МЛУ ТБ, рекомендованных ВОЗ, принадлежат А. К. Стрелису и соавт., (2003), Э. Ливчане (2003) и Н. А. Власовой и соавт. (2010). Анализ характера побочных действий ПТП свидетельствовал о

большом разнообразии клинических и лабораторных проявлений. Так, например, по данным последних авторов наибольшее количество НПР у больных МЛУ ТБ было зарегистрировано со стороны почек с повышением уровня креатинина более чем 115 мкмоль/л у 26 из 100 обследованных. Гепатотоксические реакции наблюдались в 17 % случаев, снижение слуха у 16 пациентов при применении Км или См, артралгии в коленных суставах выявлялись у 10 пациентов (из них у 4 пациентов с повышением уровня мочевой кислоты), у 9 пациентов, принимающих Рто и РАС после 6 месяцев лечения был выявлен гипотиреоз с повышением уровня тиреотропного гормона, желудочно-кишечные расстройства, проявляющиеся в виде тошноты и рвоты, у 2-х пациентов наблюдался судорожный синдром на прием Сс. Современные исследования многочисленны, отличаются большой вариабельностью частоты развития НПР, возникающих при химиотерапии больных МЛУ ТБ. Так, например, в Китае при анализе данных результатов лечения минимум одна НПР наблюдалась у 681 (90,7 %) из 751 пациентов с МЛУ ТБ, из которых артралгии (67,5 %) и желудочно-кишечные расстройства (65,4 %) были наиболее распространены. Гипотиреоз, зуд и сыпь кожных покровов, гематологические нарушения, гепатотоксичность и ототоксичность наблюдались у 148 (19,7 %), 131 (17,4 %), 115 (15,3 %), 86 (11,5 %) и 44 (5,9 %) пациентов соответственно. У 97 (12,9 %) пациентов были НПР со стороны центральной нервной системы, периферическая нейропатия и психические расстройства развились у 8 (1,1 %) и 3 (0,4 %) пациентов соответственно, как правило, после 6 месяцев лечения [78]. Аналогичное по дизайну исследование в Индии демонстрирует меньшую частоту развития НПР на препараты резервного ряда (33,96 %) [76]. Нежелательные явления превалировали со стороны желудочно-кишечного тракта, далее были ототоксичность (15 из 265 (5,66 %), депрессии (14/265 (5,28 %), артралгии (11/265 (4,15 %), кожные высыпания (7/265 (2,64 %), периферическая токсическая нейропатия (5/265 (1,88 %) и нефропатия с нарушением функции почек (3/265 (1,13 %). Смена терапии по данным результатов исследования потребовалась лишь 13-ти больным, имеющим выраженные психические расстройства и 12-ти пациентам с

ототоксическими побочными проявлениями. Частота и характер НПР на ПТП резервного ряда у больных с МЛУ ТБ хорошо изучена в Узбекистане А. А. Токтоговой (2017). В исследовании было определено, что большинство больных (77,4 %) с побочными реакциями на ПТП страдали от тошноты и рвоты. Далее по частоте встречаемости нежелательных реакций на ПТП были артралгии (32,3 %), гепатиты (28,2 %) и головные боли (25,7 %). Одинаково часто отмечались аллергические реакции и диарея (19,7 и 18,2 % соответственно). Такие психические расстройства, как психозы и депрессии, встречались в 13,6 % случаев. Боли в животе наблюдались в 13,8 % случаев и в 10,3 % – нарушения сна. Встречались и другие не менее важные и серьезные проявления побочного действия ПТП, такие как электролитные нарушения (8,7 %), периферическая нейропатия (4,9 %), судороги и судорожные припадки (4,4 %). Редкими НПР были необычные реакции со стороны органов зрения – вспышки в глазах (1,2 %) и явления гипотиреоза (0,6 %).

В России Е. С. Чумакова (2018) исследовала частоту некоторых НПР при лечении больных туберкулёзом с впервые выявленным МЛУ ТБ, в зависимости от сроков назначения ПТП второго ряда. Ежемесячный мониторинг исследователя показал, что в первой группе обследованных, где 4-й режим назначался изначально, гепатотоксические реакции возникали у 42 (31,3 %) из 134 пациентов, а в группе больных, получавших лечение вначале по 1-му, а спустя 2-3 месяца – по 4 режиму, нарушение функции печени выявлялось у 72 (87,8 %) из 82 пациентов. Нефротоксичность регистрировалась в 45,8 и в 44,6 % случаев соответственно; снижение уровня калия наблюдалось через 1-2 месяца после начала лечения у 2,8 % и 2,8 % больных соответственно; гиперурикемия была зафиксирована у 28,2 % мужчин и у 37,5 % женщин.

Как видно из данных таблицы 1, диспептический синдром, проявляющийся в виде тошноты, рвоты на фоне лечения, являются самыми распространенными при лечении больных с МЛУ ТБ – от 30 до 80 % [13; 15; 47; 49; 50; 60; 65; 80; 85]. Это, Pto, PAS, E и другие, принимаемые внутрь препараты, обладающие органотропным синергизмом, могут вызывать диспепсические явления. Как

правило, они начинаются через несколько дней после начала приема ПТП, особенно часто, в схемах терапии, где используется PAS. Данными исследователями доказано, что возникающая при приеме PAS кислотно-пептическая агрессия желудочного содержимого, вызывает у больных потерю аппетита, тошноту, диспепсию, боли в животе. При этом необходимо подчеркнуть, что диарею могут вызвать и другие ПТП, используемые в лечении больных МЛУ ТБ. В частности, фторхинолоны и другие антибактериальные препараты приводят к изменению нормальной микрофлоры кишечника, и могут способствовать как развитию дисбактериоза, так и росту патологической флоры, в частности, клостридий. Поэтому при лечении больных МЛУ ТБ при длительном использовании Lfx, Mfx рекомендуется при появлении трудно купируемой диареи исследовать стул на *Clostridium difficile* [85; 106; 156; 174].

При химиотерапии больных МЛУ ТБ частота гепатотоксических реакций варьирует от 4 до 30 % и зависит от возраста пациентов, фоновых заболеваний, массы тела и лекарственных средств, включённых в режим антибактериальной терапии. Как уже было отмечено выше, токсическое повреждение печени у больных МЛУ ТБ чаще всего связано с приемом нескольких ПТП (Pto/Eto, Z, PAS, Fq, Bq). Для объективизации гепатотоксических реакций чаще всего придерживаются следующих критериев: повышение в пять раз от верхнего предела нормальных уровней аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и/или аланин-аминотрансферазы (АЛТ); любое увеличение АСТ и/или АЛТ в три раза совместно с анорексией, тошнотой, рвотой и желтухой, повышение уровня общего билирубина в сыворотке $> 1,5$ мг/дл с отсутствием серологических признаков вирусных гепатита А, В или С. Поэтому определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения осуществляется не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца [56].

Гиперурикемия – основная НПР при включении в химиотерапию МЛУ ТБ Z (реже E), которая может быть изолированной или сопровождаться артралгией (особенно коленных и плечевых суставов) и миалгией. При этом, в отличие от подагры, могут поражаться как крупные, так и мелкие суставы [85; 145].

По материалам ряда авторов, повышение в периферической крови уровня мочевой кислоты наблюдается у 4–47 % больных (см. таблицу 1) [50; 54]. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови изучен Р. Ю. Абдуллаевым и соавт. (2017) у 134 больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (78 мужчин и 56 женщин). Исследование проводили при поступлении больных в клинику и затем повторно – через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 месяцев лечения. Гиперурикемия до начала химиотерапии наблюдалась у 28,2 % мужчин и у 37,5 % женщин. В процессе лечения Z уровень мочевой кислоты у пациентов этой категории возрастал через 1 месяц лечения, а в дальнейшем начинал снижаться, однако на протяжении всего периода наблюдения превышал нормальные значения. Мониторингирование показало, что у больных с исходно нормальными значениями мочевой кислоты гиперурикемия наблюдалась на протяжении всего периода (8 мес.) химиотерапии, чаще всего в период первых 2 месяцев лечения, как у мужчин, так и у женщин. В сравнительном аспекте при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП гиперурикемия выявляется чаще: по данным Д. А. Ивановой и соавт. (2017) в 61,6 % случаев, причем в 21,7 % повышение уровня мочевой кислоты сопровождается артралгиями и у 1,5 % – признаками нефропатии.

В представленных ранее и современных научных источниках процент психоневрологических НПР на фоне лечения больных МЛУ ТБ колеблется от 1,5 до 30 % (таблица 1) [76; 79; 80; 133; 149; 153]. При анализе данных публикаций обращают на себя внимание различные дозировки и режимы приема Cs/Trd, лекарственного средства, в основном, ответственного за появление данного вида НПР. Так, например, X. Yu et al. (2018) определили, что при приеме Cs в дозе 1,0 г/сут, число неврологических расстройств составляет около 40 %. При использовании той же дозы, но через день процент реакций снижается до 13 %, а при приеме 0,5 г/сут побочные эффекты встречались лишь в 5 % случаев. При этом авторы заметили, что в обратной зависимости находятся и результаты лечения: чем ниже доза лекарственного средства, тем выше негативные

результаты лечения. При длительном приеме Cs/Trd возможны также эпилептиформные припадки, тремор, головокружение, дезориентация с потерей памяти, раздражительность, агрессивность, парестезии, гиперрефлексия [124]. Кроме того, при приеме Cs (редко Pto/Eto), может возникнуть и периферическая нейропатия (по разным данным от 4 до 20 %). При этом ее частота возрастает у пациентов МЛУ ТБ, страдающих сахарным диабетом, алкоголизмом, ВИЧ – инфекцией и кахексией.

Снижение функциональной активности щитовидной железы, проявляющейся гипотиреозом, может возникнуть во время лечения больных МЛУ ТБ с применением PAS, а также Eto/Pto в 4–9 % случаев (см. таблицу 1) [50; 60; 74; 102; 118; 121; 131]. Антитиреоидное действие данных лекарственных средств известны давно, с того времени, когда их активно начали применять в лечении туберкулеза [99; 129]. Это, как правило, отсроченная НПР, возникающая в среднем на 3–4 месяце лечения, характеризуется незаметными для пациентов симптомами (вялость, выпадение волос) с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) превышающего 12 мМЕ/л [50; 60; 74; 102; 121]. Есть данные и о более высоких уровнях ТТГ у больных на фоне химиотерапии МЛУ ТБ. Так в научной работе Н. Satti et al. (2012), у половины пациентов с гипотиреозом значение ТТГ было более 20,0 мкМЕ/л. В связи с этим, для назначения корректирующих мероприятий данным больным, необходимо знать базовый уровень их ТТГ и мониторировать его раз в шесть месяцев, а при наличии показаний, чаще [56].

Известно, что при длительном лечении аминогликозидами, реже полипептидом (Cm) происходит токсическое поражение VIII пары черепно-мозговых нервов, ведущее нередко к необратимой потере слуха. Возникновение ототоксичности при химиотерапии МЛУ ТБ в отдельных исследованиях отмечается в 4–27 % случаев (см. таблицу 1). Нарушение может быть, как одно-, так и двухсторонним, первоначально выпадает восприятие слуха на высоких частотах, вследствие чего больные могут ощущать звон в ушах, далее снижение слуха происходит на низких частотах (0,5–2 кГц), что затрудняет

процесс общения, реже появляются вестибулярные нарушения [50; 85; 97; 137]. Более углубленное исследование возникновения кохлеотоксичности на терапию МЛУ ТБ принадлежит исследователям из Намибии, где в течение десятилетия (2004–2014 гг.), используя аудиометрическое оборудование, определяли любую потерю слуха у данных пациентов. В исследование включили 353 пациента, с исходно нормальным слухом (46 % были ВИЧ-инфицированными). При ежемесячном мониторинге снижение слуха было зафиксировано в 58 % случаев, чаще двустороннее (83 %), у каждого четвертого (25 %) с выраженными нарушениями аудиограммы. При этом ототоксичность регистрировалась в данном исследовании чаще при использовании Am, чем Km (ОШ 4,0, 95 % ДИ: 1,5–10,8). При расчете ОШ были также определены факторы риска развития более тяжелых форм потери слуха: это ВИЧ-инфицированные (ОШ 3,4, 95 % ДИ: 1,1–10,6) мужчины (ОШ 4,5, [95 % ДИ 1,5–13,4]) с низким исходным весом тела (40–59 кг, ОШ 2,8, [95 % ДИ 1,1–6,8]) [97]. Подобные закономерности определены и в исследовании, проведенном Arnold A. с соавторами [75]. В связи с этим в руководствах по лечению больных МЛУ ТБ определен скрининг снижения/потери слуха с использованием аудиологического оборудования, который должен проводиться до начала лечения и продолжаться на протяжении курса химиотерапии, с отменой ототоксичных ПТП до того, как изменение слуха не снизилось до частот, необходимых для речевого общения [56].

Выраженное нефротоксическое действие оказывают Cm, Km и Am, метаболиты которых максимально концентрируются в проксимальных канальцах почек, обуславливая появление почечной недостаточности со снижением клиренса креатинина и изменение осадка мочи. По данным ряда авторов, токсическое поражение почек при химиотерапии больных МЛУ ТБ регистрируется в диапазоне от 3 до 45 % с подъемом креатина, не превышающего в 1,5 раза от исходного [50; 60; 75; 76; 78; 85].

Неврит зрительного нерва может возникнуть при включении в режим химиотерапии МЛУ ТБ E [159]. Отмечается ограничение полей зрения, появление цветовой слепоты на красный и зеленый цвета. При нарушениях такого рода при

терапии МЛУ ТБ препарат отменяют, так как он вызывает дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного нерва (до 2 % случаев), который является результатом поражения аксиальных, реже – преаксиальных волокон или тех и других. Эти явления обычно проходят после отмены этамбутола в течение месяца, но зарегистрированы случаи, когда восстановление зрения происходило около года, а в единичных случаях было необратимым. Особенно долго восстанавливается цветовое зрение. В связи с этим 1 раз в месяц необходим контроль над остротой зрения и цветоощущением, особенно красно-зеленое восприятие цвета. При этом проверка бинокулярного зрения и цветовое тестирование рекомендуется проводить для каждого глаза, поскольку возможно одностороннее поражение [142].

Нарушение электролитного обмена в виде снижения концентрации калия в периферической крови менее 3,5 мэкв/л встречается в трети случаев при химиотерапии МЛУ ТБ (таблица 1) [50; 75; 85]. Гипокалиемия в сыворотке крови обнаруживается, в среднем, после пяти месяцев лечения. Исследователям под руководством S. S. Shin (2004) удалось в многофакторном анализе определить риски для этой крайне неблагоприятной побочной реакции. Это прием С_т и низкий начальный вес пациента. A. Arnold et al. (2017) и L. Amalia et al. (2016) подтвердили информацию по выраженной нефротоксичности С_т: в первом исследовании при сравнении с А_т, во втором с К_т. При этом последние установили, что уровень калия в сыворотке крови при приеме С_т в течение месяца в среднем составил 2,95 мэкв/л, К_т – 3,82 мэкв/л; на втором месяце лечения 2,85 мэкв/л и 3,81 мэкв/л соответственно. При коррекционных мероприятиях нормализация уровня калия при приеме К_т достигалась почти у 90 % пациентов, а при лечении С_т гипокалиемия в сыворотке крови наблюдалась на всем протяжении приема препарата (в 60,0 % случаев).

Как уже было отмечено выше, клиническая картина аллергических реакций при химиотерапии МЛУ ТБ стереотипна, независима от применяемого препарата [28; 29; 127]. При этом особенности иммунологического реагирования, сочетанное введение нескольких ПТП с различным аллергенным потенциалом

обуславливают полиморфизм клинико-лабораторных проявлений лекарственной аллергии у больных МЛУ ТБ. Частота возникновения всех видов аллергических реакций достигает 20 % (см. таблицу 1). Появление аллергических реакций возможно на все ПТП, но чаще – на прием аминогликозидов, фторхинолонов, реже на PAS. Как правило, эти реакции протекают с преобладанием поражений кожи и слизистых оболочек – зуд, покраснение, разного рода сыпь – геморрагическая, эритематозная, папулёзная, с наличием везикул, крапивница, дерматиты, редко некроз кожи, а также конъюнктивит, отек Квинке (любой локализации) и эозинофилией. Кроме вышеперечисленных симптомов, но реже, могут наблюдаться эксфолиативный дерматит, ангионевротический отёк, многоформная экссудативная эритема, макулопапулёзный дерматит, сывороточный синдром и системные аллергические реакции с полиорганным поражением [15; 50; 78; 85; 156].

По степени выраженности к легким аллергическим реакциям, не требующим отмены препарата, относится сыпь и зуд без выраженной общей реакции организма, а также эозинофилия (в пределах 10–15 %) без клинических проявлений. Если клиническая картина дерматологических проявлений усугубляется лихорадкой, изменениями в периферической крови (лейкоцитоз, эозинофилия более 15 % или лейкопения ниже $2 \times 10^9/\text{л}$), то данные НПР расцениваются как средней степени тяжести, требующие отмены препарата-виновника с назначением антигистаминного лечения. К тяжелым аллергическим реакциям отнесены: сывороточная болезнь, эксфолиативный дерматит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, анафилактический шок. В виду своей непредсказуемости каждый из этих проявлений, независимо от выраженности, требует временной приостановки приема всех препаратов [8; 28].

В литературных источниках описаны редкие НПР на ПТП второго ряда. Так, на введение аминогликозидов могут развиваться гемолитическая и апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения и люпоидные реакции. При приеме Pto и Eto больные отмечают металлический привкус во рту, гинекомастию и алопецию. Есть сведения о разрыве ахиллова сухожилия при длительном лечении фторхинолонами. Pto, PAS могут привести к изменениям в

гемограмме в виде анемии, тромбоцитопении, изменению количества лейкоцитов (увеличение или уменьшение), моноцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево [85].

В целом в анализируемых источниках результаты исследований показывают, что НПР на химиотерапию МЛУ ТБ в основном бывают легкими (от 50 до 65 %), реже среднетяжелые (от 19 до 25 %) и тяжелые (16–20 %). В некоторых случаях (от 2 до 12 %) лечение прекращают из-за тяжелых неустраняемых нежелательных явлений на ПТП. К неустраняемым НПР, требующим отмены ПТП, относятся: поражение органов слуха и вестибулярного аппарата (аминогликозиды и Cm); поражение органов зрения (E); острые тяжелые анафилактикоидные реакции (аминогликозиды, Cm, фторхинолоны); агруналоцитарные и тромбоцитопенические сдвиги (Pto); острые нарушения функции печени (Pto); острые поражения почек (аминогликозиды, Cm); острые психические расстройства (Cs/Trd, фторхинолоны), тяжелые аритмии с увеличением интервала QT (Bq) [50; 54; 60; 65; 69; 76; 77; 78; 80; 114; 115; 116; 147; 153].

Безопасность нового ПТП Bq хорошо освещена в результатах клинических исследований и систематических обзорах [87; 93; 148]. В первом исследовании в группе больных, где в схемах лечения применялся Bq, НПР регистрировались в следующей последовательности: тошнота (35,3 %), артралгии (29,4 %), головная боль (23,5 %), гиперурикемия (22,5 %) и рвота (20,6 %). При этом частота возникновения данных НПР в группе плацебо была ниже за исключением рвоты (20,0 %): головная боль – в 11,4 % случаев, тошнота и артралгии в 25,7 % и 29,4 % случаев соответственно. Тяжелые НПР встречались с приблизительно одинаковой частотой: у 28 из 102 больных (27,5 %) в группе с Bq и у 24 из 105 больных (22,9 %) в группе плацебо. Кроме того, были получены данные о значимом преобладании у больных, где был использован Bq, случаев гепатотоксии и удлинения интервала QT на электрокардиограмме. Гепатотоксические побочные реакции регистрировались у 8,9 % больных в группе, где использовался Bq по сравнению с 1,2 % больных в группе с плацебо, преимущественно в виде

повышения уровня трансаминаз. Удлинение интервала QT регистрировалось с первой недели применения ПТП, причем в обеих группах, но у пациентов с Вq, изменения были более выраженными: доля пациентов с длительностью QT более 450 мсек. составила 26,6 % (в группе плацебо – 8,6 %), с удлинением QT более 60 мсек. от верхней границы нормы – 9,1 % (в группе плацебо 2,5 %).

В недавнем систематическом обзоре были опубликованы данные 1 293 пациентов, в схемы лечения которых был включен PAS Вq [91]. Авторы этого исследования констатируют, что удлинение интервала QT более 450 мсек регистрируется в 10,6 % случаев, более 500 мсек в 3,2 %. Прием Вq был прекращен из-за развития НПР в 3,4 % случаев, причем, сугубо из-за кардиотоксичности в 0,9 % случаев.

Научных работ по исследованию безопасности схем лечения больных с включением Вq в нашей стране еще мало [35; 36; 63]. В целом на химиотерапию с включением Вq НПР возникают в 70–80 % случаев. Как отмечают Н. М. Коновалова и соавт. (2017), наиболее частыми были нейротоксические НПР (52 %), отсутствие аппетита, тошнота при нормальных показателях биохимического анализа крови были зарегистрированы у половины больных (47 %), в 28 % случаев при фиброгастродуоденоскопии был диагностирован острый гастрит, в 47 % случаев отмечались артралгии, у 10 (47 %) пациентов отмечались гиперкалиемия и гипокальциемия без клинических проявлений, но при этом в четверти случаев (23 %) данные нарушения сопровождались судорогами икроножных мышц, выраженной мышечной слабостью по типу паралича конечностей (на 18–22-й неделях применения). Авторы данной публикации указывают на то, что, учитывая в схемах терапии других лекарственных средств, четко идентифицировать препарат-виновник не представляется возможным, развитие НПР в составе многокомпонентной схемы с включением Вq прогнозируемые, не отличаются от описанных ранее, иных НПР, четко взаимосвязанных с приемом Вq, нет, за исключением нарушения менструального цикла. Половина пациенток (54 %) отмечали нарушения цикличности и болезненные меноррагии. Патологических изменений на ЭКГ,

потребовавших коррекции лечения не было выявлено. Отсутствие выраженной кардиотоксичности при применении Вq отмечено и другими исследователями, даже при совместном противовирусном лечении у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ [3; 36; 37; 63; 68]. Прерывали противотуберкулезное лечение, где был использован Вq единицы: три пациента (5,6 %) в исследовании Борисова С. Е. и соавт. (2015), пять (10,0 %) по данным Т. И. Морозовой и соавт. (2016) и один (4,8 %) по данным Н. М. Коноваловой и соавт. (2017).

Резюме

Таким образом, главным методом лечения больных туберкулезом является этиотропная химиотерапия, которая заключается в применении лекарственных средств, подавляющих размножение МБТ или их уничтожение. Современная химиотерапия больных МЛУ ТБ характеризуется применением, прежде всего, ПТП резервного ряда в течение 18–24 месяцев. На основании данных ВОЗ, только в 54 % случаев происходит эффективное завершение терапии. Рост МЛУ ТБ в мире и низкая эффективность лечения привели к созданию режимов химиотерапии с включением новых лекарственных средств. Во всем мире ведутся пострегистрационные исследования по накоплению доказательности эффективности и безопасности Вq. В литературе (чаще зарубежной) имеются данные о частоте и характере побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ с применением Вq. Однако отсутствуют сравнительные данные анализа спектра и тяжести течения НПР, возникающих при химиотерапии больных ТБ легких с МЛУ возбудителя с включением в схемы лечения бедаквилина, по сравнению десятилетиями, применяемыми ПТП второго ряда, нет информации по влиянию развившихся НПР на эффективность химиотерапии у пациентов МЛУ ТБ, что послужило основанием для проведения данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Исследование содержит данные о 523 пациентах с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания, которые получали лечение по 4-му режиму химиотерапии с января 2011 г. по июнь 2018 г. в соответствии с действующими рекомендациями по лечению больных МЛУ ТБ.

Формирование выборки пациентов в исследовании проведено на основе критериев включения и исключения. Критериями включения были возраст старше 18 лет, туберкулез органов дыхания, подтвержденный культуральным исследованием (посев на плотные и жидкие питательные среды) с устойчивостью МБТ минимум к изониазиду и рифампицину. Критерий исключения: наличие ВИЧ-инфекции у больных.

Для решения поставленных задач были набраны две группы пациентов. В первую группу вошли пациенты, химиотерапия которых проводилась без включения бедаквилина ($n = 500$). Группа была набрана ретроспективно. Больные первой группы были разделены на две подгруппы: 1а – лечение осложнялось хотя бы одной НПР при химиотерапии МЛУ ТБ ($n = 437$), и 1б – больные, у которых наблюдалась хорошая переносимость ПТП, без возникновения НПР ($n = 63$). Для набора пациентов во вторую группу использовали проспективный метод. Вторую группу составили больные МЛУ ТБ, в лечении которых применялся бедаквилин ($n = 23$). Химиотерапия больных первой группы осуществлялась согласно действующим на период лечения больных нормативным документам [43; 44; 56] (таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Частота использования лекарственных средств в режимах химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения (n = 500)

Противотуберкулезный препарат	Z	E	Km	Cm	Am	Lfx/Mfx	Pto/Eto	Cs	PAS
Частота использования, n (%)	427 (85,4)	152 (30,4)	255 (51,0)	214 (42,8)	2 (0,4)	490 (98,0)	445 (89,0)	423 (84,6)	360 (72,0)

Таблица 3 – Основные схемы лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Схема ПТП	I группа наблюдения (n = 500)			
	1a подгруппа, (n = 437)		1б подгруппа, (n = 63)	
	n	%	n	%
Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z PAS	190	43,48	23	36,51
Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E	43	9,84	2	3,17
Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E	28	6,41	10	15,87
Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto PAS	29	6,64	1	1,59
Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS	6	1,37	0	0
Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E PAS	4	0,92	1	1,59
Другие	137	31,35	26	41,27

Выбор ПТП основывался на результатах лабораторных исследований – тестах лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к лекарственным средствам (посев). Различное сочетание ЛУ МБТ к ПТП у больных МЛУ ТБ привело к разнообразию схем назначаемого лечения. Анализируя схемы назначенного лечения было определено, что инъекционные ПТП и фторхинолоны (Fq) применялись в большинстве случаев (см. таблицу 2). Если в схемах лечения объединить инъекционные ПТП и фторхинолоны (Fq), то преобладающим был следующий набор ПТП: Cm/Km Lfx/Mfx Cs Pto Z PAS (в 43,48 и 36,51 % в первой и второй подгруппах соответственно) (см. таблицу 3).

Включение больных в режим химиотерапии МЛУ ТБ, в том числе и

назначение Вq, а также ее организация и продолжительность, выбор схемы химиотерапии, перевод с интенсивной фазы лечения на продолжающую, назначение мероприятий по купированию НПР и прочее, происходило коллегиально на врачебной комиссии Томского фтизиопульмонологического медицинского центра. Параллельно в схему лечения больных МЛУ ТБ включались витамины группы В (В₁ и В₆), симптоматическое лечение и корригирующая терапия сопутствующих заболеваний. Ежедневный прием ПТП проходил под непосредственным контролем медицинского персонала.

Бедаквилин применялся в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и инструкцией по применению данного препарата по следующей схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течение первых 2-х недель применения, затем по 200 мг 3 раза в неделю на протяжении не менее 24 недель применения. В связи с распространенностью процесса с выраженными деструктивными изменениями в легких 21-му пациенту было применено пролонгированное введение бедаквилина (12 мес). При лечении пациентов второй подгруппы совместно с бедаквилином во всех случаях применялся Cs. Инъекционные ПТП применялись в 52,17 % случаев (у 12 больных из 23-х). У 11 (47,82 %) пациентов применялись фторхинолоны (Lfx или Mfx). Кроме того у данных больных в большинстве случаев (у 22 (95,7 %) в лечении применялся Z, у 19 пациентов (82,6 %) применялся PAS, у 9 пациентов (39,1 %) – Pto, у 4 пациентов (17,4 %) – этамбутол.

Была создана обезличенная исследовательская база данных пациентов, куда вносились сведения анамнеза, результаты клинических и параклинических исследований, ПТП, вводимые в режим лечения больного, и информация о НПР с включением данных о характере реакции, клинико-лабораторных проявлениях, степени выраженности, а также времени появления и сроках купирования НПР. Для исключения ошибок, возникающих в процессе сбора данных (записи в исследовательскую форму) и в процессе их внесения, был осуществлен независимый двойной ввод в базу данных, программное сравнение двух вводов с

исправлением выявленных несовпадений и ошибок. Использовалась вся медицинская документация, сопровождающая пациента. Анализировались истории болезни, медицинские карты, куда вносились данные клинических симптомов/признаков НПР, возникающих у больных при химиотерапии МЛУ ТБ, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований. Общая часть базы включала в себя возраст, вес, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), место жительства, социальный статус, тип пациента, наличие туберкулезного контакта. Кроме того, в анализ включены клинические формы заболевания, распространённость процесса на основании данных рентгенологических методов исследования, наличие сопутствующей патологии.

Характеризуя первую группу наблюдения, было установлено, что в обеих подгруппах больных преобладали мужчины – 300 (68,65 %) и 52 (82,54 %) соответственно ($p = 0,024$) (таблица 4). Средний возраст пациентов не различался: ($38,22 \pm 11,82$) лет и ($40,59 \pm 13,22$) лет соответственно. В основном это были жители г. Томска 255 (58,35 %) и 32 (50,79 %), остальные проживали в районах области (177 (40,50 %) и 31 (49,21 %) соответственно), без определенного места жительства было 5 человек. При анализе социального статуса больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения установлено, что безработных в группе с наличием НПР было 242 человека (55,38 %), в группе без НПР – 29 (46,03 %), доля работающих составила в исследовании 16,48 и 12,70 % соответственно, инвалидов 21,28 и 33,33 % соответственно. Пенсионеров в 1а подгруппе было 14 (3,21 %), 1б – 4 (6,35 %), студентов – 12 (2,75 %) и 1 (1,59 %).

Таблица 4 – Характеристика больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Параметры		I группа наблюдения (n = 500)				p*
		1а подгруппа, n = 437		1б подгруппа, n = 63		
		M ± σ				
Возраст, лет	18–40	38,22 ± 11,82	253	40,59 ± 13,22	35	0,254
	41–55		150		21	
	56 и более		34		7	
Рост, см		171,58 ± 8,75		170,85 ± 8,53		0,250
Вес, кг		60,44 ± 10,62		60,96 ± 10,57		0,919
Индекс массы тела, кг/м ²	16 и менее	23 (5,26)		3 (4,76)		0,414
	16,1–18,5	93 (21,28)		10 (15,87)		
	18,6–24,99	292 (66,82)		43 (68,25)		
	25,0 и более	29 (6,64)		7 (11,11)		
Пол	мужчины	300 (68,65)		52 (82,54)		0,024
	женщины	137 (31,35)		11 (17,46)		
Место жительства (n, %)	город	255 (58,35)		32 (50,79)		0,296
	область	177 (40,50)		31 (49,21)		
	БОМЖ	5 (1,14)		0 (0)		
Социальный статус (n, %)	безработный	242 (55,38)		29 (46,03)		0,381
	инвалид	93 (21,28)		21 (33,33)		
	работает	72 (16,48)		8 (12,70)		
	пенсионер	14 (3,21)		4 (6,35)		
	студент	12 (2,75)		1 (1,59)		
	мигрант	4 (0,92)		0 (0)		
Туберкулезный процесс в легких (n, %)	впервые выявленный	243 (55,61)		22 (34,92)		< 0,001
	рецидив	134 (30,66)		23 (36,51)		
	хроническое течение	60 (13,73)		18 (28,57)		

Продолжение таблицы 4

Параметры		I группа наблюдения (n = 500)		p*
		1a подгруппа, n = 437	1б подгруппа, n = 63	
		M ± σ		
Туберкулезный контакт (n, %)	да	218 (49,89)	28 (44,44)	0,420
	нет	219 (50,11)	35 (55,56)	
Примечание:*расчет уровня значимости между подгруппами – U-критерий Манна – Уитни, M – среднее значение, σ – стандартное отклонение, БОМЖ – без определенного места жительства.				

Таким образом, доля неработающих суммарно составила 83,52 и 87,3 % соответственно. Из данных анамнеза было установлено, что в половине случаев (49,89 % и 44,44 % соответственно) пациенты имели в прошлом контакт с больными туберкулезом (таблица 4). В целом различий между больными подгрупп 1а и 1б по возрасту, росту и весу не обнаружено. Уровень значимости различий оказался равен $p = 0,254$ для возраста, $0,250$ для роста и $0,919$ для веса. В первой подгруппе преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких 243 (55,61 %) против 22 (34,92 %) в подгруппе 1б ($p < 0,001$), в подгруппе 1а – с хроническим течением специфического процесса – 18 (28,57) против 60 (13,73), доля больных с рецидивом заболевания была одинаковой (30,66 % и 36,51 % соответственно). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ = масса тела (кг)/рост (m^2)) у больных в обеих подгруппах был в пределах нормальных значений. В 1а подгруппе доля пациентов с нормальной массой тела (ИМТ = 18,6–24,99) составила 66,82 %, в подгруппе 1б – 68,25 %. Каждый пятый (21,28 %) больной в подгруппе больных с НПР был с небольшим дефицитом массы тела (ИМТ = 16,1–18,49), в группе без побочных реакций – 15,87 %. Критичные значения ИМТ в сторону выраженного дефицита веса в обеих подгруппах были в диапазоне от 4,76 % до 11,1 %, и не имели значимых различий.

Распределение клинических форм туберкулеза легких в подгруппах больных первой группы наблюдения представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические формы туберкулеза у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Клиническая форма туберкулеза	I группа наблюдения (n = 500)				p*
	Ia группа, (n = 437)		Iб группа, (n = 63)		
	n	%	n	%	
Инфильтративная	209	47,83	23	36,51	0,092
Диссеминированная	102	23,34	13	20,63	0,633
Фиброзно-кавернозная	69	15,79	13	20,63	0,332
Очаговая	22	5,03	4	6,35	0,660
Туберкулёма	18	4,12	4	6,35	0,420
Казеозная пневмония	6	1,37	4	6,35	0,031**
Кавернозная	3	0,69	1	1,59	0,453
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	4	0,92	0	0	0,446
Генерализованная	4	0,92	1	1,59	0,616
Наличие фазы распада	384 («да» 53 («нет»)	87,87	55 («да» 8 («нет»)	87,30	0,898
Примечание:* уровень значимости рассчитан по критерию χ^2 Пирсона, ** – с учетом поправки Йетса.					

Клинические формы туберкулеза легких в подгруппах наблюдения были одинаковы, за исключением казеозной пневмонии. Доля больных с казеозной пневмонией была выше в 1б подгруппе ($p = 0,031$). В целом в обеих подгруппах (1а и 1б) превалировала инфильтративная форма туберкулеза легких. Диссеминированный туберкулез наблюдался у каждого пятого, доли больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом составили 15,79 % (1а) и 20,63 % (1б). Очаговый туберкулез, туберкулемы в двух подгруппах диагностировались на уровне 5–6 %, у 4-х человек 1а подгруппы был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, у единиц кавернозный и генерализованный туберкулез. Деструкция легочной ткани, выявляемая рентгенологически, одинаково часто встречалась в обеих подгруппах (в 87,87 % и 87,3 %, $p = 0,898$).

Значимых различий между подгруппами по наличию различных сопутствующих заболеваний не обнаружено (таблица 6), но обращает на себя внимание, что у пациентов подгруппы 1а чаще встречались вирусный гепатит С и заболевания гепатобилиарной системы (холецистит с желчнокаменной болезнью).

Таблица 6 – Сопутствующая патология у больных МЛУ ТБ первой группы

Сопутствующая патология	I группа наблюдения (n = 500)				p*
	подгруппа 1а, (n = 437)		подгруппа 1б, (n = 63)		
	чел	%	чел	%	
	291	66,59	36	57,14	
Тугоухость	27	6,18	3	4,76	0,659
Гипертоническая болезнь	17	3,89	3	4,76	0,743
Сахарный диабет (2-го типа)	28	6,41	3	4,76	0,857
Вирусный гепатит В	22	6,36	4	6,35	0,714
Вирусный гепатит С	77	22,25	7	13,21	0,133
Опиоидная зависимость	41	9,38	5	7,94	0,712
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит	39	8,92	4	6,35	0,517
Холецистит, желчнокаменная болезнь	55	12,59	4	6,35	0,152
Синдром алкогольной зависимости	115	26,32	13	20,63	0,335

Результаты общего и биохимического анализов крови представлены в таблицах 7 и 8. Различий в показателях общего и биохимического анализов крови у пациентов в подгруппах первой группы до проведения химиотерапии МЛУ ТБ не наблюдалось.

Таблица 7 – Показатели общего анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Показатели и единицы измерения	Группа наблюдения (n = 500)		P
	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
	подгруппа 1а, (n = 437)	подгруппа 1б, (n = 63)	
Гемоглобин, г/л	135 (125; 145)	138 (130; 144)	0,37
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,2 (3,8; 4,6)	4,3 (4,0; 4,6)	0,18
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	7,9 (6,0; 9,4)	8,0 (6,3; 9,2)	0,80
Нейтрофилы п/я, %	5 (2; 9)	5 (2; 8)	0,89
Нейтрофилы с/я, %	53 (47; 61)	53 (47; 60)	0,68
Эозинофилы, %	3 (1; 5)	3 (1; 7)	0,72
Лимфоциты, %	25 (16; 34)	26 (16; 36)	0,45
Моноциты, %	11 (7; 15)	10 (7; 15)	0,46
СОЭ, мм/ч	15 (5; 28)	16 (6; 30)	0,51
Примечание: Здесь и в последующих таблицах Me – медиана, Q ₁ ; Q ₃ – квартили.			

В целом изменения в ОАК коснулись количества лейкоцитов, моноцитов и СОЭ, показатели были незначительно выше общепринятой нормы или на верхней границе нормы. Умеренные изменения в гемограмме объяснимы тем, что пациенты до получения результатов ТЛЧ – определения лекарственной чувствительности МБТ к ПТП на питательных средах и включения в химиотерапию МЛУ ТБ находились на эмпирическом I режиме лечения ПТП первого ряда.

Таблица 8 – Показатели биохимического анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в подгруппах

Показатели и единицы измерения	Группа наблюдения(n = 500) Me (Q ₁ ; Q ₃)		P
	подгруппа 1а, (n = 437)	подгруппа 1б, (n = 63)	
Общий белок, г/л	70 (63; 74)	70 (63; 74)	0,76
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,6; 5,5)	4,8 (4,3; 5,4)	0,11
Мочевина, ммоль/л	4,4 (3,3; 5,4)	4,2 (3,4; 5,3)	0,96
Билирубин, мкмоль/л	7,0 (6,5; 8,5)	7,2 (6,7; 9,9)	0,35
Билирубин прямой, мкмоль/л	0 (0; 2,8)	0 (0; 3,9)	0,91
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,3 (6,8; 13,6)	10,8 (9,1; 16,6)	0,89
АСТ, Ме/л	33 (18; 56)	0,28 (14; 56)	0,41
АЛТ, Ме/л	30 (15; 64)	0,28 (11; 62)	0,37
Тимоловая проба, ед	2,6 (1,3; 4,0)	2,4 (1,5; 4,8)	0,70
Креатинин, мкмоль/л	82 (72; 94)	86 (73; 103)	0,25
Мочевая кислота, мкмоль/л	357,0 (297; 445)	341,2 (316; 423)	0,89
ТТГ, мкМЕ/мл	1,5 (0,9; 2,3)	1,7 (0,9; 2,3)	0,61
Калий, ммоль/л	4,5 (4,1; 5,0)	4,4 (4,0; 5,0)	0,67
Примечание: Здесь и в последующих таблицах АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, ТТГ – тиреотропный гормон.			

С целью изучения безопасности Vq при включении его в схемы противотуберкулезной химиотерапии больных с МЛУ возбудителя была проспективно сформирована группа на основе критериев включения и исключения. Критериями исключения, помимо наличия ВИЧ-инфекции, явились: наличие клинических противопоказаний к назначению Vq, невозможность формирования комбинации как минимум из пяти, включая Vq, ПТП, беременность.

Для того чтобы сравнительно определить НПР, возникающие при приеме Vq, аналогично, как и в первой группе, создавалась база данных пациентов, включающих стандартное клиническое, микробиологическое и

рентгенологическое обследование, охватывающее сбор анамнеза, общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, исследование крови на антитела к ВИЧ. У всех больных на момент назначения Вq диагноз туберкулеза был подтвержден микробиологическими методами.

Сравнительная характеристика больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения представлена в таблице 9.

Мужчин во второй группе было 15 (65,2 %), женщин 8 (34,8 %), средний возраст составил $(37,39 \pm 10,91)$ лет. Обращает на себя внимание преобладание лиц молодого и среднего возраста 18–40 лет (65,21 %), а также наличие контакта почти у каждого второго. Лишь у 8 (34,78 %) пациентов второй группы наблюдения туберкулез был установлен впервые, у остальных это были случаи рецидива или хроническое течение. При этом по указанным данным группы были идентичны. Различия были обнаружены в социальном статусе пациентов. В группе с применением бедаквилина в 21,74 % случаев пациенты были безработными, в отличие от больных первой группы (54,2 %), и на момент включения в исследования в 69,57 % случаев находились на инвалидности по туберкулезу ($p < 0,001$).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения

Параметры		Группы наблюдения (n = 523)				P
		1 группа, n = 500		2 группа, n = 23		
		M ± σ				
Возраст, лет	18–40	38,52 ± 12,03	288	37,39 ± 10,91	15	0,721
	41–55		171		6	
	56 и более		41		2	
Рост, см		171,16 ± 11,6		173,65 ± 8,09		0,157
Вес, кг		60,51 ± 10,61		57,98 ± 9,37		0,264
Индекс массы тела, кг/м ²	16 и менее	26 (5,2)		3 (13,04)		0,218
	16,1–18,5	103 (20,6)		7 (30,43)		
	18,6–24,99	335 (67,0)		12 (52,17)		
	25,0 и более	36 (7,2)		1 (4,34)		
Пол	мужчины (n, %)	352 (70,4)		15 (65,22)		0,595
	женщины (n, %)	148 (29,6)		8 (34,78)		
Место жительства (n, %)	город	287 (57,4)		14 (60,87)		0,857
	область	208 (41,6)		9 (39,13)		
	БОМЖ	5 (1,0)		0 (0)		
Социальный статус (n, %)	безработный	271 (54,2)		5 (21,74)		< 0,001*
	инвалид	114 (22,8)		16 (69,57)		
	работает	80 (16,0)		0 (0)		
	пенсионер	18 (3,6)		1 (4,35)		
	студент	13 (2,6)		1 (4,35)		
	мигранты	4 (0,8)		0 (0)		
Туберкулезный процесс в легких (n, %)	впервые выявленный	265 (53,0)		8 (34,78)		0,108
	рецидив	157 (31,40)		8 (34,78)		
	хроническое течение	78 (15,6)		7 (30,43)		

Продолжение таблицы 9

Параметры		Группы наблюдения (n = 523)		Р
		1 группа, n = 500	2 группа, n = 23	
		M ± σ		
Туберкулезный контакт (n, %)	да	246 (49,2)	11 (47,83)	0,897
	нет	254 (50,8)	12 (52,17)	
Примечание:* уровень значимости рассчитан по критерию χ2 Пирсона с поправкой Йетса.				

Клинические формы туберкулёза у больных в двух группах наблюдения представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Клинические формы туберкулеза у больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения

Клиническая форма туберкулеза	Группы наблюдения (n = 523)				Р
	1 группа, n = 500		2 группа, n = 23		
	n	%	n	%	
Инфильтративная	232	46,4	7	30,43	0,007*
Диссеминированная	115	23,0	3	13,04	
Фиброзно-кавернозная	82	16,4	12	52,17	
Очаговая	26	5,2	0	0	
Туберкулёма	22	4,4	0	0	
Казеозная пневмония	10	2,0	1	4,35	
Кавернозная	4	0,8	0	0	
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	4	0,8	0	0	
Генерализованная	5	1,0	0	0	
Наличие фазы распада	439	87,8	22	95,65	0,255
Примечание:* уровень значимости рассчитан по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.					

У больных второй группы, в лечении которых был применен бедаквилин, в

половине случаев был диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез (52,17 %), тогда как в первой группе лишь в 16,40 % случаев ($p = 0,007$).

Поскольку на переносимость и эффективность ПТП может оказывать влияние сопутствующая патология, в исследовании сравнительно оценивали структуру коморбидности. Результаты представлены в таблице 11. Различия коснулись преобладания в данной группе больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – 17,4 %) и тугоухости (21,7 %), $p = 0,013$ и $p = 0,012$ соответственно. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с вирусным гепатитом С, заболеваний ЖКТ, синдромами алкогольной и опиоидной зависимостей, которые наблюдались у каждого пятого пациента.

Таблица 11 – Сопутствующая патология у больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения

Сопутствующая патология	Группы наблюдения (n = 523)				p
	группа 1, (n = 500)		группа 2, (n = 23)		
	чел	%	чел	%	
	327	65,4	16	69,6	
Тугоухость	30	6,0	5	21,7	0,012*
Гипертоническая болезнь	20	4,0	4	17,4	0,013*
Сахарный диабет (2-го типа)	31	6,2	3	13,0	0,193
Вирусный гепатит В	26	5,2	1	4,3	0,857
Вирусный гепатит С	84	16,8	7	30,4	0,092
Опиоидная зависимость	46	9,2	5	21,7	0,105*
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит	43	8,6	5	21,7	0,078*
Синдром алкогольной зависимости	128	25,6	5	21,7	0,678
Примечание:* уровень значимости рассчитан по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.					

При анализе изменений в лабораторных показателях ОАК до применения

ПТП было выяснено, что в целом показатели были идентичны у больных обеих групп. Различия были обнаружены лишь в уровне моноцитов (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели общего анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения (n = 523)

Показатели и единицы измерения	Группы наблюдения (n = 523) Me (Q ₁ ; Q ₃)		P
	группа 1, (n = 500)	группа 2, (n = 23)	
Гемоглобин, г/л	135,5 (126; 145)	130 (110; 148)	0,247
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,2 (3,8; 4,6)	4,14 (3,83; 4,92)	0,932
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,9 (6,0; 9,3)	8,3 (6,0; 10,9)	0,786
Лимфоциты, %	25 (16; 34)	25,1 (20,3; 30,5)	0,939
Моноциты, %	11 (7; 15)	3,9 (3,7; 5,4)	< 0,001
СОЭ, мм/ч	15 (6; 28)	14 (12; 28)	0,375

Показатели биохимических исследований больных в 1 и 2 группах представлены в таблице 13.

Сравнительный анализ данных биохимического анализа крови до лечения выявил различия у больных второй группы наблюдения в показателях уровней глюкозы, билирубина, креатинина и ТТГ ($p = 0,049$, $p = 0,004$, $p = 0,035$, $p = 0,036$ соответственно) и активности печеночных ферментов (по АСТ $p = 0,037$, АЛТ $p < 0,001$). При этом данные показатели не выходили за пределы общепринятых референсных значений.

Таблица 13 – Показатели биохимического исследования крови до лечения больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения (n = 523)

Показатели и единицы измерения	Группы наблюдения (n = 523) Me (Q ₁ ; Q ₃)		P
	группа 1, (n = 500)	группа 2, (n = 23)	
Общий белок, г/л	70,0 (63,3; 74,0)	71,8 (66,7; 74,8)	0,067
Глюкоза, ммоль/л	5 (4,5; 5,5)	5,3 (4,9; 5,9)	0,049
Мочевина, ммоль/л	4,3 (3,4; 5,3)	4,6 (3,9; 5,8)	0,151
Билирубин, мкмоль/л	7,0 (6,5; 8,6)	10,6 (6,9; 13,5)	0,004
Билирубин прямой, мкмоль/л	0 (0; 2,8)	1,8 (0,8; 2,7)	0,076
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,1 (8,5; 14,1)	8,3 (5,6; 11,2)	0,052
АСТ, Ме/л	31,3 (17,7; 55,0)	20,8 (17,7; 30,1)	0,037
АЛТ, Ме/л	28,0 (14; 60)	8,6 (6,6; 11,7)	< 0,001
Креатинин, мкмоль/л	82,9 (72,0; 94,5)	90,7 (81,5; 97,0)	0,035
Мочевая кислота, мкмоль/л	357,0 (305,0; 447,1)	342,7 (272,7; 390,1)	0,383
ТТГ, мкМЕ/мл	1,5 (0,9; 2,3)	2,3 (1,3; 3,7)	0,036
Калий, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,0)	4,6 (4,0; 4,9)	0,610

Таким образом, различия были выявлены с преобладанием в группе с применением бедаквилина пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, и исходно имеющих нарушение слуха и артериальную гипертензию.

2.2 Методы исследования

Всем больным применялись общеклинические методы обследования, включающие в себя сбор жалоб пациента на момент поступления в стационар, анализ анамнеза болезни и жизни больного, а также проведение физических методов исследования. В анамнезе болезни уделялось внимание особенностям течения заболевания до поступления в стационар. В анамнезе жизни особое внимание обращали на перенесенные и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы,

органа зрения, а также собирали аллергологический анамнез. Кроме того, в спектр исследований входили общепринятые лабораторные тесты, применяемые во фтизиатрии: анализы исследования мокроты на наличие МБТ (люминесцентная микроскопия, посев на плотные и жидкие питательные среды с определением лекарственной устойчивости МБТ, молекулярно-генетические методы), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографическое исследование органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекциях, исследование крови на антитела к ВИЧ, HBs-антиген и антитела к вирусу гепатита С, серологическое исследование на сифилис, ЭКГ с определением скорректированного интервала QT(QTc). Дополнительно по показаниям проводили: компьютерную томографию ОГК и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Общий анализ крови включал в себя: определение общего содержания эритроцитов, гемоглобина, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитов и их отдельных морфологических форм в периферической крови.

До лечения проводили исследование функционального состояния печени, почек, а также электролитного обмена и уровня мочевой кислоты и ТТГ. Оценку функции печени осуществляли по показателям активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), содержанию общего билирубина. О наличии нарушений электролитного обмена у пациентов судили по концентрации калия в сыворотке крови. Для выявления гиперурикемии проводили определение уровня мочевой кислоты. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по уровню ТТГ. Всем пациентам перед назначением этамбутола проводили осмотр окулистом, перед назначением аминогликозидов проводилась аудиометрия и осмотр ЛОР-врачом для оценки исходного уровня звуковосприятия и затем ежемесячно для своевременного выявления токсического действия препаратов. Мониторирование функционального состояния печени, почек, биохимических показателей осуществлялось ежемесячно (по показаниям, чаще). Больные МЛУ ТБ, получавшие аминогликозиды не реже одного раза в три месяца, проходили тональную пороговую аудиометрию с определением уровня воздушной и костной

проводимости. При появлении признаков поражения ЦНС и/или периферической системы пациентов консультировал невролог. Обязательной для больных была консультация психиатра-нарколога для выявления алкогольной/наркотической зависимостей.

Кардиотоксические реакции выявляли по скринингу жалоб пациентов «на появление перебоев в работе сердца» признаков артериальной гипертензии или гипотонии, сердечной недостаточности, а также с помощью проведения ЭКГ, которая проводилась для пациентов второй группы наблюдения до применения Вq, а также через 2 недели и далее 1 раз в месяц (при необходимости чаще). При нарушениях ритма и проводимости с удлинением интервала QTc пациента консультировал кардиолог.

Оценка тяжести побочных реакций проводилась по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ [166]:

- степень 1 (легкая) характеризуется бессимптомным или транзиторным дискомфортом, не требующим медицинского вмешательства с минимальными лабораторными изменениями: превышение верхней границы нормы АЛТ и АСТ до 3-х кратного, билирубина и креатинина – до 1,5 кратного значения (при исключении патологии печени и почек нелекарственного генеза и других причин); снижение калия до 3 ммоль/л, повышение мочевой кислоты до 490 мкмоль/л (при норме 202–416 мкмоль/л), пограничное повышение концентрации ТТГ (4–10 мМЕ/л);

- степень 2 (умеренная) устанавливалась при наличии локальной симптоматики, ведущей к умеренному ограничению деятельности больного, лабораторных критериев, которые превышали верхнюю границу нормы от 3 до 5 раз по АЛТ и АСТ, содержание общего билирубина и креатинина – от 1,5 до 2 раз с наличием симптомов, снижение калия до 3 ммоль/л с наличием симптомов гипокалиемии, повышение мочевой кислоты до 590 мкмоль/л, а также увеличение уровня ТТГ от 10 мМЕ/л;

- степень 3 (тяжелая) обуславливалась клинически выраженными симптомами, ведущими к заметному ограничению в деятельности пациента,

требующими не только корригирующей терапии, но и отмены ПТП. К ним относятся выраженные диспепсические расстройства с наличием рвоты и диареи до пяти раз в сутки. Лабораторные изменения выражены: активность ферментов АЛТ, АСТ превышает верхнюю границу нормы от 5,1 до 20 раз, уровень креатинина превышает верхнюю границу нормы от 2 раз, гипокалиемия проявляется снижением калия от 3,0 до 2,0 ммоль/л, гиперурикемия повышением уровня мочевой кислоты от 590 мкмоль/л и более;

- степень 4 (опасная для жизни) – регистрировалась при крайне выраженной симптоматике и лабораторных показателях, ведущих к чрезмерному ограничению в деятельности больного, требующей значительной помощи и прекращения терапии. Из клинических симптомов к ним относятся некупируемая рвота 5 и более раз в сутки с болями в эпигастральной области, диспепсией и анорексией. Показатели активности ферментов АЛТ, АСТ превышают верхнюю границу нормы более 20 раз, содержание общего билирубина – более 10 раз, креатинина более 6 раз, снижение калия менее 2,0 ммоль/л;

- степень 5 – смерть больного.

Побочные реакции, возникающие при химиотерапии больных МЛУ ТБ, их тяжесть регистрировалась в базе данных, если, по крайней мере, один лабораторный тест не соответствовал общепринятым нормальным значениям. При НПР, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление наступило, если лечащий врач на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующий симптом и документировал его в истории болезни. При этом нейротоксические проявления в виде головокружения, головных болей, судорог, психотических расстройств и галлюцинаций, периферических полинейропатий, а также ототоксические (снижение слуха), офтальмологические, гипотиреоз (слабость, утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, нарушения сна, раздражительность) подтверждались при консультации больных соответствующими специалистами – неврологом, оториноларингологом, офтальмологом, эндокринологом.

После установления факта развития НПР, проводились корректирующие мероприятия, которые включали симптоматическое лечение, зависящее от вида НПР. При развитии НПР легкой степени тяжести ПТП не отменялись, при умеренных НПР ПТП либо отменялись с учётом их органотропности до улучшения состояния пациента и нормализации лабораторных показателей на фоне медикаментозной коррекции, либо после консультации специалиста (в случаях с увеличением уровня ТТГ) после назначения коррекции учащался мониторинг пациентов. При развитии тяжелых и жизнеугрожающих НПР происходила отмена всех ПТП, проводились усиленные мероприятия симптоматической коррекции, как правило, в отделении анестезиологии и реанимации с применением, в том числе, и плазмафереза.

Эффективность лечения оценивалась согласно приказу Минздрава России от 13.02.2004 № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза», которое включало пять исходов – «эффективный курс химиотерапии», «неэффективный курс химиотерапии», «умер», «прерывание курса химиотерапии», «выбыл».

1) «Эффективный курс химиотерапии» – лечение по схеме завершено без признаков безуспешно проведенной терапии и при наличии трех и более последовательно проведенных культуральных исследований с интервалом не менее 30 дней с отрицательным результатом после шести месяцев терапии, либо без данных о том, что три и более последовательно проведенных культуральных исследования с интервалом не менее 30 дней имели отрицательный результат после шести месяцев терапии.

2) «Неэффективный курс химиотерапии» – лечение прекращено или требуется перманентная замена как минимум двух классов противотуберкулезных препаратов вследствие следующих причин:

- а) отсутствие негативации посева к восьмому месяцу лечения МЛУ ТБ;
- б) бактериологическая реверсия на поддерживающей фазе лечения (не менее двух положительных мазков или посевов с интервалом не менее семи дней) после негативации контрольных мазков или посевов;

в) устойчивость к инъекционным препаратам второго ряда или фторхинолонам, приобретенная во время лечения;

г) клиническое решение о преждевременном прекращении лечения вследствие побочных эффектов терапии.

3) «Умер» – смерть вследствие туберкулеза или любых других причин во время лечения.

4) «Прерывание курса химиотерапии» – лечение прервано на два и более месяца подряд по любой причине без разрешения врача.

5) «Выбыл» – больной, выехавший из административной территории или переведенный из одного ведомства в другое, окончательный исход лечения которого неизвестен.

Собранные данные пациентов были закодированы, сведены в таблицу и статистически проанализированы с использованием пакетов программ для анализа и обработки данных MS Excel 2003 и OriginPro8.1 SR3.

Поскольку количественные данные часто не описывались нормальным законом распределения, для описательной статистики, наряду со средним значением M и стандартным отклонением σ , использовались медиана Me и квартили Q_1 и Q_3 . Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков (при повторных измерениях) (например, уровни АСТ или АЛТ в начале лечения и при возникновении НПР) использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ спектра, частоты и тяжести неблагоприятных побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью первой группы наблюдения

Частота развития НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы составила 87,4 % (у 437 человек из 500). Всего было зарегистрировано 2 504 различных симптомов и данных лабораторных показателей, указывающих на развитие той или иной побочной реакции (таблица 14).

Таблица 14 – Частота появления и доля неблагоприятных побочных реакций, возникающих при лечении больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Типы побочных реакций	Количество пациентов (n = 500)	Доля среди всех пациентов, (% [95 % ДИ])
Гастроинтестинальные	293	58,6 [54,3; 62,9]
Гепатотоксические	175	35,0 [30,9; 39,3]
Нейротоксические (ЦНС)	222	44,4 [40,1; 48,8]
Метаболические	297	59,4 [55,0; 63,6]
Аллергические	123	24,6 [21,0; 28,6]
Ототоксические	114	22,8 [19,3; 26,7]
Эндокринопатии (повышение ТТГ)	72	14,4 [11,6; 17,7]
Нефротоксичность	56	11,2 [8,7; 14,3]
Офтальмологические	21	4,2 [2,8; 6,3]
Периферические полинейропатии	14	2,8 [1,7; 4,6]
Примечание: здесь и в последующих таблицах ЦНС – центральная нервная система, ТТГ – тиреотропный гормон.		

Наиболее распространенными были гастроинтестинальные (у 293 пациентов, 58,6 %, [95 % ДИ 54,3; 62,9]) и метаболические НПР (у 297, 59,4 [55,0; 63,6]), связанные с повышением в сыворотке крови уровня мочевого кислоты (без или с

артралгиями) и снижением калия. Нейротоксические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго-третьего пациента (у 222, 44,4 %, [95 % ДИ 40,1; 48,8] и 175, 35,0 %, [95 % ДИ 30,9; 39,3]). Аллергические проявления, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (24,6 %, [95 % ДИ 21,0; 28,6]), 114 (22,8 %, [95 % ДИ 19,3; 26,7]), 72 (14,4 %, [95 % ДИ 11,6; 17,7]) и 56 (11,2 %, [95 % ДИ 11,6; 17,7]) пациентов соответственно. У 21 (4,2 %, [95 % ДИ 2,8; 6,3]) больного наблюдались НПР связанные со снижением зрения. Периферические нейропатии проявлялись у 14 (2,8 %, [95 % ДИ 1,7; 4,6]) пациентов.

В большинстве своем НПР возникали в интенсивной фазе терапии (рисунок 1).

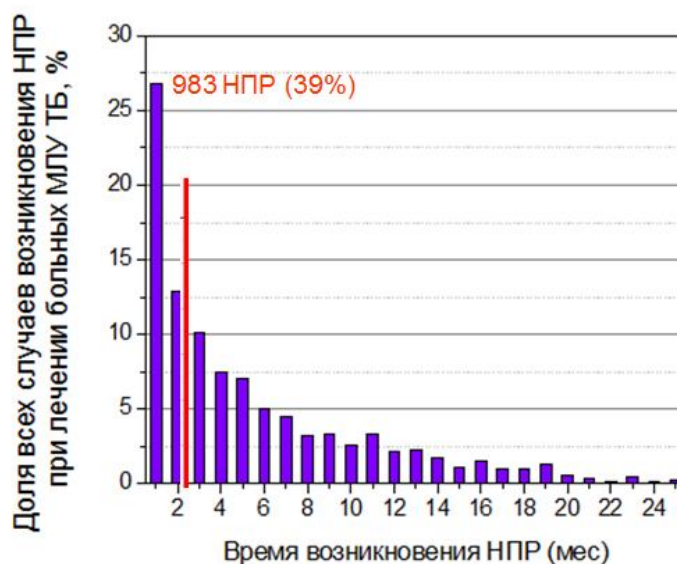


Рисунок 1 – Частота развития НПР на фоне химиотерапии больных МЛУ ТБ в зависимости от времени возникновения

В основном НПР были зафиксированы врачами в первые 6 месяцев лечения (68,61 % от всех НПР): 26,81 %, 12,88 %, 10,13 %, 7,47 %, 7,02 %, и 5,05 %, соответственно с 1-го по 6-й месяц лечения. Причем почти в 40 % случаев в первые два с половиной месяца химиотерапии МЛУ ТБ. Медиана развития всех видов НПР составила 3 (Q₁ 1; Q₃ 7,5) месяца. Общее количество НПР на одного больного, которые наблюдались у пациентов в режимах химиотерапии МЛУ ТБ,

варьировало от 1 до 17, с медианой 5,01 [95 % ДИ 4,67; 5,34]. Среднее количество неблагоприятных эффектов при химиотерапии МЛУ ТБ на одного пациента составило $5,73 \pm 3,50$.

Проведен анализ частоты развития НПР, в зависимости от часто применяемых схем лечения (таблица 15).

Таблица 15 – Доля пациентов с НПР (%) и количество НПР на одного пациента при применении основных схем химиотерапии в первой группе наблюдения

Схемы лечения	n	Доля пациентов с НПР, n (%)	$M \pm \sigma$	Min	Me (Q_1 ; Q_3)	Max
Cm/Km Cs Lfx/Mfx PtoZ PAS	213	190 (89,20)*	$6,10 \pm 3,52$	1	6 (4; 9)	15
Cm/KmCsLfx/MfxPto Z E	45	43 (95,56)*	$6,19 \pm 4,07$	1	5 (3; 9)	17
Cm/Km Lfx/MfxPto Z E	38	28 (73,68)	$4,29 \pm 2,59$	1	4 (2,5; 7)	11
Cm/Km Cs Lfx/MfxPtoPAS	30	29 (96,67)	$5,72 \pm 3,23$	1	6 (3; 8)	13
Cm/KmCsLfx/MfxPto Z E PAS	6	6 (100)	$8,83 \pm 5,34$	2	7,5 (6; 13)	17
Cm/Km Lfx/MfxPto Z E PAS	5	4 (80,00)*	$5,75 \pm 5,25$	1	4,5 (2; 9,5)	13

Примечание: n – количество пациентов; Min, Max – минимальное и максимальное количество НПР в расчете на одного пациента при применении данной схемы лечения * – схемы с 6-ю препаратами.

В таблице 15 в третьем столбце указана доля больных с НПР среди пациентов, применяющих ПТП, например, первая схема применялась у 213 пациентов, в нее входили следующие ПТП: Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z PAS. При этом у 190 (89,2 %) человек регистрировались НПР, а у 23 не наблюдались. Среди 190 пациентов МЛУ ТБ минимальное количество НПР на одного больного – 1, максимальное – 15, в среднем – 6,1 НПР. Наименьшее среднее количество НПР на одного пациента ($4,29 \pm 2,59$, медиана 4 (2,5; 7) отмечено при применении ПТП в схеме № 3, содержащей 5 ПТП (Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E). Наибольшее среднее число НПР ($8,83 \pm 5,34$) развилось у больных на схему химиотерапии № 5, там применялись в лечении больных 7 ПТП (Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E PAS Cs). На рисунке 2 наглядно проиллюстрирован анализ.

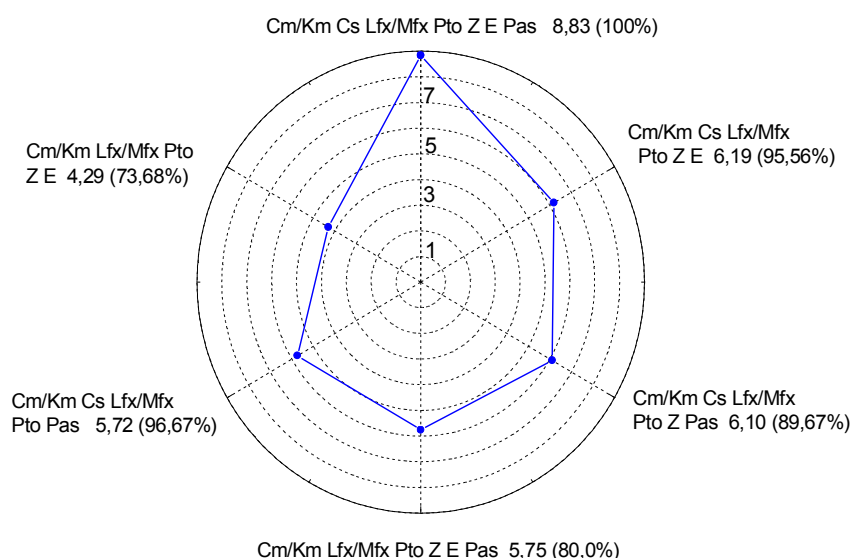


Рисунок 2 – Частота развития НПР у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения, лечившимися по основным схемам химиотерапии (в скобках указана доля пациентов с НПР при применении данной схемы)

Не обнаружено значимых различий по частоте появления НПР между тремя, выделенными звёздочками схемами химиотерапии, содержащими 6 ПТП ($\chi^2 = 1,71$, $p = 0,322$): частота появления НПР у больных при применении схемы № 1 – 89,2 % [95 % ДИ 84,3; 92,7], схемы № 2 – 95,6 % [95 % ДИ 85,2; 98,8], схемы № 6 – 80,0 % [95 % ДИ 37,6; 96,4]. Наибольшее количество побочных реакций (17) наблюдалось у 3 пациентов, при химиотерапии которых применялись Cm/Km, Cs, Lfx/Mfx, Pto, Z, E или Cm/Km, Cs, Lfx/Mfx, Pto, Z, E, Pas. На основании представленного анализа прослеживается определенная связь, что Cs или его совместное применение с PAS и ПТП первого ряда в схемах лечения больных МЛУ ТБ развивают максимально выраженные полисимптомные НПР. Тогда был проведен отдельный анализ частоты развития НПР на одного пациента (Me (Q₁; Q₃)) среди всех пациентов первой группы, при лечении которых данный ПТП применялся или не применялся (таблица 16).

Таблица – 16 Частота НПР у больных МЛУ ТБ на противотуберкулезные препараты, n = 500

ПТП	Применялся			Не применялся		
	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n, % [95 % ДИ]	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n, % [95 % ДИ]
Cm	214	4 (2; 7)	189, 88,3 [83,3; 92,0]	286	4,5 (2; 8)	248, 86,7 [82,3; 90,2]
Km	255	4 (2; 7)	219, 85,9 [81,1; 89,6]	245	4 (2; 8)	218, 89,0 [84,4; 92,3]
Cs	423	5 (2; 8)	379, 89,6 [86,3; 92,2]	77	3 (1; 5)	58, 75,3 [64,6; 83,6]
Lfx/Mfx	490	4 (2; 8)	428, 87,3 [84,1; 90,0]	10	4 (1; 7)	9, 90,0 [59,6; 98,2]
Pto	445	5 (2; 8)	392, 88,1 [84,7; 90,8]	55	3 (1; 7)	45, 81,8 [69,7; 89,8]
Z	427	4 (2; 8)	373, 87,4 [83,9; 90,2]	73	4 (2; 7)	64, 87,7 [78,2; 93,4]
E	152	4 (2; 7)	134, 88,2 [82,1; 92,4]	348	4 (2; 8)	303, 87,1 [83,1; 90,2]
PAS	360	5 (2; 8)	321, 89,2 [85,5; 92,0]	140	4 (1; 7)	116, 82,9 [75,8; 88,2]

Обнаружены значимые различия по частоте появления НПР среди пациентов, принимавших и не принимавших Cs: при приеме Cs НПР возникали почти у 90 % из 423 пациентов (89,6 % [95 % ДИ 86,3; 92,2]), а из 77 пациентов, не принимавших Cs, НПР наблюдались реже (75,3 % [95 % ДИ 64,6; 83,6]), $\chi^2 = 12,05$, $p = 0,0005$. По другим ПТП подобной связи не прослеживается.

На рисунке 3 представлено соотношение степеней тяжести для НПР со стороны различных систем организма. Числа на рисунке обозначают количество пациентов, у которых наблюдались НПР данного типа, если у пациента наблюдались несколько проявлений НПР данного типа, выбрана максимальная доля (указана в % от общего количества пациентов, у которых наблюдались НПР

данного типа).

Данные представленного рисунка определяют, что у больных в первой группе наблюдения в основном отмечались НПР 1–2-й степени тяжести со стороны различных систем организма: у 339 пациентов из 437 пациентов с НПР (77,6 %). У 98 пациентов из 437 пациентов (22,4 %) развились НПР 3-4-й степени тяжести (СТСАЕ), требующие отмены ПТП (или замены) с корригирующими медикаментозными вмешательствами, из них у четырех пациентов (0,9 %) НПР были 4-й степени тяжести. При пересчете на всех включенных в исследование пациентов (500), доля тяжелых и жизнеугрожающих НПР составила, соответственно, 19,6 и 0,8 %, а легких и умеренных 79,6 %.

У пациентов с МЛУ ТБ были проанализированы абсолютные данные частоты и спектра тяжелых НПР, развивающихся при лечении без Вq (рисунок 4).

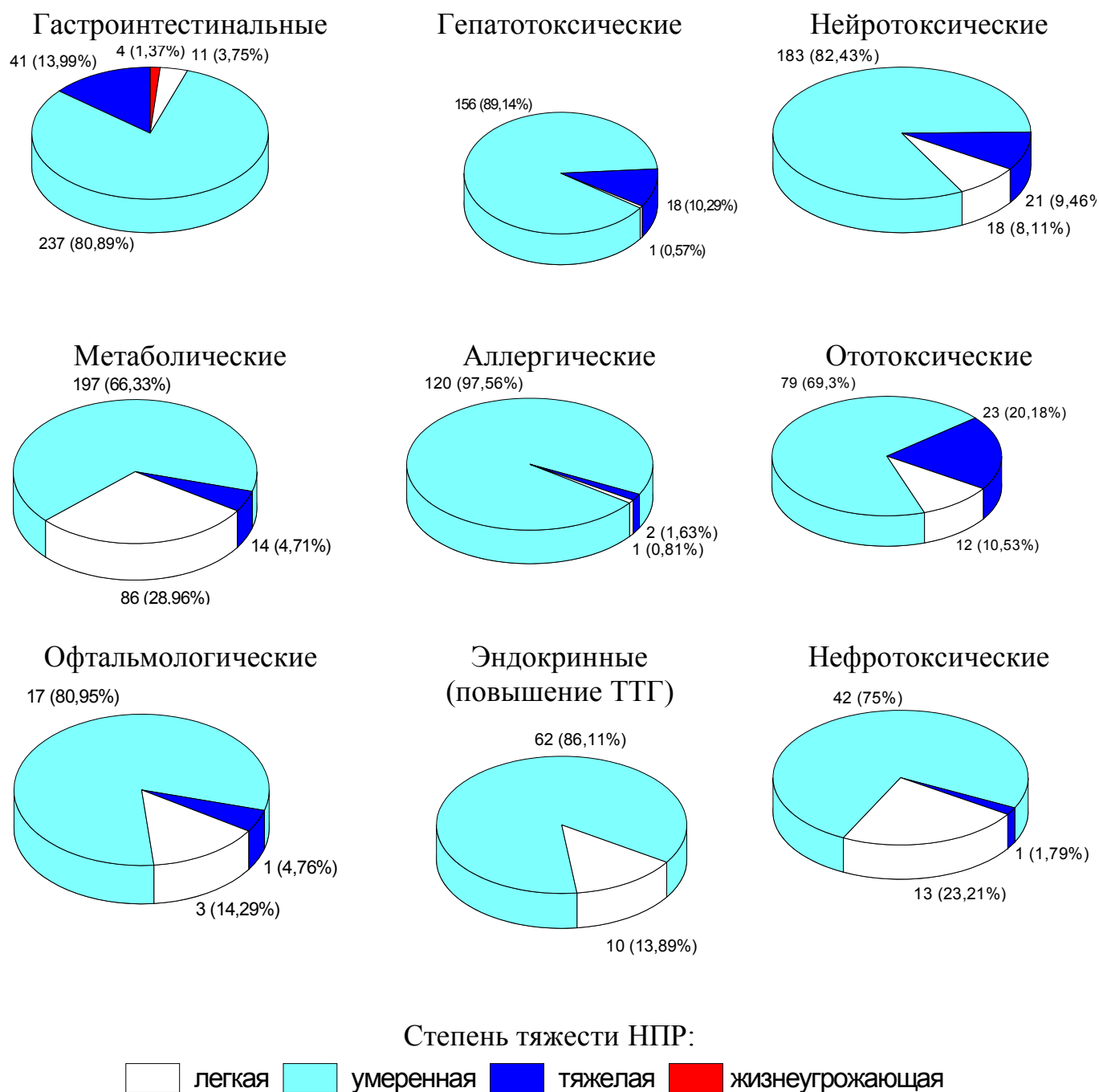


Рисунок 3 – Степень тяжести НПР у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения на фоне химиотерапии

Из представленных данных обращает на себя внимание, что наибольшее абсолютное количество тяжелых реакций выявлялось среди гастроинтестинальных, ототоксических и нейротоксических НПР.

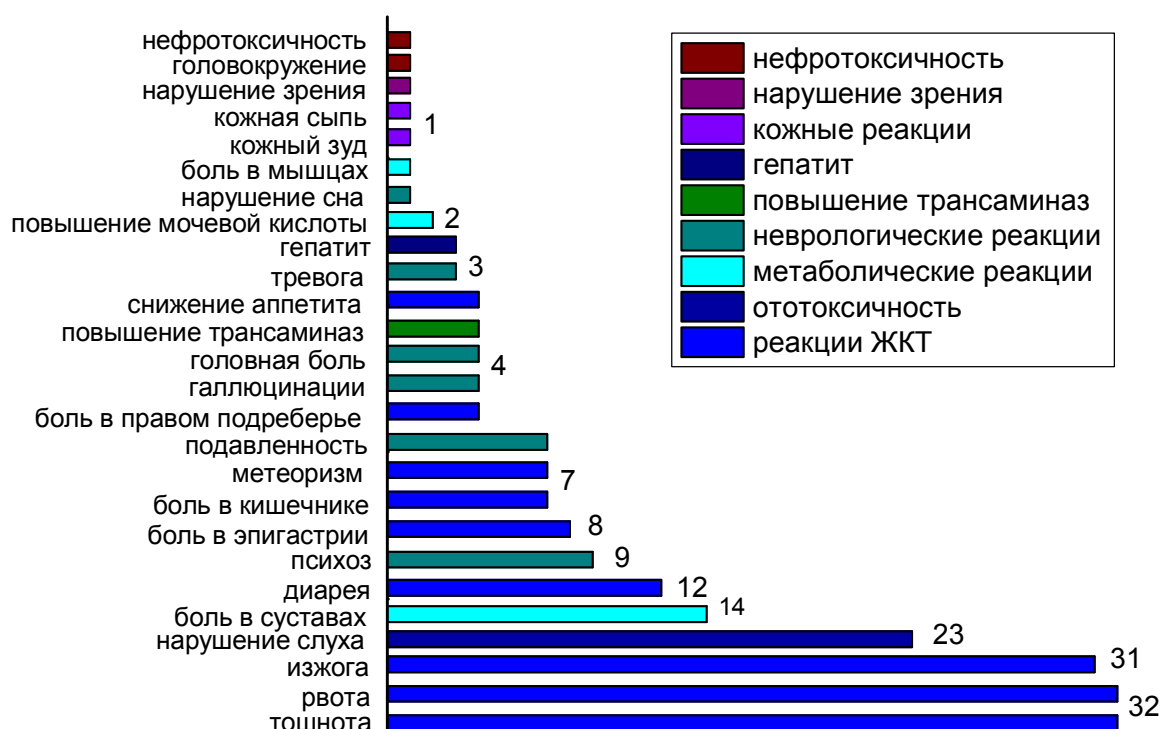


Рисунок 4 – Частота и спектр тяжелых НПР, развивающихся при лечении пациентов с МЛУ ТБ (абсолютные значения).

Для дальнейшего анализа проведено разделение больных, у которых НПР были легкие/умеренные и тяжёлые/жизнеугрожающие (таблица 17).

Результаты исследования показали, то, что в более молодом возрасте чаще встречались НПР 1-2 степени. У лиц после 40 лет ($p = 0,044$), у людей пенсионного возраста ($p < 0,001$) чаще регистрировались НПР 3-4 степени. Среди женщин доля пациентов с тяжелыми НПР была больше, чем среди мужчин: НПР 3-4 степени наблюдались у 37 женщин, т. е. более чем у четверти женщин (27,0 % [95 % ДИ 20,3; 35,0]) и у 53 мужчин, т. е. менее чем у 20 % мужчин (17,7 % [13,8; 22,4]), $p = 0,025$.

Таблица 17 – Сопоставление данных пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от степени тяжести НПР

Параметры		Группа с побочными реакциями 1–2 степени тяжести, n = 347		Группа с побочными реакциями 3–4 степени тяжести, n = 90		p
		M ± σ				
Возраст, лет	18–40	37,59 ± 11,65	205	40,63 ± 12,28	48	0,044
	41–55		119		31	
	56 и более		23		11	
Рост, см		171,24 ± 12,72		171,08 ± 8,69		0,418
Вес, кг		60,55 ± 10,67		60,02 ± 10,47		0,642
Индекс массы тела, кг/м ²	16 и менее	22 (6,34)		4 (4,44)		0,855
	16,1–18,5	71 (20,46)		20 (22,22)		
	18,6–24,99	232 (66,86)		59 (65,56)		
	25,0	22 (6,34)		7 (7,78)		
Пол:	мужчины	247 (71,18)		53 (58,89)		0,025
	женщины	100 (28,82)		37 (41,11)		
Место жительства (n, %)	город	201 (57,93)		54 (60,0)		0,223
	область	144 (41,50)		33 (36,67)		
	БОМЖ	2 (0,58)		3 (3,33)		
Социальный статус (n, %)	безработный	203 (58,50)		39 (43,33)		< 0,001
	инвалид	78 (22,48)		15 (16,67)		
	работает	46 (13,26)		26 (28,89)		
	пенсионер	10 (2,88)		4 (4,44)		
	студент	6 (1,73)		6 (6,67)		
	другое	4 (1,15)		0 (0)		
Тип пациента (n, %)	впервые выявленный	147 (42,36)		53 (58,89)		0,068
	рецидив	113 (32,56)		21 (23,33)		
	хроническое течение	51 (14,70)		9 (10,0)		

Продолжение таблицы 17

Параметры		Группа с побочными реакциями 1-2 степени тяжести, n = 347	Группа с побочными реакциями 3-4 степени тяжести, n = 90	p
		M ± σ		
Туберкулезный контакт (n, %)	да	172 (49,57)	46 (51,11)	0,794
	нет	175 (50,43)	44 (48,89)	

При аналогичном анализе сопоставления данных пациентов по наличию исходно сопутствующих заболеваний, которые могли бы определять повышенные риски развития тяжелых НПР на фоне лечения, не выявил значимые зависимости (таблица 18).

Таблица 18 – Сопоставление пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения с различными сопутствующими заболеваниями в зависимости от степени тяжести НПР

Сопутствующая патология	Группа пациентов с побочными реакциями 1-2 степени тяжести (n = 347)		Группа пациентов с побочными реакциями 3-4 степени тяжести (n = 90)		p
	n	%	n	%	
Тугоухость	20	5,76	7	7,78	0,479
Гипертоническая болезнь	10	2,88	7	7,78	0,032
Сахарный диабет (2-го типа)	21	6,05	7	7,78	0,551
Вирусный гепатит В	18	5,19	4	5,19	0,774
Вирусный гепатит С	64	18,44	13	14,44	0,375
Опиоидная зависимость	35	10,09	6	6,67	0,321
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит	30	8,65	9	10,0	0,688
Холецистит, желчнокаменная болезнь	44	12,68	11	12,22	0,907
Синдром алкогольной зависимости	91	26,22	24	26,67	0,932

В представленных данных у больных первой группы с НПР 3-4 степени тяжести у каждого четвертого наблюдался синдром алкогольной зависимости, высокая доля вирусных гепатитов С (14,4 %) и заболеваний гепатобилиарной системы (12,2 %). Аналогичные сопутствующие заболевания были у больных с НПР 1-2 степени тяжести.

В целом у 85 (17 %) человек из 500 наблюдалась только одна побочная реакция: у 41-го больного это были гастроинтестинальные реакции, у 22-х регистрировалась только гиперурикемия, у 8, 7 и 6-ти нейротоксические, ототоксические и аллергические соответственно, у одного больного развивалась нефротоксичность. Не оказалось ни одного пациента, у которого наблюдались бы только изолированные явления гипотиреоза, периферические нейропатии или поражения органа зрения. Среди 35 пациентов с 2 видами НПР почти у половины (17 пациентов) наблюдались метаболические реакции (гиперурикемия, гипокалиемия), у 4 пациентов они сопровождались гепатотоксичностью, реже (по 2 пациента) они сопровождались гастроинтестинальными, нейротоксическими, ототоксическими, аллергическими или эндокринными НПР. У 10 человек наблюдались несколько симптомов НПР одного типа: у 4 пациентов это были нейротоксические реакции (например, головная боль и нарушение сна), и по три пациента оказались с гастроинтестинальными или метаболическими реакциями. Нефротоксичность и периферическая нейропатия наблюдались лишь у пациентов с 4 или более видами НПР.

Далее анализируется каждый вид НПР, которые развивались у больных при лечении МЛУ ТБ.

Значительное число НПР наблюдалось в нашем исследовании со стороны ЖКТ (у 293 больных в 58,6 % случаев) (таблица 19).

По данным таблицы 19 ведущим был диспепсический синдром, который проявлялся в двух третьих случаев тошнотой, изжогой, рвотой и болями в эпигастрии.

В среднем у 1-го пациента в первой группе гастроинтестинальные НПР наблюдались в сочетании 3-4 симптомов.

Таблица 19 – Гастроинтестинальные НПР, возникшие при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Симптомы	Количество пациентов	Доля среди пациентов с гастроинтестинальными НПР (n = 293)	Степень тяжести	Количество пациентов	
				чел.	%
Тошнота	226	77,1	1	29	12,8
			2	165	73,0
			3	31	13,7
			4	1	0,4
Изжога	225	76,8	1	8	3,6
			2	186	82,7
			3	30	13,3
			4	1	0,4
Рвота	214	73,0	1	28	13,1
			2	154	72,0
			3	28	13,0
			4	4	1,9
Диарея	101	34,5	1	6	5,9
			2	83	82,2
			3	12	11,9
Боль в эпигастрии	82	28,0	1	2	2,4
			2	72	87,8
			3	7	8,5
			4	1	1,2
Боль в кишечнике	34	11,6	2	27	79,4
			3	7	20,6
Снижение аппетита	37	12,6	1	8	21,6
			2	26	70,3
			3	2	5,4
			4	1	2,7
Метеоризм	34	11,6	2	27	79,4
			3	7	20,6

Продолжение таблицы 19

Симптомы	Количество пациентов	Доля среди пациентов с гастроинтестинальными НПР (n = 293)	Степень тяжести	Количество пациентов	
				чел.	%
Тяжесть в эпигастрии	7	2,4	1	4	57,1
			2	3	42,9
Отрыжка	2	0,7	1	2	100
Задержка стула	1	0,3	1	1	100

У каждого третьего пациента регистрировалась диарея, сопровождающаяся метеоризмом и умеренными болями по ходу толстого кишечника. При этом у 12-ти больных на фоне химиотерапии МЛУ ТБ диарея развивалась более 5 раз в сутки, при этом острая хирургическая патология и патологическая микрофлора в кале была исключена. Жизнеугрожающие гастроинтестинальные реакции отмечены у 4 больных из 437 (0,9 %). У первых 2-х наблюдались изолированные гастроинтестинальные проявления, отсутствовали сопутствующие заболевания. В основном они характеризовались выраженной тошнотой, изжогой, рвотой более 5–6 раз в сутки с болевым синдромом с локализацией в эпигастральной области (после обследования и наблюдения острая хирургическая патология была исключена), отсутствием аппетита. Данные симптомы были диагностированы у двух мужчин 49 и 56-летнего возраста, страдающих фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Использовались схемы лечения: Km Lfx Cs Pto Z E и Km Lfx Pto Z E, соответственно.

Следующие два пациента имели факторы риска в виде наличия сопутствующих заболеваний и НПР со стороны нескольких систем организма. Один 57-летний мужчина с инфильтративным туберкулезом легких страдал язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и язвенным неспецифическим хроническим колитом (подтвержденные эндоскопическими методами). У данного пациента на прием ПТП развились 13 различных нежелательных явлений. Максимально выраженными были рвота более 5 раз в сутки, боль в эпигастрии, изжога, тошнота, полное отсутствие аппетита. Кроме

того выявлялись гепатотоксические и нефротоксические НПР с повышением трансаминаз (АЛТ до 135 Ед/л, АСТ до 112 Ед/л) и креатинина (141 мкмоль/л), а также на фоне снижения калия в периферической крови (до 2,6 ммоль/л) наблюдались мышечные подергивания и выраженные миалгии. Несмотря на медикаментозную коррекцию с временным неоднократным прекращением приема ПТП, изменением схемы лечения, терапия туберкулеза у данного пациента была прекращена. При его лечении первоначально использовались Km Cs Lfx Pto Z PAS. Лечение было остановлено из-за опасности жизни еще у одного пациента 54-х лет, с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада, страдающего желчнокаменной болезнью с наличием камня в желчном пузыре, хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения, а также мочекаменной болезнью обеих почек, осложненной вторичным пиелонефритом. У данного пациента НПР наблюдались со стороны ЖКТ (аналогичные, описанные выше), кроме того на фоне химиотерапии развились офтальмотоксические и ототоксические симптомы (2, 3 степень тяжести соответственно). При его лечении применялись Km Lfx Pto Z и PAS.

При анализе времени возникновения каждого нежелательного явления была построена единая таблица, отображающая медианы и квартили, минимальное и максимальное время их возникновения (таблица 20). Кроме того, для иллюстрации хронологии развития нежелательных явлений представлены рисунки 5, 7, 12 и 14. На оси ординат в указанных рисунках отложено кумулятивное количество пациентов, у которых регистрировались НПР, независимо от того, что реакция впоследствии была купирована. Расчет выполнен с шагом по времени 5 дней для первых 200 дней от начала лечения, т. к. у большинства пациентов НПР к этому времени они уже появлялись.

Используя данные таблицы 20 и рисунка 5, признаки диспепсии в виде появления тошноты, рвоты, изжоги были зарегистрированы у больных после приема первых доз ПТП. Медианы накопления больных с данными симптомами сосредоточены в области 3-х месяцев лечения (Me 75, 77, 80; Q₁ 20, 21; 21 и Q₃ 191, 205, 196, соответственно) (см. таблицу 20).

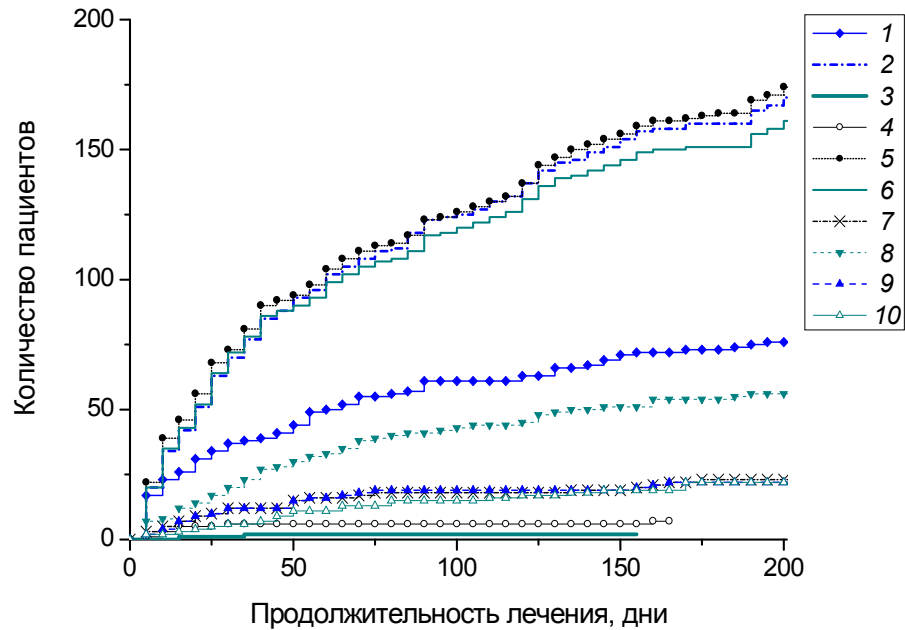
Таблица 20 – Время возникновения НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Побочные реакции	Время возникновения, дни		
	Min	Me (Q ₁ ;Q ₃)	Max
Гастроинтестинальные			
Диарея	0	65 (15; 218)	1 053
Изжога	0	80 (21; 196)	941
Отрыжка	—	(12, 33)	—
Тяжесть в эпигастрии	0	12 (5; 26)	159
Тошнота	0	75 (20; 191)	941
Рвота	0	77 (21; 205)	941
Боль в кишечнике	0	65 (17; 228)	1066
Боль в эпигастрии	0	86 (31; 261)	610
Метеоризм	0	57 (17; 259)	466
Задержка стула	—	(12)	—
Снижение аппетита	2	136 (45; 287)	546
Гепатотоксические			
Боль в правом подреберье	0	144 (53; 349)	895
Повышение билирубина	10	189 (28; 424)	467
Повышение трансаминаз	0	69 (25; 193)	880
Желтушность кожных покровов	23	157 (63; 395)	475
Нейротоксические			
Нарушение сна	0	98 (26; 287)	554
Раздражительность	1	65 (40; 135)	268
Психотические расстройства	57	228 (153; 318)	544
Галлюцинации	—	(6, 35, 67, 352)	—
Подавленность	4	110 (42; 244)	744
Плаксивость	—	(4, 222)	—
Возбуждение	44	91 (63; 116)	268
Тревога	0	118 (37; 272)	704
Снижение памяти	—	(7, 32)	—
Эпилептический припадок	105	113 (109, 128)	143
Головная боль	0	132 (40; 268)	682

Продолжение таблицы 20

Побочные реакции	Время возникновения, дни		
	Min	Me (Q ₁ ;Q ₃)	Max
Метаболические			
Снижение калия	27	189 (108; 353)	831
Мышечные подергивания	0	161 (70; 249)	736
Боль в мышцах	8	114 (45; 194)	453
Повышение мочевой кислоты	0	36 (20; 111)	941
Боль в суставах	1	81 (35; 194)	683
Аллергические			
Зуд кожи	0	62 (19; 148)	620
Кожные высыпания	0	96 (56; 268)	691
Ототоксические			
Снижение слуха	28	152 (76; 286)	666
Головокружение	2	119 (38; 252)	793
Офтальмологические	2	156 (72; 309)	595
Эндокринные (повышение ТТГ)	0	163 (91; 285)	696
Нефротоксичность	1	146 (59; 250)	792
Периферические нейропатии	6	184 (65; 297)	363

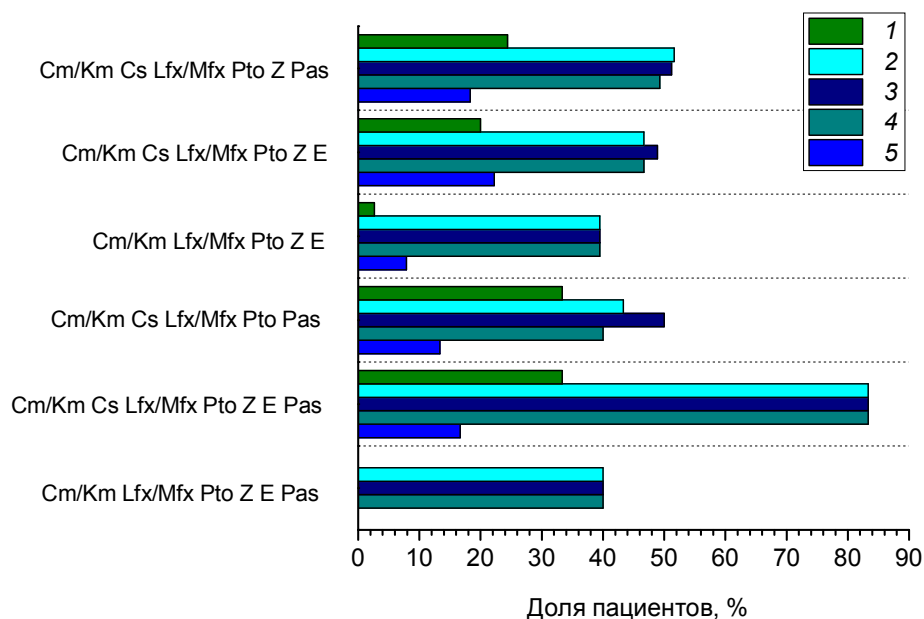
Диарея, как правило, появлялась после месяца химиотерапии МЛУ ТБ – Me 65 (Q₁ 15, Q₃ 218) дней. При этом у некоторых пациентов боль в кишечнике и диарея наблюдались и в отсроченном периоде (до 1 066 и 1 053 дней соответственно). Аналогичная тенденция прослеживается с момента появления тошноты и рвоты (рисунок 5).



Примечание: 1 – диарея, 2 – изжога, 3 – отрыжка, 4 – тяжесть в эпигастрии, 5 – тошнота, 6 – рвота, 7 – боль в кишечнике, 8 – боль в эпигастрии, 9 – метеоризм, 10 – снижение аппетита

Рисунок 5 – Накопительное время появления гастроинтестинальных НПР при лечении больных МЛУ ТБ первой группы

Гастроинтестинальные побочные явления, проявляющиеся в виде изжоги, тошноты и рвоты возникали фактически у всех пациентов при применении ПТП сгруппированных в схему лечения Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS (у 83,3 %) на рисунке 6. При анализе данных рисунка НПР уменьшались в два раза, если пациенты не принимали совместно с PAS препараты первого ряда (Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto PAS). Примечательно, что доля больных с диарей была меньше без использования PAS (рисунок 6).



Примечание: диарея (1), изжога (2), тошнота (3), рвота (4), боль в эпигастрии (5)

Рисунок 6 – Доля пациентов первой группы (%) с гастроинтестинальными НПР в зависимости от схем применяемого лечения.

Если не ограничиваться 6 схемами лечения, а рассмотреть данные по химиотерапии всех 500 пациентов, то действительно сочетание PAS с Z/E значительно увеличивает частоту появления изжоги ($\chi^2 = 6,41$, $p = 0,011$), тошноты ($\chi^2 = 6,62$, $p = 0,010$) и рвоты ($\chi^2 = 9,14$, $p = 0,003$). Кроме того присутствие PAS в схемах повышает долю пациентов с диареей (91 пациент из 360 (т. е. 25,3 %), и 12 из 140, соответственно ($\chi^2 = 17,2$, $p < 0,001$) (таблица 21).

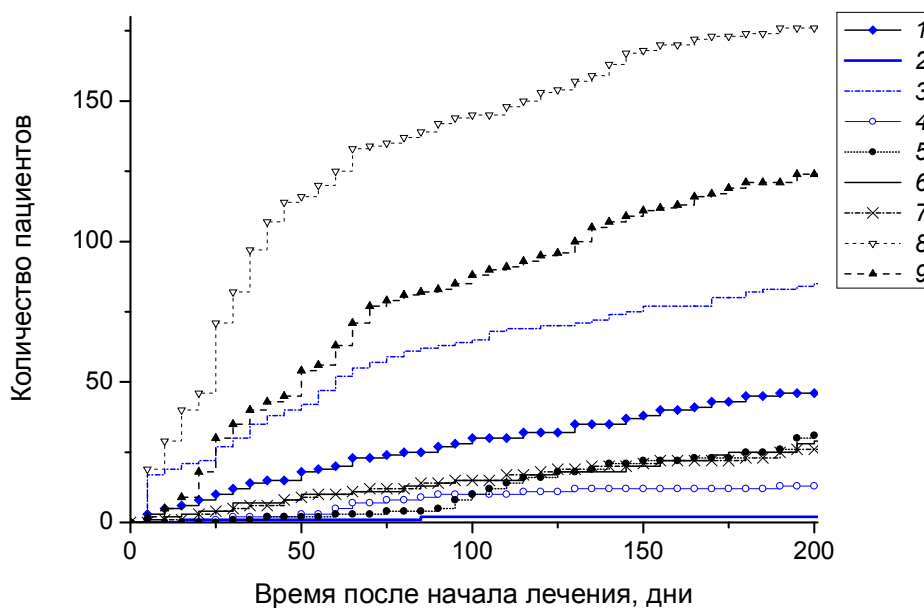
Таблица 21 – Гастроинтестинальные НПР при применении различных сочетаний ПТП (n, % [95 % ДИ])

НПР	Схемы лечения с PAS (n = 360)		Схемы лечения без PAS (n = 140)
	с Z/E (n = 309)	без Z/E (n = 51)	
Диарея	77, 24,9 [20,4; 30,0]	14, 27,5 [17,1; 40,9]	12, 8,6 [5,0; 14,4]
Изжога	156, 50,5 [44,9; 56,0]	16, 31,4 [20,3; 45,0]	53, 37,9 [30,2; 46,1]
Тошнота	157, 50,8 [45,3; 56,3]	16, 31,4 [20,3; 45,0]	53, 37,9 [30,2; 46,1]
Рвота	149, 48,2 [42,7; 53,8]	13, 25,5 [15,5; 38,9]	52, 37,1 [29,6; 45,4]

Лекарственно-индуцированное поражение печени при химиотерапии МЛУ ТБ встречалось в исследовании у 175 пациентов (35,0 %). Гепатотоксические НПР у наблюдаемых пациентов манифестировали с появления тошноты, снижения аппетита, анорексии, недомогания, усталости и дискомфорта или болями в правом подреберье при умеренных отклонениях в биохимических параметрах периферической крови. Медиана срока лечения больных до начала клинических проявлений гепатотоксий составила 144 (Q₁ 53; Q₃ 349) и 157 (Q₁ 63; Q₃ 395) дней, соответственно (см. таблицу 20).

У большинства (у 113 пациентов, 64,6 %) наблюдалось повышение уровня трансаминаз. Признаки цитолиза у больных МЛУ ТБ развивались во время интенсивной фазы лечения (Me 69, (Q₁ 25; Q₃ 193) дней). При этом у некоторых больных регистрировались уже в первую неделю лечения (рисунок 7).

В основном гепатотоксические реакции проявлялись в легкой и умеренной степени выраженности. Доля пациентов в первой группе, у которых повышение трансаминаз превзошло норму в 3–5 раз, составила 6,4 % (32), более 5,1 раза по АСТ 1,4 % (7), по АЛТ 2,8 % (14).



Примечание: 1 – боль в правом подреберье, 2 – повышение билирубина, 3 – повышение трансаминаз, 4 – гепатит, 5 – снижение калия, 6 – мышечные подергивания, 7 – боль в мышцах, 8 – повышение мочевой кислоты, 9 – боль в суставах

Рисунок 7 – Накопительное время появления гепатотоксических и метаболических побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ первой группы

С целью выявления клинико-лабораторных критериев развития тяжелых гепатотоксических реакций мы сопоставили данные пациентов, в зависимости от их лабораторных показателей (таблица 22). Обращает на себя внимание, что каждый второй больной, чьи уровни АСТ и АЛТ превышали исходные данные более, чем в пять раз, был из рецидива заболевания и имел вирусный гепатит С, но различий не получено. Аналогично, не было выявлено ассоциаций к появлению тяжелого токсического поражения печени на фоне химиотерапии МЛУ ТБ, в зависимости от возраста, пола, веса пациентов, а также наличие сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ, гепатобилиарной систем, кроме изначального уровня в периферической крови АЛТ.

Таблица 22 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы, развивающих цитолитический синдром на химиотерапию МЛУ ТБ

Основные параметры исследования пациентов		Повышение уровней АСТ и АЛТ от нормальных значений (n = 113)						p
		в 1,25–2,9 раза (n = 67)		в 3,0–5,0 раза (n = 32)		более 5,1 раза (n = 14)		
		Mean ± SD						
Возраст, лет	18–40	41,2 ± 12,3	34	36,1 ± 10,5	24	39,5 ± 10,6	8	0,128
	41–55		24		6		5	
	56 и более		9		2		1	
Вес, кг		61,0 ± 11,5		61,6 ± 10,8		58,1 ± 12,0		0,831
Индекс массы тела, кг/м ²	16 и менее	4		4		2		0,989
	16,1–18,5	19		4		2		
	18,6–24,99	38		21		10		
	25,0 и более	6		3		0		
Пол:	мужчины	50		23		10		0,943
	женщины	17		9		4		
Тип пациента, n (%)	впервые выявленный	36		14		7		0,278
	рецидив	20		16		6		
	хроническое течение	11		2		1		
Сахарный диабет		5		1		1		0,696
Вирусный гепатит В		3		1		1		0,830
Вирусный гепатит С		17		9		6		0,418
Опиоидная зависимость		3		4		2		0,250
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит		6		2		0		0,482
Холецистит, желчнокаменная болезнь		10		4		3		0,737
Синдром алкогольной зависимости		18		15		3		0,091

Продолжение таблицы 22

Основные параметры исследования пациентов	Повышение уровней АСТ и АЛТ от нормальных значений (n = 113)			p
	в 1,25–2,9 раза (n = 67)	в 3,0–5,0 раза (n = 32)	более 5,1 раза (n = 14)	
	Mean ± SD			
Билирубин до лечения, Ме (Q ₁ ; Q ₃), мкмоль/л	7,0 (6,5; 8,4)	7,0 (6,5; 8,6)	8,0 (6,4; 9,6)	0,497
АСТ до лечения, Ме (Q ₁ ; Q ₃), Ме/л	43 (26; 57)	45 (26; 68)	68 (41; 97)	0,065
АЛТ до лечения, Ме (Q ₁ ; Q ₃), Ме/л	33 (20; 62)	57 (30; 109)	59 (35; 98)	0,006
Пиразинамид есть в схемах лечения	64	29	10	0,015
Протионамид есть в схемах лечения	59	29	14	0,390
PAS есть в схемах лечения	51	26	10	0,740
Количество ПТП в схеме лечения Ме (Q ₁ ; Q ₃)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (5,75; 6)	0,990
Время возникновения, дни, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	103 (36; 264)	63 (12; 200)	65 (51; 101)	0,285
Сроки купирования, дни Ме (Q ₁ ; Q ₃)	31 (30; 61)	31 (30; 61)	61 (31; 92)	0,023
Исход (излечен)	46	26	7	0,098

Анализ данных таблицы 22 позволил заключить, что первоначальный уровень АЛТ в периферической крови может быть ориентиром для прогнозирования тяжелых гепатотоксических НПР: у пациентов с НПР 1-й степени тяжести медиана уровня АЛТ составила 33 (Q₁ 20; Q₃ 62), со 2-й – 57 (Q₁ 30; Q₃ 109), с 3-ей – 59 (Q₁ 35; Q₃ 98). Иными словами, если до лечения у больного определялось двукратное превышение верхней границы референсных значений уровня АЛТ, то его концентрация у больных в процессе химиотерапии может возрасти в пять и более раз, развив тем самым тяжелые гепатотоксические НПР

($p = 0,006$). При этом сроки купирования, аналогично, возрастают в два раза (до трех месяцев), $p = 0,023$.

Самые тяжелые проявления токсического гепатита 3-й степени тяжести (повышение в пять раз от верхнего предела нормальных уровней АСТ/АЛТ или любое увеличение АСТ/АЛТ в три раза совместно с анорексией, тошнотой, рвотой и желтухой) наблюдались у двух женщин и одного мужчины в возрасте 29, 40 и 41 года соответственно. В лечении первой из них применялись Km Cs Lfx Pto E PAS, у двух других вместо E применялся Z. У мужчины отмечено злоупотребление алкоголем, из других сопутствующих заболеваний у первой женщины отмечен вирусный гепатит С, у второй тяжелой сопутствующей патологии не наблюдалось. Значение лабораторных тестов до лечения были следующие: общий белок 61,4; 75,8 и 74,0 г/л, соответственно, билирубин 5,2; 6,3; 8,5 ммоль/л; АСТ/АЛТ 69/102; 34/29 и 24/10 Ме/л соответственно. Молодая женщина с инфильтративным туберкулезом легких на четвертом месяце лечения сформировала тяжелый медикаментозный гепатотоксический синдром, включающий повышения трансаминаз до 400 Ме/л, билирубина до 36,8 ммоль/л с болями в правом подреберье, эпигастрии, выраженную тошноту, желтуху с кожным зудом. Срок купирования токсического гепатита составил 3,5 мес. Пациентка в дальнейшем неоднократно развивала подобные эпизоды НПР, в конечном итоге ее лечение МЛУ ТБ закончилось неудачей. Отрыв от лечения был зафиксирован у мужчины с инфильтративным туберкулезом легких, который с симптомами токсического гепатита развивал выраженный цитолитический синдром с повышением уровней АСТ до 782, АЛТ до 360 Ме/л, билирубина до 44,6 ммоль/л. Аналогично срок купирования составил около 3-х месяцев. После возобновления терапии мужчина самостоятельно прервал лечение. У второй женщины уровни АСТ и АЛТ достигали на фоне химиотерапии МЛУ ТБ через два месяца лечения 306 и 255 Ме/л соответственно, через два месяца коррекции в отделении реанимации и интенсивной терапии она продолжила лечение с отменой Z и была излечена.

При анализе причинно-следственной связи гепатотоксических реакций с

приемом ПТП удалось установить, что частыми виновниками были сочетания ПТП в схеме Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS, включающей наибольшее количество препаратов (рисунок 8). У всех пациентов, при лечении которых применялась данная схема, наблюдалось увеличение уровней печеночных ферментов, у половины из них с клиническими признаками токсического гепатита, описанного выше. При этом у 40 % пациентов возникали подобные НПР с тем же сочетанием ПТП, но без применения Cs (Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E PAS) (шестая сверху на рисунке 8).

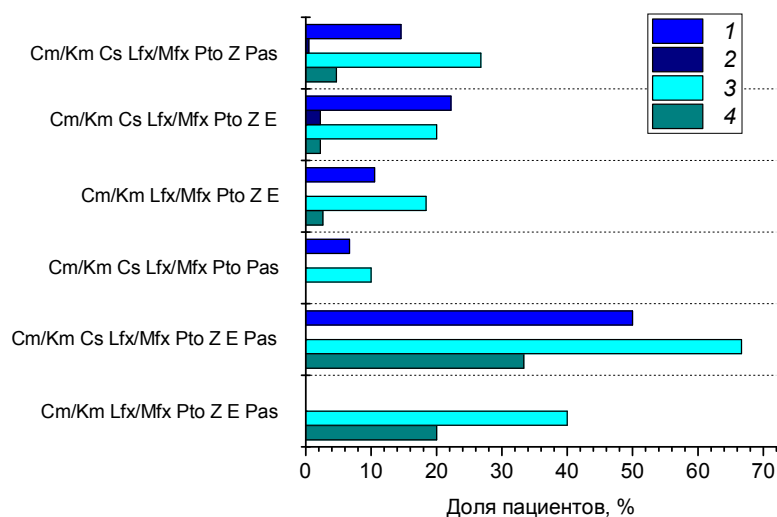


Рисунок 8 – Доля пациентов первой группы (%) с гепатотоксическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения: боль в правом подреберье (1), повышение билирубина (2), повышение трансаминаз (3), желтушность кожных покровов с анорексией, тошнотой, рвотой (4)

При рассмотрении данных по химиотерапии всех 500 пациентов мы пришли к выводу, что количество больных с гепатотоксическими НПР уменьшается, если в схемах лечения с резервными ПТП нет совместного применения препаратов первого ряда (таблица 23).

Таблица 23 – Число и доля пациентов с гепатотоксическими НПР при применении сочетаний PAS, Z и E (n, % [95 % ДИ])

НПР	Схемы лечения с PAS (n = 360)		Схемы лечения без PAS (n = 140)
	схемы с Z/E (n = 309)	схемы без Z/E (n = 51)	
Боль в правом подреберье	50, 16,2 [12,5; 20,7]	2, 3,9 [1,1; 13,2]	23, 16,4 [11,2; 23,4]
Повышение билирубина	1, 0,3 [0,1; 1,8]	1, 2,0 [0,3; 10,3]	2, 1,4 [0,4; 5,1]
Повышение трансаминаз	80, 25,9 [21,3; 31,0]	6, 11,8 [5,5; 23,4]	26, 18,6 [13,0; 25,8]
Желтушность кожных покровов	20, 6,5 [4,2; 9,8]	0, 0 [0; 7,0]	5, 3,6 [1,5; 8,1]

Сочетание PAS с Z/E значительно увеличивает частоту появления болей в правом подреберье ($\chi^2 = 5,32$, $p = 0,021$) и повышение трансаминаз ($\chi^2 = 4,80$, $p = 0,028$).

Повышенный уровень мочевой кислоты в периферической крови наблюдался у больных МЛУ ТБ в 39,6 % случаев (у 198 пациентов из 500). При этом у 38 больных (19,2 %) была выявлена толерантность к гиперурикемии, так как у них не отмечалось наличие суставного синдрома (таблица 24).

В большинстве своем артралгии были умеренными. Проходили самостоятельно или купировались противовоспалительными средствами. Интенсивные, плохо купированные боли в суставах, регистрировались у 14 человек: у 8 мужчин в возрасте от 26 до 57 лет и у 6 женщин в возрасте от 27 до 59 лет. У двух пациентов с гиперурикемией из-за неконтролируемых острых приступов артралгии в плечевых и коленных суставах химиотерапия была скорректирована с отменой Z. Примечательно, что наличие и интенсивность артралгии не зависели от степени повышения мочевой кислоты. Ее уровень у первого составил 342 мкмоль/л, у второго 678 мкмоль/л.

Таблица 24 – Гиперурикемия и артралгии, возникающие при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения

Симптомы, лабораторные данные	Количество пациентов	% среди пациентов с метаболическими НПП (n = 297)	Степень тяжести НПП	Количество пациентов	
				чел.	%
Гиперурикемия	198	66,7	1	148	74,7
			2	48	24,2
			3	2	1,0
Артралгии	160	53,9	1	6	3,8
			2	140	87,5
			3	14	8,8

В целом в 97,9 % случаев уровень мочевой кислоты не превышал нормальные значения более чем в 2 раза (рисунок 9).

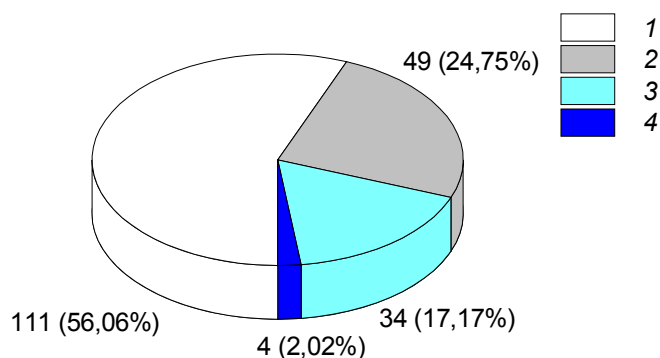


Рисунок 9 – Степень повышения концентрации мочевой кислоты в периферической крови у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии по сравнению с нормальными значениями (1 – на 25 %, 2 – на 50 %, 3 – в два раза, 4 – в 2,6 раза)

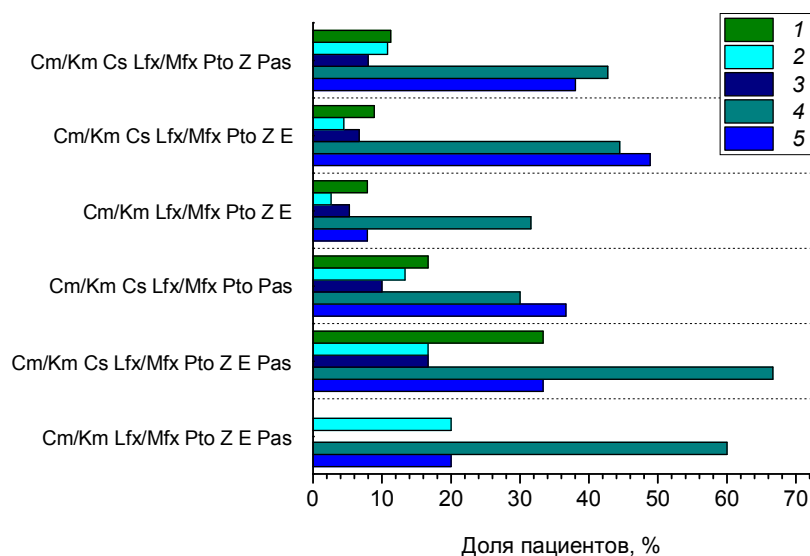
У 160 больных (80,8 %) концентрация мочевой кислоты увеличивалась от исходных значений не более чем в 1,5 раза, у 34 (17,1 %) не более чем в два раза. Медиана уровня мочевой кислоты по данным лабораторных исследований до начала лечения составляла 357, на фоне химиотерапии МЛУ ТБ достигала уровня 455 (Q_1 432; Q_3 500) мкмоль/л ($p < 0,001$). Максимальные значения мочевой

кислоты (845,3 мкмоль/л и 869 мкмоль/л) были зарегистрированы у 2-х мужчин, 45-ти и 47-ми лет, с фиброзно-кавернозным и инфильтративным туберкулезом легких. У первого были отмечены из сопутствующих заболеваний алкоголизм, вирусный гепатит С и наркомания, у второго сопутствующих патологий выявлено не было. Показатели общего белка до лечения были 63,7 и 74 г/л, соответственно, содержание мочевой кислоты до лечения у первого составило 669 мкмоль/л, у второго 405 мкмоль/л. У обоих пациентов наблюдался выраженный суставной синдром.

Время развития гиперурикемии с момента начала лечения больных МЛУ ТБ находилось в диапазоне межквартильного интервала от 20 до 111 суток с медианой 36 дней. Артралгии появлялись чуть позже в диапазоне межквартильного интервала от 35 до 194 суток в районе медианы 81 дня (рисунок 7, таблица 20).

Определяя роль Z и развития метаболических НПР мы установили, что в целом в исследовании Z применялся при лечении у 427 пациентов, у которых значения Ме мочевой кислоты на фоне химиотерапии составили 455,4 (Q_1 432,2; Q_2 521,2) мкмоль/л, у остальных 73-х пациентов (без применения Z) данный показатель был 438,9 (Q_1 424,7; Q_2 485,3) мкмоль/л. Среди пациентов, принимавших Z, доля больных с гиперурикемией составила 42,9 %, среди больных, не принимавших Z – 23,2 % ($p = 0,002$).

При этом установлена схема лечения, при которой частота встречаемости больных с гиперурикемией достигает 70 %. Это схема, которая включала Cт/Kт Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS. Примечательно, что у больных, схема лечения которых включала фторхинолон и не включала пиразинамид, в 30 % случаев выявлялась гиперурикемия (рисунок 10).



Примечание: снижение калия (1), мышечные подергивания (2), боль в мышцах (3), повышение мочевой кислоты (4), боль в суставах (5)

Рисунок 10 – Доля пациентов первой группы (%) с метаболическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения

Таким образом, при проведении этиотропной терапии больным МЛУ ТБ не всегда прием Z сопровождается болью в суставах и повышением уровня мочевой кислоты. В исследовании определялось, что при химиотерапии больных МЛУ ТБ могут быть не только гиперурикемия и ассоциированный с ней суставной синдром, но и артралгии на фоне нормального уровня мочевой кислоты. Суставной синдром без повышения уровня мочевой кислоты наблюдался у 7 (1,4 %) человек и был расценен как проявление тендопатии на фоне приема левофлоксацина.

В процессе лечения больных МЛУ ТБ у 53 пациентов (10,68 %) отмечалась гипокалиемия. Изначально патологические изменения в показателях электролитного обмена в виде гипокалиемии у обследованных больных не выявлялись. Диагностика низкого сывороточного калия (менее 3,5 ммоль/л) происходила, в среднем, через 3,5 месяца химиотерапии (Q_1 108, Q_3 353)

таблица 20, рисунок 7). У части больных низкий калий в сыворотке крови сопровождался миалгиями (у 34, 11,4 %) и спазмом мышц нижних конечностей (у 45, 15,2 %). Отметим, что медианы значения калия в периферической крови у данных больных снижались на 30 % от исходных первоначальных значений (Ме 4,5/3,2, $p < 0,001$). У 30 (56,6 %) пациентов уровень калия был в диапазоне 3,2–3,5 ммоль/л, у 22 пациентов на уровне 2,0–3,1 ммоль/л (рисунок 11).

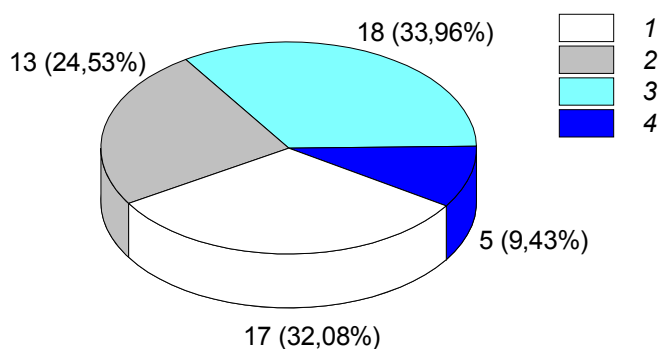


Рисунок 11 – Степень снижения концентрации калия в периферической крови у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии по сравнению с исходными значениями (1 – на 1–5 %, 2 – на 5–10 %, 3 – на 10–25 %, 4 – на 25–50 %)

Уровень калия в периферической крови 2,0 ммоль/л наблюдался у двух мужчин с впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких в фазе распада. У одного из мужчин отмечался вирусный гепатит С, у другого сопутствующих заболеваний не было, при этом у данного пациента гипокалиемия сопровождалась развитием расстройств в виде судорожных подергиваний и спазма мышц нижних конечностей. Самый низкий уровень калия в сыворотке крови (2,0 ммоль/л) был зарегистрирован у женщины 51 года. У данных пациентов, которые развили тяжелый гипокалиемический синдром, применялась одна и та же схема лечения, включающая Cm Cs Lfx Pto Z PAS. Другие проявления гипокалиемии на фоне химиотерапии МЛУ ТБ в виде нарушения сердечного ритма, желудочно-кишечных расстройств (тошнота, рвота, парез

кишечника), респираторных нарушений (ларингоспазм, бронхоспазм) у обследуемых больных не наблюдались.

Далее проведен сравнительный анализ значений калия в периферической крови у пациентов, химиотерапия которых осложнялась рвотой и диареей (214 с рвотой, 102 с диареей) с аналогичными данными пациентов, у которых этих симптомов не наблюдалось (169 человек). У больных МЛУ ТБ, у которых на фоне химиотерапии возникали НПР в виде рвоты и диареи, начальные средние значения калия в периферической крови были $(4,5 \pm 0,7)$ ммоль/л. При возникновении рвоты или диареи – $(3,1 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,001$). Аналогично, у больных у которых не было данных симптомов (рвоты и диареи) начальные средние значения калия были $(4,4 \pm 0,7)$ ммоль/л, в процессе химиотерапии – $(3,1 \pm 0,3)$ ммоль/л. Результаты очевидны: в каждой из групп между начальными и последующими значениями различия значимы, а между группами различия незначимы: для начальных значений $p = 0,332$, для последующих $p = 0,690$. Таким образом, состояния, дополнительно способствующие повышенному выделению калия из организма (рвота, диарея) у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии не влияют на тяжесть гипокалиемии, средние значения калия одинаковые.

При рассмотрении схем химиотерапии было выяснено, что Ст применялся у 214 пациентов, из них у 36 пациентов (16,82 % [95 % ДИ 12,40; 22,41]) наблюдалось снижение калия, у 28 пациентов (13,08 %) на фоне гипокалиемии наблюдались и мышечные спазмы. Среднее значение калия у данных больных оказалось $(3,11 \pm 0,36)$ ммоль/л, минимальные и максимальные значения составили 2,0 и 3,45 ммоль/л соответственно. При применении в схемах лечения Кт (255 пациентов) доля пациентов с гипокалиемией была в три раза меньше (у 14 пациентов (5,49 % [95 % ДИ 3,30; 9,0], $\chi^2 = 15,69$, $p < 0,001$), из них у 11 пациентов (4,31 %) наблюдались мышечные спазмы. Среднее значение калия оказалось $(3,19 \pm 0,19)$ ммоль/л, минимальное и максимальное 2,8 и 3,4 ммоль/л.

Кроме того, мы провели подобный анализ развития гипокалиемии при химиотерапии, где применялся PAS (360 пациентов). У 44 пациентов (12,22 % [95 % ДИ 9,23; 16,01]) наблюдалось снижение концентрации калия в сыворотке

крови. Среднее значение калия у данных больных составило ($3,07 \pm 0,37$) ммоль/л. Если PAS в схемах лечения не применялся (140 пациентов), доля пациентов с гипокалиемией была в два раза меньше (у 9 пациентов (6,43 % [95 % ДИ 3,42; 11,77], $\chi^2 = 3,57$, $p = 0,059$). Среднее значение калия у больных без применения PAS оказалось немного выше ($3,27 \pm 0,23$) ммоль/л, минимальное и максимальное 2,7 и 3,4 ммоль/л. Таким образом, по данным диссертационного исследования более тяжелые нарушения электролитного обмена у больных МЛУ ТБ связаны с приемом капреомицина.

Доля больных, у которых были зарегистрированы НПР со стороны ЦНС, была существенной (44,4 %). Однако тяжелые психические нарушения в комплексной терапии больных МЛУ ТБ встречались в исследовании редко (таблица 25).

Нарушение сна (64,9 %) и головная боль (31,5 %) – основные нейротоксические проявления при лечении больных МЛУ ТБ. Кроме того, обнаруживались и пограничные нервно-психические нарушения в виде астенического симптомокомплекса и аффективных расстройств. Были характерны в исследовании у больных такие побочные явления, как первоначальная повышенная раздражительность с небольшой силой аффекта, сменяющаяся в динамике астенизованностью с депрессивными расстройствами, выражающимися в виде тревоги (39,6 %) и подавленности (22,1 %).

Таблица 25 – Структура нейротоксических проявлений, возникающих при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения

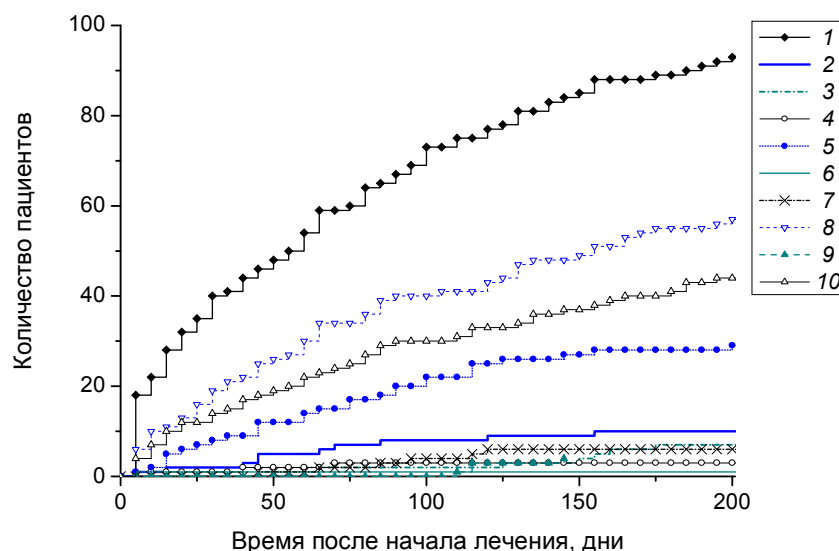
Побочные реакции	Количество пациентов	Доля среди пациентов с нейротоксическими НПР (n = 222)	Степень тяжести НПР	Количество пациентов	
				чел.	%
Расстройства сна	144	64,9	1	16	11,1
			2	127	88,2
			3	1	0,7
Раздражительность	10	4,5	2	10	100

Продолжение таблицы 25

Побочные реакции	Количество пациентов	Доля среди пациентов с нейротоксическими НПР (n = 222)	Степень тяжести НПР	Количество пациентов	
				чел.	%
Психотические расстройства (психозы)	17	7,7	2	8	47,1
			3	9	52,9
Галлюцинации (зрительные, слуховые)	4	1,8	3	4	100
Подавленность	49	22,1	1	6	12,2
			2	37	75,5
			3	6	12,2
Истерика	1	0,5	2	1	100
Плаксивость	2	0,9	1	2	100
Возбуждение	7	3,2	1	6	85,7
			2	1	14,3
Тревога	88	39,6	1	7	8,0
			2	78	88,6
			3	3	3,4
Снижение памяти	2	0,9	1	2	100
Эпилептический припадок	4	1,8	2	4	100
Головная боль	70	31,5	1	6	8,6
			2	60	85,7
			3	4	5,7

Накопительное время появления нейротоксических побочных реакций представлено на рисунке 12. Данные таблицы 20 и рисунка 12 иллюстрируют время наступления НПР: в начале интенсивной терапии появляются раздражительность (Me 65 (Q₁ 40; Q₃ 135), возбуждение (Me 91 (Q₁ 63; Q₃ 116), нарушение сна (Me 98 (Q₁ 26; Q₃ 287), затем присоединяются подавленность (Me 110 (Q₁ 42; Q₃ 244), тревога (Me 118 (Q₁ 40; Q₃ 272)). Выраженные нарушения

деятельности ЦНС в виде психотических расстройств развиваются позже – на 8-м месяце лечения (Me 228 (Q₁ 153; Q₃ 318).

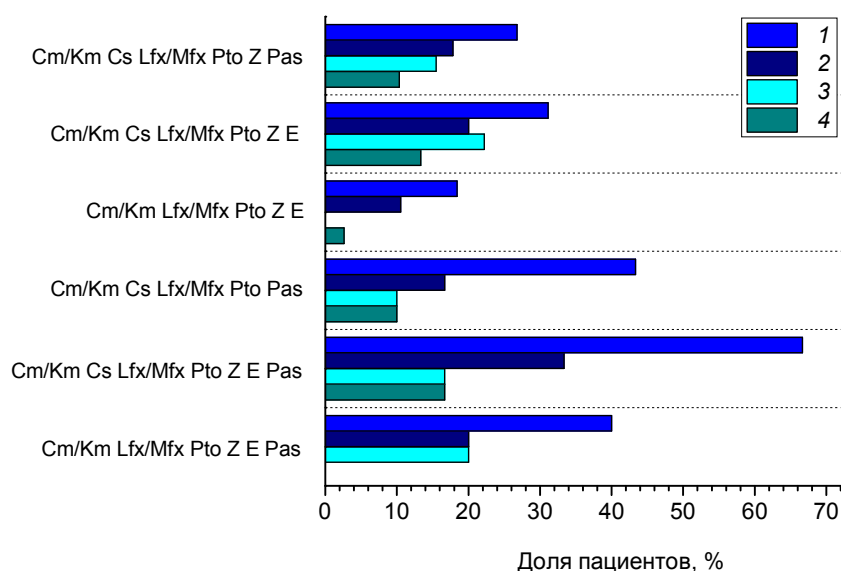


Примечание: 1 – нарушение сна, 2 – раздражительность, 3 – психотические расстройства, 4 – галлюцинации, 5 – подавленность, 6 – плаксивость, 7 – возбуждение, 8 – тревога, 9 – эпилептический припадок, 10 – головная боль.

Рисунок 12 – Накопительное время появления центральных нейротоксических побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ

Психотические расстройства на фоне химиотерапии МЛУ ТБ, проявляющиеся в виде синдрома помрачения сознания, галлюцинаторных и бредовых явлений, были диагностированы у 17 больных (7,7%), в половине случаев (52,9 %) слабовыраженные. Необходимо отметить, что данные состояния в исследовании не связаны с возрастом, полом и тяжестью туберкулезного процесса. Это подтверждает анализ данных больных, которые развивали тяжелые психозы: возраст был от 22-х до 52-х лет; семь мужчин (один ранее находился в местах лишения свободы), две женщины; у семерых был впервые выявленный туберкулезный процесс, по одному рецидив и хроническое течение; один больной

страдал фиброзно-кавернозным туберкулезом, в равных долях были инфильтративный и диссеминированный процессы. У двух из девяти больных отмечалась опиоидная зависимость, у одного синдром алкогольной зависимости, у остальных сопутствующих заболеваний со стороны ЦНС не наблюдалось. У шести из девяти схема лечения включала Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS. Необходимо отметить, что симптоматика психотических расстройств формировалась в той же последовательности, описанной выше, преходящие расстройства быстро купировались (до двух недель) и не рецидивировали.



Примечание: нарушение сна (1), тревога (2), головная боль (3), подавленность (4)

Рисунок 13 – Доля пациентов первой группы (%) с нейротоксическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения

На представленном выше рисунке 13 отчетливо видна зависимость симптоматики со стороны ЦНС в виде нарушения сна и тревоги при применении схемы лечения, содержащей наибольшее количество ПТП с включением Cs (рисунок 13, пятая сверху). Однако в схеме лечения без включения Cs (шестая сверху) нейротоксические симптомы тоже встречались.

С целью выявления зависимостей появления нейротоксических реакций от

включения в схему лечения Cs был проведен дальнейший анализ данных всех больных, включенных в исследование (таблица 26). Результаты таблицы 26 позволяют нам заключить, что расстройства сна, головная боль и подавленность чаще встречались у больных, которые принимали Cs ($p = 0,050$, $p = 0,035$; $0,023$ соответственно).

Таблица 26 – Число и доля пациентов МЛУ ТБ с нейротоксическими проявлениями в зависимости от применения Cs (n, % [95 % ДИ])

НПР	Схемы лечения с Cs (n = 423)	Схемы лечения без Cs (n = 77)	p*
Расстройства сна	129, 30,5 [26,3; 35,0]	15, 19,5 [12,2;29,7]	0,050
Тревога	78, 18,4 [15,0; 22,4]	10, 13,0 [7,2; 22,3]	0,248
Головная боль	66, 15,6 [12,5; 19,4]	5, 6,5 [2,8; 14,3]	0,035
Подавленность	46, 10,9 [8,3; 14,2]	2, 2,6 [0,7; 9,0]	0,023
Примечание: * по критерию χ^2 Пирсона.			

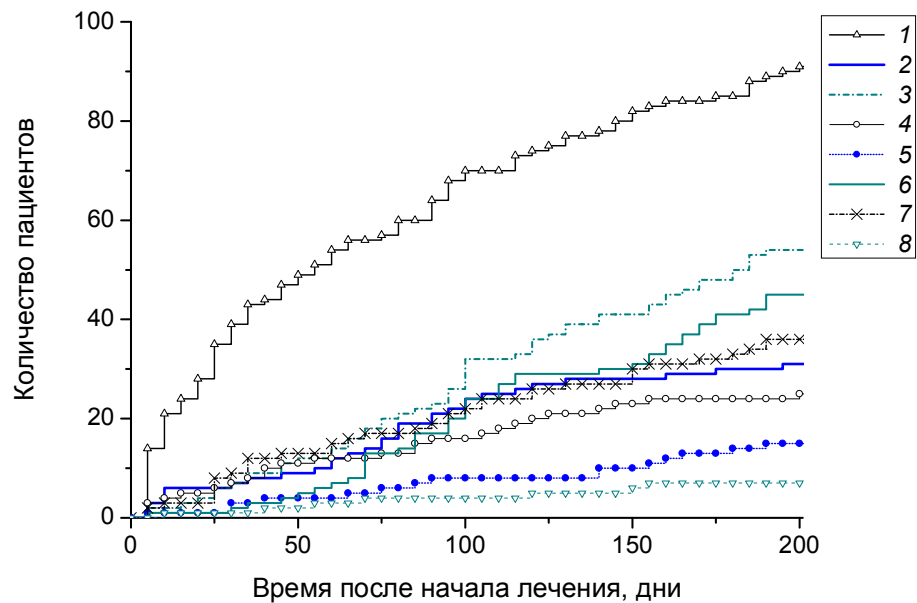
Аллергические реакции на химиотерапию МЛУ ТБ проявлялись у больных в виде зуда и кожных высыпаний по типу пятнистопапулезных сыпей и крапивницы (у 123, 24,6 %). В основном (97,2 %) они были легкой и умеренной степени выраженности, купирующиеся назначением антигистаминных препаратов (таблица 27).

Таблица 27 – Неблагоприятные побочные реакции, возникающие при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения

Тип НПР	Количество пациентов	% среди пациентов с НПР данного типа	Степень тяжести НПР	Количество пациентов	
				чел.	%
Аллергические	123	100	—	—	—
Зуд кожи (локальный и распространенный)	108	87,8	1	1	0,9
			2	105	97,2
			3	1	1,8
Кожные высыпания (пятнистопапулезные, крапивница)	44	35,8	2	42	95,5
			3	1	4,5
Ототоксические	114	100	—	—	—
Нарушение слуха	83	72,8	1	8	9,6
			2	53	63,9
			3	22	26,5
Головокружение, связанное с потерей слуха	39	34,2	1	7	17,9
			2	31	79,5
			3	1	2,6
Офтальмологические	21	100	1	3	14,3
			2	17	81,0
			3	1	4,8
Эндокринные (повышение ТТГ)	72	100	1	23	31,9
			2	49	68,1
Нефротоксичность (повышение креатинина)	56	100	1	13	23,2
			2	42	75,0
			3	1	1,8
Периферические полинейропатии (сенсорные, двигательные, смешанные)	14	100	2	14	100

У двух пациенток кожно-аллергический синдром проявлялся в виде генерализованной сыпи на фоне лихорадки и распространенного зуда кожи, и требовал отмены ПТП и интенсивной корригирующей терапии. Это были женщины 27 и 46 лет, первая без определенного места жительства с рецидивом диссеминированного туберкулеза (ранее подобных реакций не отмечала), вторая женщина с впервые диагностированным инфильтративным туберкулезом легких. Из сопутствующих заболеваний у первой наблюдались в анамнезе хронический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (хроническая форма, рецидивирующее течение, фаза ремиссии), у второй был вторичный хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни (ремиссия). При лечении первой применялись Km Cs Lfx Pto Z PAS, у второй – Cs Lfx Pto Z E и PAS. Лекарственная лихорадка развивалась у данных пациенток на 8 и 10-е сутки от начала химиотерапии, достигала 38,2 и 39,0 °С соответственно, сочеталась с высыпаниями на коже по типу крапивницы и гематологическими нарушениями в виде лейкоцитоза и эозинофилии (18 и 12 % соответственно). Биохимические показатели крови при развитии НПР были соответственно: общий белок 58,1 и 68,2 г/л; билирубин общий – 19,3 и 13,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 3,9 и 2,3 мкмоль/л, билирубин непрямой – 13,4 и 10,7 мкмоль/л; АЛТ – 72,6 и 45,4 (до лечения 25,3 и 19,7) Е/л; АСТ – 66,5 и 45,7 (до лечения 21, 2 и 19,9) Е/л; креатинин – 84,1 и 98,0 мкмоль/л; глюкоза крови натощак – 5,1 и 4,9 ммоль/л. ПТП были отменены. Проводились инфузионная, десенсибилизирующая и гепатопротекторная терапия, переливание свежзамороженной плазмы и мембранный плазмоферез. В течение недели в условиях отделения анестезиологии и реанимации состояние пациенток было нормализовано. Был возобновлен приём ПТП с индивидуальным подбором химиотерапии, в итоге у первой исключили из схемы лечения инъекционный ПТП и Z, у второй только Z. Рецидива лекарственной аллергии не наблюдалось. Обе пациентки эффективно завершили лечения, несмотря на то, что первая больная из-за сопутствующих заболеваний развивала в течение лечения несколько эпизодов непереносимости ПТП со стороны ЖКТ.

Кожно-аллергические проявления у больных МЛУ ТБ регистрировались в диапазоне медиан 62 и 96 дней (таблица 20, рисунок 14). Локальный или распространенный зуд кожи появлялся после второй недели применения ПТП, в половине случаев был изолированным симптомом (не сопровождался кожными высыпаниями).



Примечание: 1 — зуд кожи, 2 — кожные высыпания, 3 — нарушение слуха, 4 — головокружение, 5 — офтальмологические, 6 — повышение ТТГ, 7 — нефротоксичность, 8 — периферические нейропатии

Рисунок 14 – Время появления неблагоприятных побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ первой группы

Анализируя схемы лечения (рисунок 15), было установлено, что аллергические реакции у больных появлялись как при схемах лечения, содержащих максимальное количество ПТП, так и в минимальном применении и не зависели от совместного применения лекарственных средств первого и второго ряда.

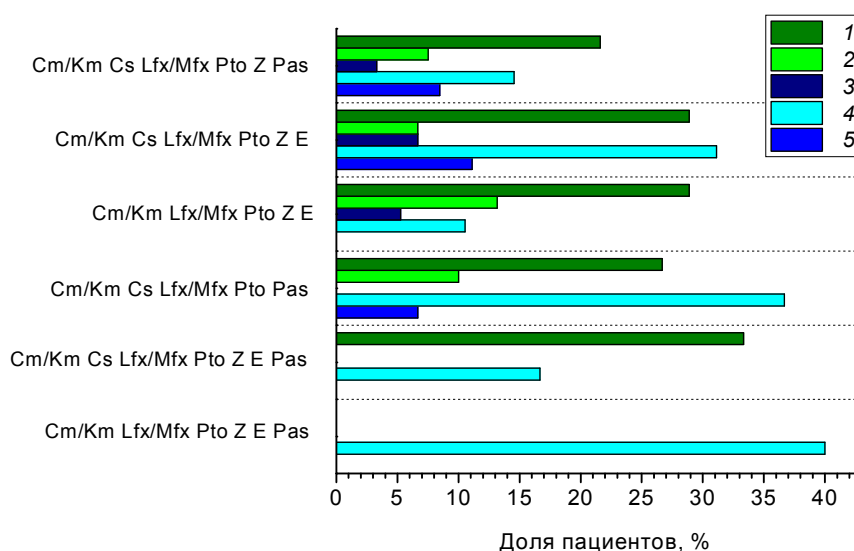


Рисунок 15 – Доля пациентов первой группы (%) с аллергическими НПР в виде зуда (1), сыпи (2), снижения остроты зрения (3), нарушения слуха (4) и головокружения (5) в зависимости от схем применяемого лечения

Тогда был проведен анализ характеристик пациентов, развивающих на химиотерапию токсико-аллергический синдром. В исследовании не выявлены особенности аллергических НПР, за исключением лимфоцитопении ($p < 0,001$) и сдвига лейкоцитарной формулы влево ($p = 0,025$) в периферической крови (таблица 28).

Таблица 28 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с аллергическими НПР

Основные параметры исследования пациентов		Неблагоприятные побочные реакции в виде кожного зуда и сыпи на фоне химиотерапии МЛУ ТБ		Уровень значимости различий
		да, n = 123	нет, n = 377	
Пол	мужчины	79	273	0,084
	женщины	44	104	
Тип пациента	впервые выявленный	70	195	0,428
	рецидив	38	119	
	хроническое течение	15	63	
Сахарный диабет		9	18	0,279
Вирусный гепатит В		8	31	0,537
Вирусный гепатит С		20	74	0,406
Опиоидная зависимость		8	26	0,875
Гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колит		12	31	0,604
Холецистит, желчнокаменная болезнь		11	48	0,254
Синдром алкогольной зависимости		32	92	0,719
Вес, кг		61,9 ± 10,5	60,0 ± 10,6	0,090
Лабораторные данные до начала лечения, Me (Q ₁ ;Q ₃)				
Гемоглобин, г/л		134 (122; 145)	138 (126; 145)	0,391
Эритроциты, × 10 ¹² /л		4,2 (3,8; 4,5)	4,3 (3,8; 4,6)	0,284
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л		8,0 (6,0; 9,9)	7,8 (6,0; 9,1)	0,386
Нейтрофилы п/я, %		6 (2; 9)	4 (2; 8)	0,025
Нейтрофилы с/я, %		54 (50; 64)	53 (47; 60)	0,061
Эозинофилы, %		3 (1; 5)	3 (1; 6)	0,339
Лимфоциты, %		20 (16; 30)	26 (17; 34)	< 0,001
Моноциты, %		11 (8; 16)	11 (7; 15)	0,249

Продолжение таблицы 28

Основные параметры исследования пациентов	Неблагоприятные побочные реакции в виде кожного зуда и сыпи на фоне химиотерапии МЛУ ТБ		Уровень значимости различий
	да, n = 123	нет, n = 377	
СОЭ, мм/ч	16 (6; 32)	12 (6; 28)	0,179
Общий белок, г/л	70 (63; 74)	70 (63; 74)	0,467
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,5; 5,5)	5,0 (4,5; 5,5)	0,775
Мочевина, ммоль/л	4,4 (3,6; 5,3)	4,2 (3,3; 5,3)	0,433
Билирубин, мкмоль/л	7,2 (6,5; 8,0)	7,0 (6,5; 8,7)	0,472
Билирубин прямой, мкмоль/л	0 (0; 2,3)	0 (0; 3,9)	0,342
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,3 (9,1 ; 11,8)	10,8 (6,3; 16,6)	1
АСТ, Ме/л	36 (20; 54)	32 (17; 58)	0,518
АЛТ, Ме/л	32 (18; 63)	30 (14; 63)	0,405
Тимоловая проба, ед	2,7 (1,7; 4,3)	2,5 (1,4; 3,8)	0,327
Креатинин, мкмоль/л	79 (70; 94)	83 (73; 95)	0,220
Мочевая кислота, мкмоль/л	340 (323; 399)	357 (275; 445)	0,912
ТТГ, мкМЕ/мл	1,5 (0,9; 2,5)	1,5 (1,0; 2,2)	0,904
Калий, ммоль/л	4,4 (4,1; 4,9)	4,5 (4,0; 5,0)	0,580

Референсные значения уровня ТТГ в периферической крови составляют у взрослого человека 0,4–4,0 мкМЕ/мл. Пограничное повышение концентрации ТТГ – 4–10 мМЕ/л. Значения ТТГ 11 мМЕ/мл и более призывают к усиленному мониторингу и назначению заместительной терапии. Доля больных МЛУ ТБ с гипотиреозом на фоне химиотерапии составила 14,4 % (72). Возраст пациентов варьировал от 25 до 55 лет. Мужчин и женщин было равное количество (38 и 34 соответственно), при этом было установлено, гипотиреоз развивался у женщин достоверно чаще, чем у мужчин: среди пациентов с НПР, доля женщин с гипотиреозом составила 24,8 % [ДИ 18,3; 32,7], 34 из 137 пациенток, против 12,7 % [9,4; 16,9], 38 из 300 пациентов, $p = 0,001$. Медиана сывороточного тиреотропного гормона у данных больных в процессе лечения значимо отличалась от первоначальных значений 15,2 (Q_1 14,1; Q_3 16,9) мМЕ/мл

(до лечения 1,5, $p < 0,001$). В 13,8 % случаев концентрация ТТГ не превышала значения нормы более чем в три раза, в связи с этим не проводилась медикаментозная коррекция. У остальных пациентов (62, 86,1 %) значения ТТГ в периферической крови в процессе лечения были 12 мкМЕ/мл и более. Возникновение данного нежелательного явления происходило в интенсивную фазу лечения (на 5–6 месяце применения ПТП) (таблица 21, рисунок 14). Значения ТТГ 20 мкМЕ/мл и выше были зарегистрированы у 3 пациентов: 2 мужчин 29 и 47 лет и женщины 62 лет. У мужчин в анамнезе были отмечены вирусные гепатиты В и С, у женщины сахарный диабет второго типа. При этом у последней пациентки уровень ТТГ в исследовании был самым высоким (25,60 мкМЕ/мл). Всем пациентам (62), у которых гипотиреоз был 2-й степени тяжести, по рекомендации эндокринолога проводилась заместительная терапия Л-тироксином без отмены ПТП, начиная с 25 мкг/сут, доводя до индивидуальной терапевтической дозы (с учетом мониторинга ТТГ).

Были проанализированы данные пациентов с гипотиреозом, в зависимости от уровня ТТГ (таблица 29).

Таблица 29 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с гипотиреозом

Основные параметры наблюдения		Уровень ТТГ (n = 72)		p
		до 10 мМЕ/л (n = 10)	более 10 мМЕ/л (n = 62)	
		Mean ± SD		
Возраст, лет		39,7 ± 15,3	40,3 ± 11,5	0,474
Вес, кг		55,1 ± 15,2	58,9 ± 11,9	0,894
Индекс массы тела, кг/м ²		19,4 ± 4,5	20,2 ± 3,3	0,834
Уровень ТТГ на начало лечения Me (Q ₁ ; Q ₃), мкМЕ/мл		1,68 (0,90; 2,46)	1,82 (1,05; 3,61)	0,698
Пол:	мужчины	3	35	0,120
	женщины	7	27	

Продолжение таблицы 29

Основные параметры наблюдения		Уровень ТТГ (n = 72)		p
		до 10 мМЕ/л (n = 10)	более 10 мМЕ/л (n = 62)	
		Mean ± SD		
Сахарный диабет	да	3	4	0,079*
	нет	7	58	
Вирусный гепатит В	да	3	7	0,112
	нет	7	55	
Вирусный гепатит С	да	3	9	0,223
	нет	7	53	
Опиоидная зависимость	да	1	0	0,294*
	нет	9	62	
Синдром алкогольной зависимости	да	3	14	0,608
	нет	7	48	
Первоначальный уровень ТТГ не превышал 4,0 мкМЕ/мл	да	10	53	0,198
	нет	0	9	
Протионамид	да	10	55	0,264
	нет	0	7	
PAS	да	6	57	0,021*
	нет	4	5	
Время возникновения, дни, Me (Q ₁ ; Q ₃)	—	158 (73; 215)	166 (91; 293)	0,763
Сроки купирования, дни Me (Q ₁ ; Q ₃)	—	275 (273; 305)	274 (272; 276)	0,084
Исход излечение	да	7	47	0,694
	нет	3	15	
Примечание: * с поправкой Йетса.				

Обращает на себя внимание то, что больные, которым была применена на фоне химиотерапии МЛУ ТБ заместительная гормональная терапия Л-тироксинном, изначально в 84,1 % (53) случаев имели нормальное функционирование щитовидной железы. Время возникновения и сроки

купирования были одинаковыми у больных с легким и умеренно повышенным уровнем ТТГ. Других, дополнительных причин усугубления тяжести гипотиреоза в исследовании выявлено не было. За исключением медикаментозной причины.

Как известно, что PAS и Pto оказывают токсическое действие на функцию щитовидной железы. Больше PAS. Это подтверждается в данном исследовании ($p = 0,021$) (таблица 29). При детальном анализе пациентов, у которых развивался гипотиреоз было выяснено, что из 72-х пациентов только у семи (9,72 %) химиотерапия включала PAS (без приема Pto), среднее значение ТТГ которых составило $15,87 \pm 1,45$ (Me 15,8 (Q_1 14,7; Q_3 17,1)). Девять (12,50 %) больных принимали Pto без PAS, их среднее значения ТТГ составило $13,30 \pm 2,35$ (Me 13,67 (Q_1 10,9; Q_3 14,75)), между этими группами имеются значимые различия в значениях ТТГ: $p = 0,044$. У 56 пациентов (77,78) применялись оба препарата, значение ТТГ оказалось $15,58 \pm 2,86$ (Me 15,5 (Q_1 14,18; Q_3 16,89)). Значимых различий между этими группами по уровню ТТГ в периферической крови не обнаружилось ($p = 0,052$), однако, если разделить пациентов на тех, у кого применялся PAS (63 человека, 87,50 %) и у кого PAS не применялся (9 человек), то достигнут уровень значимости различий ($p = 0,016$). Среднее значение ТТГ при применении PAS (у 63 человек) составило $15,61 \pm 2,73$ (Me 15,68 (Q_1 14,2; Q_3 16,9)). При этом у всех больных с повышенным уровнем ТТГ жалобы на слабость, утомляемость, расстройство сна (сонливость днем, затруднение засыпания вечером, бессонницу), подавленное настроение, тоску, депрессию, а также нарушений со стороны сердечнососудистой системы (брадикардии, диастолическая артериальная гипертензия) в период приема PAS и протионамида зарегистрировано не было.

Снижение функционального состояния почек, определяемое по повышению значения креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза от исходного (при исключении патологии почек нелекарственного генеза и внеренальных причин), регистрировалось в среднем на 4,8 мес. лечения (таблица 20, рисунок 14). Лекарственное почечное повреждение было зарегистрировано у 56 (11,2 %) пациентов МЛУ ТБ. В большинстве случаев (55 пациентов из 56) проявления

нефротоксичности соответствовали первой степени тяжести (максимальная сывороточная концентрация креатинина не превышала двукратного нормального значения), только у одного пациента максимальный уровень креатинина составил 192 мкмоль/л, более чем в 2 раза исходного показателя (84 мкмоль/л). Это был мужчина 55 лет из рецидива с диссеминированным туберкулезом легких, с коморбидностью сахарным диабетом 2-го типа (максимальные значения глюкозы – 21,2 ммоль/л), схема ПТП включала Km Z Cs Lfx Pto PAS. Клинико-лабораторная картина у данного пациента соответствовала классическому варианту острого тубулоинтерстициального нефрита, который протекал в виде проявлений иммуноаллергического синдрома с развитием кожноаллергического зуда. Важно отметить, мочеотделение у него сохранялось в полном объеме, но параллельно определялась умеренная протеинурия (до 1,2 г/л) и характерные изменения мочевого осадка (зернистые цилиндры, единичные эритроциты). Кроме нефротоксичности при химиотерапии у него развивались тяжелая ототоксичность и гипотиреоз (ТТГ – 15,72 мкМЕ/мл). В связи с развитием нескольких тяжелых НПР инъекционный ПТП был исключен из схемы химиотерапии, не смотря на индивидуальный режим химиотерапии, был излечен, время лечения составило 20 месяцев.

Во всех случаях данный тип нефротоксических реакций диагностировался, в зависимости от приема аминогликозида/полипептида. При определении причинно-следственной связи были проанализированы данные пациентов относительно применения инъекционного ПТП.

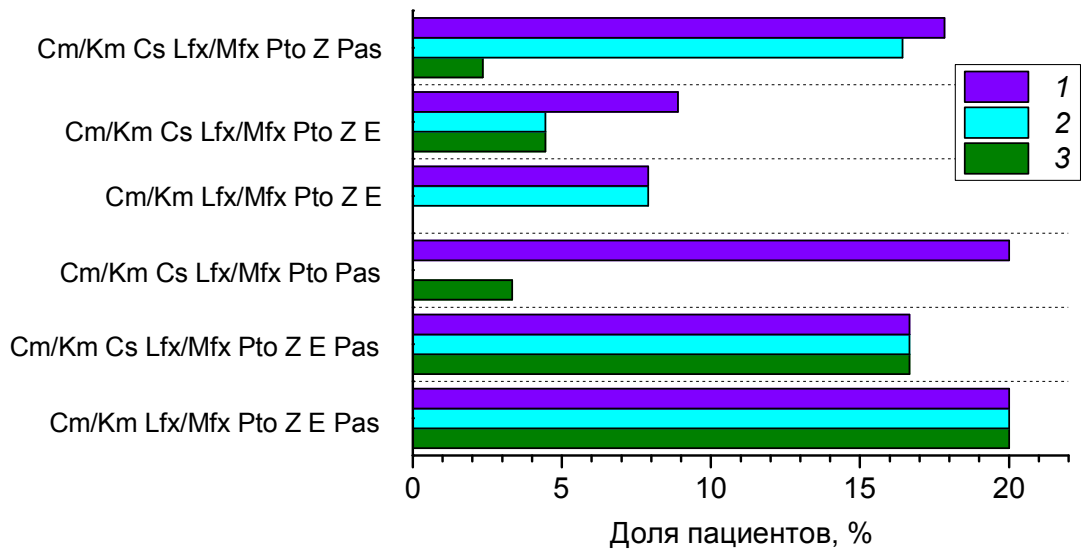


Рисунок 16 – Доля пациентов первой группы (%) с гипотиреозом (1), нефротоксичностью (2), периферической нейропатией (3) в зависимости от схем применяемого лечения

См в схемах лечения больных МЛУ ТБ применялся у 214 пациентов, у 29 из них (13,55 %) наблюдалось повышение в периферической крови концентрации креатинина (средний уровень креатинина – $(153,88 \pm 14,25)$ мкмоль/л; медиана 148,3 (Q_1 143; Q_3 164,6), минимальное и максимальное значения 141 и 182 мкмоль/л, соответственно). Нефротоксичность была обнаружена также у 27 пациентов, при лечении которых См не применялся (9,44 %, средний уровень креатинина – $(152,81 \pm 14,53)$ мкмоль/л; медиана 147,0 (Q_1 143; Q_3 157,5). Значимых различий в частоте появления нефротоксичности среди пациентов, в лечении которых применялся или не применялся См, не обнаружено: $p = 0,149$. В уровне креатинина у 56 пациентов с нефротоксичностью, в зависимости от применения См, различий также не получено: $p = 0,762$.

Канамицин применялся при лечении у 255 пациентов, у 26 (10,20 %) из них была обнаружена нефротоксичность (средний уровень креатинина в этой группе не отличался при применении См и составил $(153,03 \pm 14,76)$ мкмоль/л; медиана 146,9 Q_1 143; Q_3 159,8), минимальное и максимальное значения 141 и 192 мкмоль/л).

Нефротоксичность была обнаружена также у 30 (12,24 %) пациентов, при лечении которых Км не применялся (средний уровень креатинина оказался $(153,65 \pm 14,06)$ мкмоль/л; медиана 147,6 (Q_1 143; Q_3 164,6), минимальное и максимальное значения 141 и 192,7 мкмоль/л, соответственно). Значимых различий в уровне креатинина у пациентов, при лечении которых применялся или не применялся Км, не выявлено ($p = 0,761$). Не обнаружено также различий в частоте появления нефротоксичности, в зависимости от применения Км ($p = 0,468$). Таким образом, в исследовании не выявлена приоритетная роль применения С_т или К_м в развитии нефротоксичности. Иными словами, инъекционные ПТП с одинаковой частотой и степенью тяжести (по медиане сывороточного креатинина) вызывают нефротоксические проявления при химиотерапии МЛУ ТБ.

В то же время нас заинтересовала схема лечения С_м/К_м С_с Л_{фх}/М_{фх} Р_{то} Р_{АС} (четвертая сверху на рисунке 16) не содержащая Z, при применении которой у пациентов не регистрировались случаи подъема сывороточного креатинина. Тогда были проанализированы данные всех 500 больных (таблица 30).

Таблица 30 – Число и доля пациентов с увеличенным уровнем сывороточного креатинина в зависимости от применения в режимах химиотерапии Z (n, % [95 % ДИ])

Неблагоприятная побочная реакция		Схемы лечения с Z (n = 427)	Схемы лечения без Z (n = 73)	p
Нефротоксичность	да	51	5	0,202
	нет	376	68	

Результаты исследования не подтвердили предположение об увеличении доли пациентов с медикаментозной нефропатией, в зависимости от включения в схемы лечения Z ($p = 202$). Кроме того, было определено, что у 178 пациентов при лечении совместно с Z применялся С_т, у 28 из них (15,7 % [95 % ДИ 11,1; 21,8]) динамически наблюдалось повышение уровней креатинина в процессе лечения МЛУ ТБ. Увеличение уровня сывороточного креатинина наблюдалось также у

23 пациентов из 222, при лечении которых Z сочетался с Km (10,4 % [95 % ДИ: 7,0; 15,1]), причем у одного из этих пациентов наблюдалась нефротоксическая реакция 3 степени тяжести. Аналогично значимых различий в частоте появления медикаментозной нефропатии при применении в схемах лечения сочетаний Z + Cm или Z + Km не обнаружено ($p = 0,110$).

В целом у 114 (22,8 %) больных из 500 пролеченных на фоне лечения МЛУ ТБ возникало снижение слуха. Время появления первой жалобы на снижение слуха у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения, было зарегистрировано в конце первого месяца лечения (28-й день), медиана на 5-м (Me 152, (Q_1 76; Q_3 286) (таблица 20, рисунок 14).

Снижение слуха наблюдалось у 20 (9,35 %) пациентов из 214 с приемом Cm и у 59 (23,14 %) пациентов из 255 – Km. Мы не выявили каких-либо предикторов развития ототоксичности между пациентами МЛУ ТБ, принимающими инъекционные ПТП, за исключением того, что развитие тяжелой ототоксичности, требующей отмены данных ПТП, наблюдалось только у пациентов с применением Km (22 (8,63 %), $p = 0,0003$) (таблица 31).

Таблица 31 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с ототоксическими НПП ($n = 114$)

Параметры		В лечении использовался капреомицин		В лечении использовался канамицин		p
		Mean ± SD				
Возраст, лет	18–40	38,1 ± 12,3	19	43,5 ± 12,8	29	0,055
	41–55		13		31	
	56и более		2		13	
Вес, кг		57,9 ± 8,4		61,6 ± 12,1		0,168
Индекс массы тела, кг/м ²	16 и менее	1		4		0,147
	16,1–18,5	11		17		
	18,6–24,99	22		43		
	25,0	—		9		

Продолжение таблицы 31

Параметры		В лечении использовался капреомицин	В лечении использовался канамицин	p
		Mean ± SD		
Пол:	мужчины	22	43	0,567
	женщины	12	30	
Степень тяжести	1–2	34	51	0,0003
	3	—	22	

Нарушение зрения отмечено у 21 (4,2 %) пациента. В основном в схемах лечения у наблюдаемых пациентов использовался Е (у 19). Только у двух больных офтальмологические НПР наблюдались без применения Е. Снижение остроты зрения регистрировалось в конце интенсивной фазы лечения (Ме 156, (Q₁ 72; Q₃ 309) (см. таблицу 20, см. рисунок 14). У одного больного данная НПР была выраженной, у остальных 1–2 степени тяжести. Это был 47-летний безработный мужчина с хроническим диссеминированным туберкулезом легких. Из сопутствующих патологий у него была отмечена гипертоническая болезнь. Примечательно, что у данного пациента при лечении применялась схема без применения Е (Cm Cs Mfx Pto Z PAS).

Поражения периферической нервной системы в виде полинейропатий регистрировались в 2,8 % случаев. В основном они были сенсорного, реже двигательного характера. Жалобы на покалывание, онемение, жжение и боли в конечностях испытывали более десятка человек (14), со средним временем возникновения 184 дня (Q₁ 65; Q₃ 297) (см. таблицу 20, рисунок 15).

При анализе причинно-следственных связей было определено, что периферическую полинейропатию вызывает химиотерапия, содержащая Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS или Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E PAS.

Таким образом, наиболее частыми у больных МЛУ ТБ были гастроинтестинальные, гепатотоксические и центральные нейротоксические НПР. Наибольшее число НПР возникало в первые два месяца терапии. Преобладали

НПР 1-2 степени тяжести.

В целом, увеличение количества препаратов в схеме ведет к увеличению частоты НПР. Но выявлено также, что сочетание Ps и Cs в терапевтических схемах является наиболее неблагоприятным и вызывает увеличение частоты и тяжести побочных реакций.

В работе не найдено зависимости развития тех или иных НПР от сопутствующих заболеваний. Однако показано, что исходный повышенный уровень трансаминаз может служить предиктором развития гепатотоксической реакции.

3.2 Влияние неблагоприятных побочных реакций на эффективность и сроки лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью

Анализ эффективности лечения полного курса по четвертому режиму больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения (500) показал, что в целом эффективно завершили лечение 326 пациентов (65,2 %) (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты лечения пациентов первой группы наблюдения

Результаты лечения n, %	Группы наблюдения (n = 500)				χ^2	p
	1a (n = 437)		1б (n = 63)			
	n, %	95 % ДИ	n %	95 % ДИ		
Эффективный курс 326, 65,2	285 65,22	60,64; 69,54	41 61,08	48,74; 72,15	0,00046	0,983
Отрыв от лечения 61, 12,2	54 12,36	9,60; 15,78	7 11,11	5,49; 21,20	0,080	0,778
Неэффективный курс 73, 14,6	65 14,87	11,84; 18,51	8 12,70	6,58; 23,11	0,209	0,648
Умер от ТБ 32, 6,4	28 6,41	4,47; 9,11	4 6,35	2,50; 15,22	0,00031	0,986

Продолжение таблицы 32

Результаты лечения n, %	Группы наблюдения (n = 500)				χ^2	p
	1a (n = 437)		1б (n = 63)			
	n, %	95 % ДИ	n %	95 % ДИ		
Умер не от ТБ 3, 0,6	2 0,46	0,13; 1,66	1 1,59	0,28; 8,46	1,178	0,278
Выбыл 5, 1	3 0,69	0,24; 2,0	2 3,17	0,87; 10,85	3,443	0,064

Обращает на себя внимание высокая частота отрывов от лечения (12,2 %) и неудач в лечении (14,6 %). В первой группе наблюдения умерли от туберкулеза 33 пациента, доля умерших пациентов в подгруппах 1а и 1б наблюдения не различалась (6,41 %, [95 % ДИ 4,47; 9,11] и 6,35 %, [95 % ДИ 2,50; 15,22]), $p = 0,986$ соответственно).

Значимых различий по результатам лечения, в зависимости от появления у больных НПР не обнаружено, т. е. доли пациентов в первой группе (1а и 1б) с различными исходами были схожи ($\chi^2 = 4,83$, $p = 0,437$).

Проведен анализ структуры распределения каждого вида НПР по исходам заболевания больных МЛУ ТБ. Для расчета значимости различий в составе НПР между группами с различными результатами лечения использовался χ^2 -тест с попарным сравнением: «эффективное-прерывание», «эффективное-неэффективное» и «эффективное-умер» (таблица 33). Значимых различий в составе наблюдавшихся НПР между группами не обнаружено. Ни в одной из групп данного сравнения мы не выявили отрицательного вклада развившегося одного вида НПР на неблагоприятный исход заболевания. Несмотря на это, необходимо остановиться на некоторых тенденциях. В первую очередь обращает на себя внимание то, что те, кто прервал лечение, были пролечены неэффективно и среди тех, кто умер от туберкулеза, наблюдалась высокая доля метаболических НПР (в 65,6 %, 60,3 % и 59,4 % соответственно). Однако, значимых различий между группами с разными результатами лечения (включая эффективный курс), в зависимости от появления метаболических НПР или их отсутствия, не

обнаружено, $p = 0,810$. Аналогичная ситуация, но с меньшим распределением выявилась у больных гастроинтестинальными НПР (61,7 %, 47,5 %, 58,9 %, 50,0 % соответственно, $p = 0,150$). Высоки доли пациентов с гепатотоксическими НПР среди умерших от туберкулеза пациентов (43,8 %) и с нейротоксическими НПР среди больных с неэффективным курсом (46,6 %), тем не менее, нельзя утверждать, что появление гепатотоксической НПР значительно повышает вероятность гибели пациента ($p = 0,305$) или появление нейротоксических НПР значительно повышает вероятность неэффективного исхода терапии ($p = 0,701$). При этом необходимо отметить, что в группе пациентов с эффективным курсом лечения при химиотерапии наблюдалась высокая частота встречаемости НПР (87,4 %), включая, кроме вышеперечисленных, и нефротоксичность, ототоксичность, а также гипотиреоз. Регистрация пациентов с данными типами НПР, у которых наблюдалось успешное лечение, была даже чуть больше, чем в среднем по общей выборке (таблица 33).

Таблица 33 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от наличия неблагоприятных побочных реакций (исключены исходы «выбыл» и «умер не от туберкулеза»)

Неблагоприятные побочные реакции	Результаты лечения (n = 492)			
	эффективный курс (n = 326) (%, [95 % ДИ])	отрыв (n = 61) (%, [95 % ДИ])	неэффективный курс (n = 73) (%, [95 % ДИ])	умер от ТБ (n = 32) (%, [95 % ДИ])
Гастроинтестинальные (n = 289)	201, 61,7 [56,3; 66,8]	29, 47,5 [35,5; 59,8]	43, 58,9 [47,4; 69,5]	16, 50,0 [33,6; 66,4]
Гепатотоксические (n = 174)	121, 37,1 [32,1; 42,5]	14, 23,0 [14,2; 34,9]	25, 34,2 [24,4; 45,7]	14, 43,8 [28,2; 60,7]
Метаболические (n = 295)	192, 58,9 [53,5; 64,1]	40, 65,6 [53,0; 76,3]	44, 60,3 [48,8; 70,7]	19, 59,4 [42,3; 74,5]
Нейротоксические (n = 219)	153, 46,9 [41,9; 52,4]	23, 37,7 [26,6; 50,3]	34, 46,6 [35,6; 57,9]	9, 28,1 [15,6; 45,4]

Продолжение таблицы 33

Неблагоприятные побочные реакции	Результаты лечения (n = 492)			
	эффективный курс (n = 326) (%, [95 % ДИ])	отрыв (n = 61) (%, [95 % ДИ])	неэффективный курс (n = 73) (%, [95 % ДИ])	умер от ТБ (n = 32) (%, [95 % ДИ])
Аллергические (n = 121)	86, 26,4 [21,9; 31,4]	14, 23,0 [14,2; 34,9]	17, 23,3 [15,1; 34,2]	4, 12,5 [5,0; 28,1]
Офтальмологические (n = 21)	12, 3,9 [2,1; 6,3]	1, 1,6 [0,3; 8,7]	7, 9,6 [4,7; 18,5]	1, 3,1 [0,6; 15,7]
Ототоксические (n = 114)	81, 24,8 [20,5; 29,8]	11, 18,0 [10,4; 29,5]	17, 23,3 [15,1; 34,2]	5, 15,6 [6,9; 31,8]
Эндокринные (повышение ТТГ) (n = 71)	54, 16,6 [12,9; 21,0]	3, 4,9 [1,7; 13,5]	13, 17,8 [10,7; 28,1]	1, 3,1 [0,6; 15,7]
Нефротоксические (n = 56)	46, 14,1 [10,7; 18,3]	1, 1,6 [0,3; 8,7]	5, 6,8 [3,0; 15,1]	4, 12,5 [5,0; 28,1]
Периферические нейропатии (n = 14)	7, 2,1 [1,0; 4,4]	0, 0 [0; 5,9]	5, 6,8 [3,0; 15,1]	2, 6,3 [1,7; 20,1]
p	—	0,114	0,221	0,324

Однако, при сравнении только эффективного и неэффективного лечения без учета прервавших лечение и умерших обнаружено, что при появлении офтальмологических НПР или периферической нейропатии вероятность неэффективного лечения была значимо больше: $p = 0,032$ и $0,033$ соответственно.

Для определения вклада НПР в результативность лечения далее были отдельно проанализированы данные пациентов МЛУ ТБ с неблагоприятными исходами лечения, под которыми подразумевались смерть и неудача в лечении, в сравнении с эффективно пролеченными больными. В таблице 34 представлен данный анализ, где мы сравнивали частоты появления НПР каждого типа в отдельности для двух результатов лечения (эффективного и неэффективного), поэтому их доля определялась от данных исходов лечения (326 и 105 соответственно). Больные с перерывом в лечении, а также выбывшие и умершие

не от туберкулеза, в анализ не вошли.

Данные таблицы 34 демонстрируют, что между созданными группами имеются различия в частоте появления периферической нейропатии, которая чаще встречается в группе неэффективно пролеченных больных (6,7 %, [95 % ДИ 3,3; 13,2]) и 2,1 %, [95 % ДИ 1,0; 4,3]) соответственно, $p = 0,023$). Это подтверждает отношение шансов: ОШ = 3,26, [95 % ДИ 1,11; 9,51]. Таким образом, мы подтвердили предыдущие данные, что на фоне химиотерапии появление периферической нейропатии увеличивает шансы наступления неблагоприятного исхода у больных МЛУ ТБ (неэффективного лечения) более чем в три раза. Что касается офтальмологических НПР такая связь не определилась ($p = 0,095$).

Таблица 34 – Анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от развития НПР (исключены исходы «выбыл», «умер не от туберкулеза» и «прерывание лечения»)

Неблагоприятные побочные реакции		Результаты лечения, n (%)		χ^2 , p
		благоприятный (эффективный курс, n = 326)	неблагоприятный (неэффективный курс, умер от ТБ, n = 105)	
Гастроинтестинальные	да	201 (61,7)	59 (56,2)	0,99, 0,319
	нет	125 (38,3)	46 (43,8)	
Гепатотоксические	да	121 (37,1)	39 (37,1)	2,4, 0,996
	нет	205 (62,9)	66 (62,9)	
Нейротоксические	да	153 (46,9)	43 (41,0)	1,15, 0,285
	нет	173 (53,1)	62 (59,0)	
Метаболические	да	192 (58,9)	63 (60,0)	0,04, 0,841
	нет	134 (41,1)	42 (40,0)	
Аллергические	да	86 (26,4)	21 (20,0)	1,73, 0,188
	нет	240 (73,6)	84 (80,0)	

Продолжение таблицы 34

Неблагоприятные побочные реакции		Результаты лечения, n (%)		χ^2 , p
		благоприятный (эффективный курс, n = 326)	неблагоприятный (неэффективный курс, умер от ТБ, n = 105)	
Ототоксические	да	81 (24,8)	22 (21,0)	0,66, 0,416
	нет	245 (75,2)	83 (79,0)	
Офтальмологические	да	12 (3,7)	8 (7,6)	2,78, 0,095
	нет	314 (96,3)	97 (92,4)	
Эндокринные (повышение ТТГ)	да	54 (16,6)	14 (13,3)	0,62, 0,430
	нет	272 (83,4)	91 (86,7)	
Нефротоксичность	да	46 (14,1)	9 (8,6)	2,19, 0,139
	нет	280 (85,9)	96 (91,4)	
Периферические нейропатии	да	7 (2,1)	7 (6,7)	5,16, 0,023
	нет	319 (97,9)	98 (93,3)	

Наряду с этим, основываясь в исследовании на том, что у пациентов с МЛУ ТБ наблюдались в среднем по три различных типа НПР, как правило, две из них относились к неблагоприятным гастроинтестинальным и гепатотоксическим реакциям, мы проанализировали влияние различных сочетаний НПР на исход лечения. Анализ не определил ту совокупность разных вариантов НПР, которые возникают при лечении больных МЛУ ТБ, влияющую на отрицательные исходы химиотерапии (таблица 35).

Таблица 35 – Совокупность частот НПР разных типов у пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения при различных результатах лечения (исключены исходы «выбыл», «умер не от туберкулеза»)

Неблагоприятные побочные реакции	Количество пациентов								p
	неэффективный курс, n = 73		отрыв, n = 61		умер от тб, n = 32		эффективный курс, n = 326		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Диспепсия + гепатотокси- ческие + нейротоксические (ЦНС) + метаболические	11	15,07	3	4,92	6	18,75	43	13,19	0,484
Диспепсия + гепатотокси- ческие + нейротоксические (ЦНС) + ототоксические	3	4,11	1	1,64	2	6,25	24	7,36	0,548
Диспепсия + гепатотокси- ческие + нейротоксические (ЦНС) + гипотиреоз	5	6,85	0	0	0	0	12	3,68	0,161
Диспепсия + гепатотокси- ческие + нейротоксические (ЦНС) + снижение зрения	2	2,74	0	0	1	3,13	2	0,61	0,227
Диспепсия + гепатотокси- ческие + нейротоксические (ЦНС) + аллергические	3	4,11	2	3,28	1	3,13	19	5,83	0,894
Диспепсия + гепатотокси- ческие + метаболические + ототоксические	3	4,11	2	3,28	2	6,25	29	8,90	0,595
Диспепсия + гепатотокси- ческие + метаболические + гипотиреоз	7	9,59	0	0	0	0	15	4,60	0,071
Диспепсия + гепатотокси- ческие + метаболические + снижение зрения	2	2,74	0	0	1	3,13	4	1,23	0,494
Диспепсия + гепатотокси- ческие + метаболические + аллергические	5	6,85	3	4,92	1	3,13	30	9,20	0,704

При этом обращает на себя внимание фактически одинаковая частота больных в неудачах в лечении (15,07 %), умерших от туберкулеза (18,75 %) и эффективно завершивших лечение (13,19 %) при часто встречающихся сочетаниях НПР: гастроинтестинальных, гепатотоксических, метаболических и неврологических. При данном сочетании НПР высока доля пациентов, самостоятельно прекращающих лечение (4,92 %). Сочетание гиперурикемии, гипотиреоза с гастроинтестинальными и гепатотоксическими реакциями встречались при неэффективном исходе лечения в 9,59 % случаев, хотя сочетание этих же видов НПР регистрировалось в 4,60 % случаев у излеченных пациентов и вообще не наблюдалось у умерших и прервавших лечение. Рассматривая влияние тяжести развившихся НПР на исходы заболевания, мы пришли к выводу, что прекращение терапии на время их коррекции значительно сокращает долю успешно пролеченных больных (таблица 36).

Таблица 36 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения (1а) в зависимости от степени тяжести НПР (n, %)

Результаты лечения, (n = 437)	Степень тяжести НПР, n, %							
	1 24, 5,49		2 315, 72,08		3 94, 21,51		4 4, 0,92	
	n, %	95 % ДИ	n, %	95 % ДИ	n, %	95 % ДИ	n, %	95 % ДИ
Эффективный курс	12, 2,75	1,58; 4,74	198, 45,31	41,38; 50,69	75, 17,16	13,92; 20,98	—	—
Отрыв от лечения	5, 1,14	0,49; 2,65	44, 10,07	7,99; 13,76	5, 1,14	0,49; 2,65	—	—
Неэффективный курс	4, 0,92	0,36; 2,33	49 11,21	8,99; 15,02	8, 1,83	0,93; 3,57	4, 0,92	0,36; 2,33
Умер от ТБ	3, 0,69	0,23; 2,0	20, 4,48	3,17; 7,24	5, 1,14	0,49; 2,65	—	—
Умер не от ТБ	—	—	2, 0,46	0,13; 1,66	—	—	—	—
Выбыл	—	—	2 0,46	0,13; 1,66	1 0,23	0,04; 1,28	—	—
p (χ^2 Пирсона)	0,522		0,478		0,024		< 0,001	

Обнаружены значимые различия в успешности лечения между группами пациентов с НПР 1–2-й степени тяжести и с НПР 3 степени: ($\chi^2 = 14,936$, $p = 0,024$). У 4 пациентов с НПР 4 степени тяжести терапия определена как неэффективная в связи с клинической необходимостью ее прекращения. Как уже было отмечено, НПР 3-й степени тяжести наблюдались у 94 пациентов (21,5 %). У 35 пациентов наблюдалось лишь по одной НПР 3 степени, у 11 пациентов – по две, у 35 – по три. В целом, из 94 пациентов с тяжелыми НПР были излечены 75, т. е. 79,7 %. Почти такой же процент успешного лечения (77,27 %) наблюдался среди пациентов, у которых возникло 4 и более НПР третьей степени. У одного пациента было 7 таких реакций, но он оторвался от лечения. У трех пациентов наблюдалось по 6 НПР 3 степени тяжести, и все они эффективно завершили лечение. У 6 пациентов наблюдалось по 5 тяжелых НПР – половина из них были успешно излечены.

Далее был проведен анализ сроков купирования каждого из появившихся симптомов и/или лабораторных показателей, указывающих на развитие НПР (таблица 37). Рассмотрение сроков купирования НПР показал, что медикаментозно купируются до 7 дней следующие симптомы: гастроинтестинальные – диарея, изжога, отрыжка, тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, в кишечнике, в эпигастрии, метеоризм и задержка стула; нейротоксические – нарушение сна, раздражительность, психотические расстройства, галлюцинация, подавленность, плаксивость, головная боль, тревога, эпилептический припадок, возбуждение, головокружение; аллергические – сыпь и зуд.

Таблица 37 – Влияние сроков купирования НПР на исходы лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Побочные реакции	Описание												Сравнение	
	общее				неэффективный курс лечения				эффективный курс лечения					
	n	Q ₁	Me	Q ₃	n	Q ₁	Me	Q ₃	n	Q ₁	Me	Q ₃	U– Манна – Уитни	p
Диарея	89	2	3	4	13	2	2	4	76	2	3	4	372,000	0,145
Изжога	192	3	5	6	29	3	5	6	163	3	5	6	2 333,500	0,911
Отрыжка	1	9	9	9	0	—	—	—	1	9	9	9	—	—
Тяжесть в эпигастрии	6	1	3	5,25	2	2	3,5		4	1	2,5	5,5	3,000	0,639
Тошнота	194	2	3	4	32	2	3	3,75	162	2	3	4	2 513,500	0,777
Рвота	182	2	2	2	30	2	2	2	152	2	2	2	2 280,000	1,000
Боль в правом подреберье	65	2	2	3	13	2	2	3	52	2	2	3	289,000	0,395
Боль в кишечнике	27	0	1	1	2	1	1	1	25	0	1	1	18,000	0,456
Боль в эпигастрии	72	2	2	2	13	2	2	2	59	2	2	2	347,500	0,533
Метеоризм	27	3	3	3	2	3	3	3	25	3	3	3	21,000	0,548
Задержка стула	1	5	5	5	0	—	—	—	1	5	5	5	—	—
Снижение аппетита	29	7	10	12	3	3	7	—	26	9,25	11	12	14,500	0,076
Повышение билирубина	4	4,75	14	48	0	—	—	—	4	4,75	14	48	—	—
Нарушение сна	124	2	2	3	25	2	2	3	99	1	2	3	1 159,000	0,609
Раздражительность	8	2,25	5	7	0	—	—	—	8	2,25	5	7	—	—

Продолжение таблицы 37

Побочные реакции	Описание												Сравнение	
	общее				неэффективный курс лечения				эффективный курс лечения					
	n	Q ₁	Me	Q ₃	n	Q1	Me	Q ₃	n	Q ₁	Me	Q ₃	U– Манна – Уитни	p
Психотические расстройства	15	1	3	4	3	1	3	—	12	1	2	4	14,000	0,549
Галлюцинация	4	0,25	2	4,5	1	1	1	1	3	0	3	—	1,000	0,655
Мышечные подергивания	36	1	2,5	4	8	1	3	4,75	28	1	2,5	4	106,000	0,817
Подавленность	44	6	7	9	9	5	8	8,5	35	6	7	9	149,000	0,803
Истерика	1	21	21	21	0	—	—	—	1	21	21	21	—	—
Плаксивость	2	1	6	—	0	—	—	—	2	1	6		—	—
Возбуждение	5	2,5	3	7,5	0	—	—	—	5	2,5	3	7,5	—	—
Тревога	77	2	2	3	12	1,25	2	3	65	2	2	3	369,000	0,755
Снижение памяти	2	3	3,5	—	0	—	—	—	2	3	3,5	—	—	—
Эпилептический припадок	3	0	0	—	0	—	—	—	3	0	0	—	—	—
Головная боль	60	2	2	2,75	9	2	2	3	51	2	2	2	176,000	0,218
Боль в мышцах	29	9	10	10,5	7	9	10	10	22	9	10	11	53,000	0,200
Боль в суставах	139	7	9	11	23	7	10	11	116	7	9	11	1 297,000	0,833
Повышение мочевой кислоты	159	61	62	91	27	61	62	92	132	60,25	62	91	1 580,500	0,351

Окончание таблицы 37

Побочные реакции	Описание												Сравнение	
	общее				неэффективный курс лечения				эффективный курс лечения					
	n	Q ₁	Me	Q ₃	n	Q ₁	Me	Q ₃	n	Q ₁	Me	Q ₃	U- Манна – Уитни	p
Повышение ТТГ	67	273	274	276	13	272,5	274	275,5	54	273	274	276	323,5	0,660
Снижение калия	43	29	30	31	9	29	30	31	34	27,75	30	31	124,500	0,381
Кожный зуд	91	1	1	2	17	1	1	2	74	1	1	2	546,000	0,346
Кожная сыпь	38	2	2,5	4	5	1	2	7	33	2	3	4	82,500	1,000
Снижение зрения	20	2,25	10	18,25	6	2	8	15,75	14	2,75	10	20	33,000	0,451
Нарушение слуха	399	0	0	0	69	0	0	0	330	0	0	0	10 992,000	0,501
Головокружение	33	1	2	2	6	1	2	2,25	27	1	2	2	62,500	0,344
Повышение трансаминаз	93	31	31	61	13	30,5	31	76,5	80	31	31	61	489,000	0,723
Нефротоксичность (повышение креатинина)	52	30	31	54	4	30,25	31	31	48	30,00	31	57,75	76,000	0,477
Периферические нейропатии	12	30,25	31,50	58,25	5	16	31	45	7	31	51	64	8,000	0,120

До месяца, несмотря на медикаментозную помощь, проявляются гепатотоксические реакции в виде повышения трансаминаз, гипокалиемия и нефротоксичности в виде повышения креатинина.

В течение 2-х месяцев могут длиться нежелательные эффекты гиперурикемии. Самые длительные с точки зрения течения НПР – это проявления гипотиреоза, где медиана купирования составила 274 (Q_1 273; Q_3 276) дня. Что касается ототоксичности, то все выявленные случаи ее проявления не восстановили исходный уровень аудиограмм пациентов до первоначальных значений, и поэтому в представленной таблице время купирования не указано.

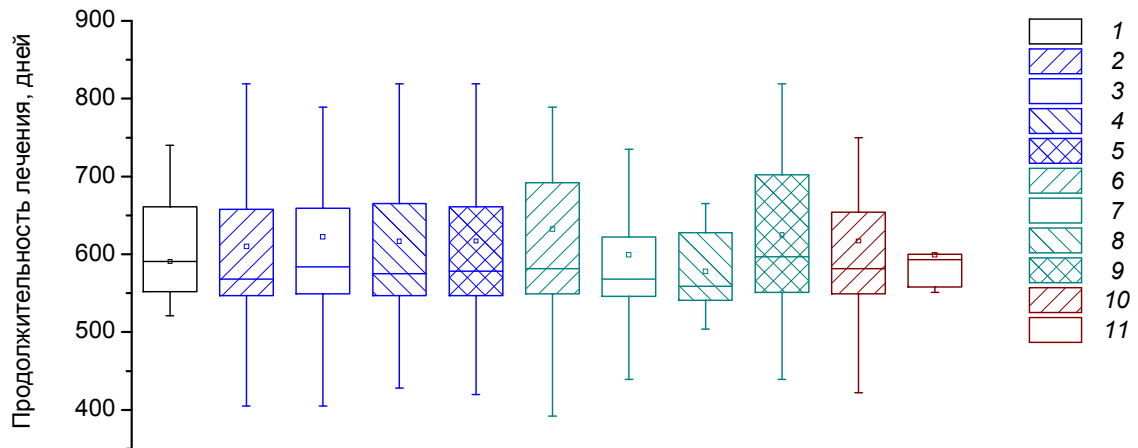
Далее в анализе мы сопоставили время купирования НПР с эффективными и неэффективными результатами лечения больных МЛУ ТБ в первой группе наблюдения (аналогично как в предыдущем анализе). Было определено, что удлинение сроков купирования не влияет на неблагоприятный исход химиотерапии пациентов.

Таким образом, имеющиеся в арсенале врачей алгоритмы мониторингования, методы и средства купирования НПР, позволяют заключить, что в целом возникающим НПР можно противостоять, достигая эффективности лечения более чем в 60 % случаев. Анализируя влияния НПР на сроки успешной химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения было выяснено, что медианы продолжительности лечения больных с развитием НПР и без были сопоставимы и составили 572 (Q_1 547; Q_3 650) и 591 (Q_1 552; Q_3 661) ($p = 0,519$) дня соответственно (около 18 мес. лечения). При этом они значимо не изменялись от присутствия НПР различных типов и были схожи, за исключением аллергических и нефротоксических НПР (таблица 38).

Таблица 38 – Продолжительность лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с различными исходами заболевания в зависимости от наличия НПР

Побочные реакции	Время лечения, дни Me (Q ₁ ; Q ₃)		p
	благоприятный (эффективный курс, n = 326)	неблагоприятный (неэффективный курс n = 73)	
Гастроинтестинальные	572 (547; 659)	610 (357; 840)	0,738
Гепатотоксические	584 (550; 659)	609 (432; 875)	0,923
Нейротоксические (ЦНС)	575 (548; 670)	610 (357; 786)	0,843
Метаболические	579 (548; 662)	597 (372; 844)	0,492
Аллергические	582 (549; 695)	840 (573; 951)	0,006
Ототоксические	571 (546; 629)	617 (431; 933)	0,159
Офтальмологические	559 (539; 629)	370 (255; 707)	0,220
Эндокринные (повышение ТТГ)	597 (552; 705)	714 (512; 1032)	0,216
Нефротоксичность	582 (549; 655)	905 (599; 1200)	0,044
Периферические нейропатии	593 (558; 600)	486 (253; 782)	0,516

Было выяснено, что у пациентов с неэффективным курсом, у которых присутствовал кожно-аллергический синдром и увеличивался на фоне химиотерапии креатинин в периферической крови, сроки лечения больных по медиане достигали 840 и 905 дней, соответственно ($p = 0,006$ и $p = 0,04$ соответственно). Максимальный период лечения (около 20 месяцев) регистрировался у пациентов с гипотиреозом и периферическими нейропатиями (Me 597 и 593 дня соответственно) (рисунок 17).



Примечание: 1 – без НПР, 2 – гастроинтестинальные НПР, 3 – гепатотоксичность, 4 – нейротоксические, 5 – метаболические, 6 – аллергические, 7 – ототоксические, 8 – офтальмологические, 9 – гипотиреоз, 10 – нефротоксичность, 11 – периферические neuropathies

Рисунок 17 – Продолжительность эффективного лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения

Дальнейший анализ установил, что сроки лечения удлиняются у пациентов, имеющих несколько типов НПР. Продолжительность лечения до 600 дней и более 600 дней имеет значимые различия в количестве появившихся у пациентов МЛУ ТБ НПР. На рисунке 18 данная особенность проиллюстрирована. Появление НПР 2-х разных типов соответствуют срокам лечения до 600 дней, как правило, это сочетание диспепсии с гепатотоксичностью или нейротоксичностью. Продолжительность более 600 дней соответствует появлению НПР 3-х и более разных типов (рисунок 18).

При этом, если мы сравним медианы сроков лечения пациентов, у которых развивались сочетание до трех видов НПР с больными, где были зарегистрированы более трех видов НПР, то, аналогично, время химиотерапии у последних значимо возрастает ($p = 0,023$; $p = 0,015$) (таблица 39).

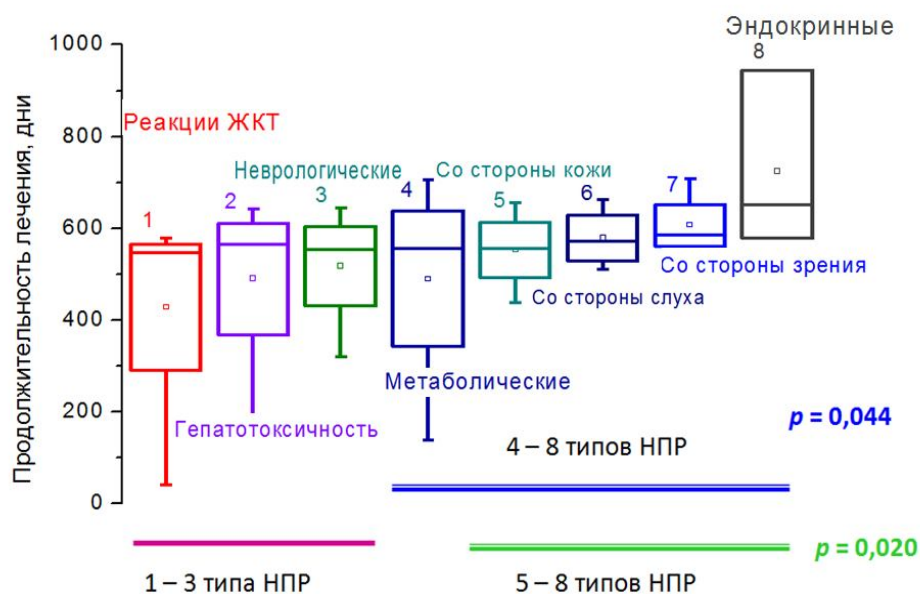


Рисунок 18 – Продолжительность лечения эффективно излеченных больных МЛУ ТБ в зависимости от количества развившихся НПР

Таблица 39 – Продолжительность успешного лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от количества развившихся НПР

Количество зарегистрированных НПР	Время лечения, дни			p
	Min	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Max	
1–3 (n = 155)	222	562 (545; 633)	1 044	—
4–8 (n = 130)	287	580 (548; 684)	1 269	0,023*
5–8 (n = 65)	439	593 (553; 659)	1 269	0,015*
Примечание.* – уровень значимости различий по сравнению с группой пациентов с НПР от одной до трех.				

Таким образом, сроки химиотерапии МЛУ ТБ на фоне химиотерапии увеличиваются при развитии у больных от трех видов различных НПР.

3.3 Анализ переносимости и эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина

При анализе химиотерапии больных МЛУ ТБ, в зависимости от включения в режимы химиотерапии Вq следует указать (глава 2), что пациенты по основным характеристикам были идентичны, за исключением того, что в группе, где применялся Вq, у половины (52,17 %) был фиброзно-кавернозный туберкулез, тогда как в первой группе их доля составила лишь 16,4 % ($p = 0,007$). Во второй группе наблюдения в 69,6 % случаев имелась сопутствующая патология (в 65,4 % случаев в первой группе), различия коснулись случаев наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь – 17,4 % и 4,0 % соответственно) и тугоухости (21,7 % и 6,0 % соответственно), $p = 0,013$ и $0,012$ соответственно.

Результаты исследования показали, что во второй группе пациентов НПР наблюдались у 22 из 23 человек (у 95,7 % пациентов), т. е. частота появления НПР в группе с включением Вq оказалась несколько больше, чем в основной (87,4 % из 500 пациентов первой группы), но различия были незначимы: $p = 0,238$. Во второй группе наблюдения всего было зарегистрировано 170 эпизодов развития НПР.

В среднем у одного пациента наблюдались семь (Ме 7,39, [95 % ДИ 5,24; 9,54]) различных симптомов и лабораторных показателей, указывающих на развитие тех или иных НПР. Тогда как в группе без его применения среднее число реакций на одного пациента составило пять (Ме 5,01, [95 % ДИ 4,67, 5,34, $p = 0,024$]).

Гепатотоксические и аллергические реакции наблюдались в два раза чаще в группе пациентов с применением Вq (в 60,9 % и 43,5 % случаев соответственно, при 35,0 % и 24,6 % в первой группе, $p = 0,012$ и $0,042$ соответственно). Офтальмологических НПР, связанных со снижением зрения, во второй группе не наблюдалось (таблица 40).

Таблица 40 – Частота и доля неблагоприятных побочных реакций, возникающих при лечении больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения

Побочные реакции	Группы наблюдения (n = 523)		p
	группа 1 (n = 500) n, %, [95 % ДИ]	группа 2 (n = 23) n, %, [95 % ДИ]	
Гастроинтестинальные	293, 58,6 [54,3; 62,9]	17, 73,9 [53,5; 87,4]	0,144
Гепатотоксические	175, 35,0 [30,9; 39,3]	14, 60,9 [40,8; 77,9]	0,012
Нейротоксические (ЦНС)	222, 44,4 [40,1; 48,8]	14, 60,9 [40,8; 77,9]	0,121
Метаболические	226, 45,2 [40,9; 49,6]	16, 69,6 [49,2; 84,4]	0,331
Аллергические	123, 24,6 [21,0; 28,6]	10, 43,5 [25,7; 63,2]	0,042
Ототоксические	114, 22,8 [19,3; 26,7]	7, 30,4 [15,6; 50,8]	0,396
Эндокринопатии (повышение ТТГ)	72, 14,4 [11,6; 17,7]	1, 4,3 [0,8; 20,9]	0,316
Нефротоксичность	56, 11,2 [8,7; 14,3]	1, 4,3 [0,8; 20,9]	0,174
Офтальмологические	21, 4,2 [2,8; 6,3]	0 [0; 14,3]	0,302
Периферические нейропатии	14, 2,8 [1,7; 4,6]	10, 43,5 [25,7; 63,2]	< 0,001

При оценке времени возникновения НПР в группе больных, получавших Вq, регистрируемых по появлению первых симптомов или лабораторных данных, было выявлено более раннее появление тошноты, снижение аппетита, центральных нейротоксических реакций (повышенной возбудимости) и гипокалиемии. Медианы появления тошноты и снижения аппетита составили 26 (Q₁ 7; Q₂ 38) и 44 (Q₁ 27; Q₂ 74) дня, у больных без Вq Ме 75 (Q₁ 20; Q₂ 191) и 136 (Q₁ 45; Q₂ 287) дней соответственно, p = 0,026, p = 0,049, соответственно, нейротоксической НПР в виде повышенной возбудимости больного составили

43 (Q_1 14; Q_2 61) и 91 (Q_1 63; Q_2 116) дня соответственно, $p = 0,040$ и явлений гипокалиемии 39 (Q_1 24; Q_2 112) и 189 (Q_1 108; Q_2 353) дня соответственно, $p < 0,001$ (таблица 41).

Таблица 41 – Время возникновения НПР после начала лечения у больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения, дни (Me (Q_1 ; Q_3))

НПР	Время возникновения НПР, Me (Q ₁ ; Q ₃)		p
	группа 1 (n = 500)	группа 2 (n = 23)	
1. Гастроинтестинальные			
Диарея	65 (15; 218)	19 (6; 56)	0,056
Изжога	80 (21; 196)	29 (6; 85)	0,155
Отрыжка	(12, 33)	—	—
Тяжесть в эпигастрии	12 (5; 26)	62 (13; 147)	0,174
Тошнота	75 (20; 191)	26 (7; 38)	0,026
Рвота	77 (21; 205)	64 (31; 91)	0,731
Боль в кишечнике	65 (17; 228)	—	—
Боль в эпигастрии	86 (31; 261)	42 (36, 174)	0,703
Метеоризм	57 (17; 259)	9 (4, 14)	0,085
Задержка стула	(12)	—	—
Снижение аппетита	136 (45; 287)	44 (27; 74)	0,049
2. Гепатотоксические			
Боль в правом подреберье	144 (53; 349)	110 (88; 172)	0,699
Повышение билирубина	189 (28; 424)	118 (77, 159)	0,817
Повышение трансаминаз	69 (25; 193)	46 (30; 98)	0,363
Желтушность кожных покровов	157 (63; 395)	94 (71; 147)	0,491
3. Нейротоксические (ЦНС)			
Нарушение сна	98 (26; 287)	65 (5; 95)	0,130
Раздражительность	65 (40; 135)	31 (18; 77)	0,075
Психоз	228 (153; 318)	—	—
Галлюцинации	(6, 35, 67, 352)	—	—
Подавленность	110 (42; 244)	233 (168; 297)	0,350
Истерика	(54)	—	—

Продолжение таблицы 41

НПР	Время возникновения НПР, Me (Q ₁ ; Q ₃)		p
	группа 1 (n = 500)	группа 2 (n = 23)	
Плаксивость	(4, 222)	(110)	—
Возбуждение	91 (63; 116)	43 (14; 61)	0,040
Тревога	118 (37; 272)	105 (25; 204)	0,585
Снижение памяти	(7, 32)	—	—
Эпилептический припадок	113 (109, 128)	55 (18, 61)	0,050
Головная боль	132 (40; 268)	67 (25; 123)	0,120
4. Метаболические			
Снижение калия	189 (108; 353)	39 (24, 112)	< 0,001
Судорожные подергивания	161 (70; 249)	23 (2; 43)	0,063
Боль в мышцах	114 (45; 194)	77 (51; 103)	0,512
Повышение мочевой кислоты	36 (20; 111)	32 (11; 118)	0,703
Боль в суставах	81 (35; 194)	77 (37; 108)	0,390
5. Аллергические			
Зуд кожи	62 (19; 148)	20 (11; 102)	0,308
Кожные высыпания	96 (56; 268)	20 (13; 82)	0,090
6. Ототоксические			
Снижение слуха	152 (76; 286)	52 (33, 139)	0,071
Головокружение	119 (38; 252)	111 (29; 172)	0,503
7. Офтальмологические	156 (72; 309)	—	—
8. Эндокринные (повышение ТТГ)	163 (91; 285)	(31)	—
9. Нефротоксичность	146 (59; 250)	(33)	—
10. Периферические нейропатии	184 (65; 297)	113 (61; 167)	0,266

Сравнительный анализ тяжести течения НПР у больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения представлен в таблице 42.

Таблица 42 – Частота и доля нежелательных побочных реакций разной степени тяжести у больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения

Побочные реакции	Группы наблюдения (n = 523)				P
	группа 1 (n = 500), n, %		группа 2 (n = 23) n, %		
	1-2 степени	3-4 степени	1-2 степени	3 степени	
Гастроинтестинальные	248 (49,6)	45 (9,0)	17 (73,9)	0	0,052
Гепатотоксические	157 (31,4)	18 (3,6)	8 (34,8)	6 (26,1)	< 0,001
Нейротоксические (ЦНС)	201 (40,2)	21 (4,2)	12 (52,2)	2 (8,7)	0,238
Метаболические	283 (56,6)	14 (2,8)	16 (69,6)	0	0,395
Аллергические	121 (24,2)	2 (0,4)	10 (43,5)	0	0,111
Ототоксические	91 (18,2)	23 (4,6)	7 (30,4)	0	0,225
Поражение органа зрения	20 (4,0)	1 (0,2)	0	0	0,605
Эндокринные (повышение ТТГ)	72 (14,4)	0	1 (4,3)	0	0,174
Нефротоксические	55 (11,0)	1 (0,2)	1 (4,3)	0	0,585
Периферические нейропатии	14 (2,8)	0	10 (43,5)	0	< 0,001
Всего	339 (67,8)	98 (19,6)	15 (65,2)	7 (30,4)	0,306*
Примечание * – в строке «всего» представлено сравнение в группах наблюдения между легкими и умеренными НПР (1-2 степени тяжести) и тяжелыми и жизнеугрожающими (3-4 степени).					

Нежелательные побочные реакции 3-4 степени наблюдались у пятой части пациентов первой группы наблюдения (19,6 %, 98 пациентов из 500) и почти у трети пациентов второй группы (30,4 %, 7 пациентов из 23), однако статистически различия незначимы: $p = 0,205$. Не обнаружено также значимых различий в частоте появления НПР 1-2 и 3-4 степени тяжести между первой и второй группами ($p = 0,306$, см. таблицу 42), а также в частотах появления НПР в целом.

Следует отметить, что у больных второй группы гастроинтестинальные НПР проявлялись только 1–2 степени тяжести (у 17 больных (73,9 %)), тогда как в первой группе без В_q НПР данного типа были у пациентов 3-4 степени (у 45 больных (9,0 %), из них у 4-х жизнеугрожающие). При этом доля пациентов с проявлениями периферической нейропатии 1-2 степени тяжести значимо

увеличивалась во второй группе (у 10 пациентов (43,5 %), по сравнению с 14 (2,8 %) в группе без применения Vq, $p < 0,001$). Важной отличительной особенностью было то, что при совместном использовании ПТП и Vq чаще встречались гепатотоксические НПР 3-й степени тяжести. Они наблюдались в 26,4 % случаев пациентов с применением Vq (6), тогда как без него только в 3,6 % ($p < 0,001$).

С учетом того, что аллергические и периферические нейротоксические проявления были легкими и умеренными, был проведен сравнительный анализ данных больных, развивающих тяжелые гепатотоксические НПР в двух группах наблюдения (таблица 43).

Таблица 43 – Сравнительная характеристика больных двух групп наблюдения, развивающих на фоне химиотерапии МЛУ ТБ тяжелые гепатотоксические НПР

Параметры		В лечении не использовался бедаквилин (n = 18)	В лечении использовался бедаквилин (n = 6)	p
		Mean ± SD		
Возраст, лет		39,2 ± 11,4	34,3 ± 5,3	0,462
Вес, кг		57,3 ± 12,3	53,4 ± 5,6	0,484
Вес, кг		57,3 ± 12,3	53,4 ± 5,6	0,217
Пол:	мужчины	12	4	1
	женщины	6	2	
Сахарный диабет	да	1	0	0,555
	нет	17	6	
Вирусный гепатит В	да	1	1	0,394
	нет	17	5	
Вирусный гепатит С	да	6	3	0,465
	нет	12	3	
Опиоидная зависимость	да	2	1	0,722
	нет	16	5	
Синдром алкогольной зависимости	да	5	0	0,147
	нет	13	6	

Продолжение таблицы 43

Параметры		В лечении не использовался бедаквилин (n = 18)	В лечении использовался бедаквилин (n = 6)	p
		Mean ± SD		
Тошнота	да	13	2	0,088
	нет	5	4	
Боль а в правом подреберье	да	8	3	0,813
	нет	10	3	
Желтушность кожных покровов	да	4	3	0,195
	нет	14	3	
Билирубин до лечения, мкмоль/л Ме (Q ₁ ; Q ₃)		7,8 (6,5; 8,6)	7,8 (6,7; 12,3)	0,755
АСТ до лечения, Ме (Q ₁ ; Q ₃), Ме/л		66 (34; 99)	35 (18; 52)	0,150
АЛТ до лечения, Ме (Q ₁ ; Q ₃), Ме/л		65 (41; 93)	14 (11; 39)	0,056
АСТ при развитии НПР, Ме (Q ₁ ; Q ₃), Ме/л		201 (158; 242)	156 (142; 171)	0,303
АЛТ при развитии НПР, Ме/л Ме (Q ₁ ; Q ₃)		255 (232; 335)	131 (75; 188)	0,052
Билирубин при развитии НПР, Ме (Q ₁ ; Q ₃), мкмоль/л Ме (Q ₁ ; Q ₃)		27,0 (22,8; 30,1)	25,6 (17,3; 185,6)	0,915
Фторхинолоны (Lfx, Mfx)	да	18	5	0,077
	нет	0	1	
Инъекционные (Cm, Km)	да	17	1	0,002*
	нет	1	5	
Пиразинамид	да	14	6	0,206
	нет	4	0	
Протионамид	да	18	0	< 0,001*
	нет	0	6	
PAS	да	13	6	0,147
	нет	5	0	

Окончание таблицы 43

Параметры		В лечении не использовался бедаквилин (n = 18)	В лечении использовался бедаквилин (n = 6)	p
		Mean ± SD		
Время возникновения, дни, Me (Q ₁ ; Q ₃)	—	65 (51; 101)	56 (16; 159)	0,592
Сроки купирования, дни Me (Q ₁ ; Q ₃)	—	61 (31; 92)	51 (8; 98)	0,769
Примечание: * с поправкой Йетса.				

Как видно из данных представленной таблицы, на появление тяжелых гепатотоксических НПР с применением Bq не влияют пол, возраст, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета, вирусных гепатитов В и С, опиоидной и алкогольной зависимостей. Картина токсического медикаментозного гепатита с применением Bq, а также сроки возникновения и время купирования ни чем не отличались у больных, в лечении которых не использовался Bq.

В большинстве случаев (в 90 %) у больных второй группы подъем уровня АСТ и АЛТ в периферической крови не превышал нормальные значения более чем 2,5 раза, только у четырех больных явления цитолиза были со значительным превышением уровня АСТ и АЛТ до 391,9 и 433,1 Ме/л, 157,4 и 66,6 Ме/л, 142,3 и 188,4 Ме/л, 94,8 и 36,2 Ме/л соответственно. Данным пациентам потребовалась медикаментозная коррекция с временной отменой всех ПТП. Общепринятое купирование гепатотоксичности, возникающей при лечении больных МЛУ ТБ с применением Bq, позволило восстановить нарушенные функции печени и возобновить лечение. В заключительной части главы приводится клинический пример, где, в том числе, у пациента МЛУ ТБ на фоне химиотерапии с применением бедаквилина развивается тяжелая гепатотоксическая реакция.

Органотропность данного препарата, безусловно, потенцируется при совместном его применении с другими ПТП. Тем более, что мы выявили минимальное число (у одного больного) развития тяжелой гепатотоксичности при

отсутствии в схемах лечения инъекционных ПТП ($p < 0,001$).

Для более детального анализа переносимости схем лечения, содержащих Вq, мы выделили из двух групп наблюдения пациентов, при лечении которых, вследствие установленной лекарственной устойчивости МБГ, не применялись инъекционные ПТП (См/Км), но обязательно использовался фторхинолон. Таких пациентов в первой группе оказалось 29, во второй 13 (таблицы 44 и 45).

Таблица 44 – Частота и доля НПР разных типов среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись инъекционные ПТП (См/Км)

Побочные реакции	Группы наблюдения		Р
	группа 1 (n = 29)	группа 2 (n = 13)	
Гастроинтестинальные	17 (58,6)	10 (76,9)	0,252
Гепатотоксические	11 (37,9)	11 (84,6)	0,005
Нейротоксические (ЦНС)	15 (51,7)	8 (61,5)	0,555
Метаболические	21 (72,4)	9 (69,2)	0,833
Аллергические	9 (31,0)	9 (69,2)	0,021
Ототоксические	7 (24,1)	5 (38,5)	0,342
Офтальмологические	2 (6,9)	0	0,332
Эндокринные (повышение ТТГ)	7 (24,1)	0	0,052
Нефротоксические	1 (3,4)	0	0,498
Периферические нейропатии	2 (6,9)	8 (61,5)	< 0,001*
Примечание.* – с учетом поправки Йетса			

Кроме Lfx/Mfx во второй группе у всех 13 пациентов, наряду с Вq использовались Cs, Z, у 12 пациентов (92,3 %) применялся PAS, у 4-х (30,8 %) – Pto и у 2-х человек (15,4 %) – E. В первой группе у 27 человек (93,1 %) применялся Pto, Cs – у 26-ти пациентов (89,7 %), у 25-ти (86,2 %) – Z, у 23-х (79,3 %) – PAS, E – у 8 пациентов (27,6 %).

Таблица 45 – Частота и доля НПР разной степени тяжести среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись инъекционные ПТП (См/Км)

Побочные реакции	Группы наблюдения				Р
	группа 1 (n = 29)		группа 2 (n = 13)		
	1-2 степени	3-4 степени	1-2 степени	3 степени	
Гастроинтестинальные	13 (44,8)	4 (13,8)	10 (76,9)	0	0,116
Гепатотоксические	11 (37,9)	0	6 (46,2)	5 (38,5)	< 0,001
Нейротоксические (ЦНС)	15 (51,7)	0	7 (53,8)	1 (7,7)	0,297
Метаболические	20 (69,0)	1 (3,4)	9 (69,2)	0	0,787
Аллергические	8 (27,6)	1 (3,4)	9 (69,2)	0	0,038
Ототоксические	6 (20,7)	1 (3,4)	5 (38,5)	0	0,409
Поражение органа зрения	2 (6,9)	0	0	0	—
Эндокринные (повышение ТТГ)	7 (24,1)	0	0	0	—
Нефротоксические	1 (3,4)	0	0	0	—
Периферические нейропатии	2 (6,9)	0	8 (61,5)	0	< 0,001

Анализ показал, что при сравнении данных у больных с применением, в том числе, Вq и Fq увеличивается в два раза доля пациентов с гепатотоксическими, аллергическими НПР (84,6 % и 69,2 % соответственно) по сравнению с больными, где новый ПТП не использовался (37,9 % и 31,0 %, $p < 0,001$ и $0,038$ соответственно). При этом тяжелые гепатотоксические НПР встречались только в группе, где использовались совместно Вq и Fq ($p = 0,043$). Обращает на себя внимание, что при лечении больных МЛУ ТБ, где идет совместное применение Вq и фторхинолонов (Lfx/Mfx) почти в десять раз увеличивается доля пациентов с периферическими нейропатиями (61,5 % и 6,9 % соответственно, $p < 0,001$). Жалобы на парестезии, покалывание, онемение, слабость, жжение/боли в конечностях купировались при назначении НПВС и пиридоксина.

В целом, при применении химиотерапии с включением, в том числе, Вq и фторхинолонов были зарегистрированы сравнительно высокие доли пациентов с гастроинтестинальными и нейротоксическими НПР, но различий не получено

(76,9 % против 58,6 %, $p = 0,252$ и 61,5 % против 51,7 %, $p = 0,555$ соответственно). Метаболические НПР развивались с равной частотой (69,2 % и 72,4 % соответственно $p = 0,833$). В основном проанализированные НПР имели 1-2 степень тяжести и не влекли за собой отмену ПТП.

Среди пациентов первой и второй групп наблюдения были выделены, аналогично, пациенты, при лечении которых не применялись фторхинолоны, так как была установлена к ним лекарственная устойчивость МБТ. Их соответственно было 10 и 12 пациентов. У 10-ти пациентов, наряду с Вq, также использовались Cm/Km, Cs, Z, Pto, у 9 пациентов (75,0 %) применялся PAS, у 2-х (16,7 %) – E, у двух человек не применялись инъекционные ПТП (они вошли в данный анализ). В группе без Вq у всех 10 пациентов применялись Z, Pto. Кроме того, при лечении 9 человек (90,0 %) применялся Cs и у 9 человек (90 %) PAS, у 6-ти (60,0 %) – Cm, у половины (50,0 %, 5 пациентов) – E и у 4-х пациентов (40,0 %) – Km.

При сравнительном анализе данных пациентов, представленных в таблицах 46 и 47, обращает на себя внимание одинаковая доля развития каждого вида НПР в подгруппах больных МЛУ ТБ, в зависимости от включения или нет Вq. При этом доля пациентов с нейротоксической реакцией в режимах химиотерапии с Вq была в два раза больше, но значимых различий не получено (66,7 % против 30,0 %, $p = 0,087$).

Таблица 46 – Частота и доля НПР разных типов среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)

Типы побочных реакций	Группы наблюдения		Р
	группа 1 (n = 10)	группа 2 (n = 12)	
Гастроинтестинальные	5 (50,0)	7 (58,3)	0,696
Гепатотоксические	4 (40,0)	6 (50,0)	0,639
Нейротоксические (ЦНС)	3 (30,0)	8 (66,7)	0,087
Метаболические	5 (50,0)	6 (50,0)	1,0
Аллергические	3 (30,0)	4 (33,3)	0,867
Ототоксические	3 (30,0)	3 (25,0)	0,793
Офтальмологические	1 (10,0)	0	0,262
Эндокринные (повышение ТТГ)	1 (10,0)	1 (8,3)	0,892
Нефротоксические	1 (10,0)	1 (8,3)	0,892
Периферические нейропатии	1 (10,0)	4 (33,3)	0,193

Таблица 47 – Частота и доля НПР разной степени тяжести среди пациентов, при лечении которых не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)

Побочные реакции	Группы наблюдения				Р
	группа 1 (n = 10)		группа 2 (n = 12)		
	1-2 степени	3-4 степени	1-2 степени	3 степени	
Гастроинтестинальные	5 (50,0)	0	7 (58,3)	0	—
Гепатотоксические	4 (40,0)	0	5 (41,7)	1 (8,3)	0,389*
Нейротоксические (ЦНС)	3 (30,0)	0	7 (58,3)	1 (8,7)	0,521
Метаболические	5 (50,0)	0	6 (50,0)	0	—
Аллергические	3 (30,0)	0	4 (33,3)	0	—
Ототоксические	3 (30,0)	0	3 (25,0)	0	—
Офтальмологические	1 (10,0)	0	0	0	—
Эндокринные (повышение ТТГ)	1 (10,0)	0	1 (8,3)	0	—
Нефротоксические	1 (10,0)	0	1 (8,3)	0	—
Периферические нейропатии	1 (10,0)	0	4 (33,3)	0	—
Примечание.* – с учетом поправки Йетса					

ЭКГ-мониторирование для пациентов второй группы наблюдения было обязательное до применения Вq, а также через 2 недели и далее 1 раз в месяц. У всех пациентов, клинических признаков аритмии, а также патологических изменений на ЭКГ, требующих коррекции лечения, не выявлено. Медиана интервала QT составила 413 мс (Q_1 400,5; Q_3 419). Максимальное значение интервала QT (438 мс) было зарегистрировано у мужчины 34 лет, страдающего фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с коморбидностью по сахарному диабету 2 типа. На фоне химиотерапии с применением Вq, Сm, Cs, Z, E, PAS у него развились умеренные гастроинтестинальные (тошнота, боль в эпигастрии, отсутствие аппетита) и гепатотоксические НПР (повышение уровня АСТ с 33,6 до 66,2 Ме/л), которые не вызывали трудности в коррекции, а также явления гипокалиемии со снижением уровня калия с 4,9 ммоль/л до 2,9 ммоль/л с судорожными подергиваниями мышц. После применения растворов, содержащих калий и магний, при повторных исследованиях, на фоне химиотерапии с использованием Вq, была зафиксирована нормализация показателя, и пациент продолжил лечение. Абациллирован на втором месяце лечения, химиотерапия длилась 19 мес.

Общий срок лечения больных МЛУ ТБ с применением Вq составил 18,6 мес. При этом медианы химиотерапии больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения не различались и фактически были одинаковыми (первая группа (500): 550 (Q_1 370; Q_2 629), $\min = 8$, $\max = 1\,433$ дня, вторая группа (23): 558 (Q_1 496; Q_2 645), $\min = 10$, $\max = 741$, $p = 0,843$).

Благоприятный исход лечения (излечен) в группе больных МЛУ ТБ, где был использован Вq, наблюдался чаще: у 19 пациентов из 23-х, т. е. в 82,61 %, [95 % ДИ 62,85; 93,02] случаев, по сравнению с 65,20 %, [95 % ДИ 60,92; 69,25] (326 из 500) в группе, где данный ПТП не применялся.

Отсутствие различий ($p = 0,085$) при сравнении частот встречаемости эффективности лечения в двух группах наблюдения объясняется малой выборкой пациентов во второй группе наблюдения (таблица 48). Следует отметить, что среди пациентов второй группы не было ни одного случая неэффективного

лечения, двое умерли не от туберкулеза (8,7 %) и двое прервали лечение (8,7 %).

Таблица 48 – Исходы лечения МЛУ ТБ у пациентов первой и второй групп наблюдения

Результаты лечения n, %	Группы наблюдения (n = 523)				Р
	группа 1 (n = 500)		группа 2 (n = 23)		
	n, %	95 % ДИ	n, %	95 % ДИ	
Эффективный курс	326, 65,20	60,92; 69,25	19, 82,61	62,85; 93,02	0,085
Отрыв от лечения	61, 12,20	9,62; 15,36	2, 8,70	2,42; 26,80	0,860*
Неэффективный курс	73, 14,60	11,77; 17,97	0	0; 14,31	0,096*
Умер от ТБ	32, 6,40	4,57; 8,90	0	0; 14,31	0,420*
Умер не от ТБ	3, 0,60	0,20; 1,75	2, 8,70	2,42; 26,80	0,006*
Выбыл	5, 1,0	0,43; 2,32	0	0; 14,31	0,540*
Примечание.* – с учетом поправки Йетса.					

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты у больных сравниваемых групп наблюдения представлены в таблице 49. У больных первой группы полностью все данные по микроскопии и посеву мокроты за весь период химиотерапии были известны у 149 человек.

Таблица 49 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методам микроскопии и посева мокроты среди успешно излеченных больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения

Группы наблюдения	Методы исследования	Прекращение бактериовыделения						
		1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	7 и более мес.
Первая (n = 149)	микроскопия	53,	29,	21,	17,	11,	2,	16,
	(n, %)	35,6	19,5	14,1	11,4	7,4	1,3	10,7
	посев	45,	29,	26,	17,	12,	6,	14,
	(n, %)	30,2	19,5	17,4	11,4	8,1	4,0	9,4

Продолжение таблицы 49

Группы наблюдения	Методы исследования	Прекращение бактериовыделения						
		1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	7 и более мес.
Вторая (n = 19)	микроскопия (n, %)	14, 73,7	2, 10,5	2, 10,5	1, 5,3	0	0	0
	посев (n, %)	12, 63,2	2, 10,5	4, 21,1	1, 5,3	0	0	0
p1 (микроскопия)		0,001,	0,015,	0,019,	0,074*,	0,227*,	0,278*,	—
p2 (посев)		0,004	0,048	0,013	0,053*	0,186*	0,340*	
Примечание: p 1, 2 – уровень значимости различий рассчитан по χ^2 -критерию, * – с учетом поправки Йетса.								

Анализ сроков закрытия полостей распада в двух сравниваемых группах не проводился, в связи с неоднородностью распределения в них клинических форм заболевания (превалирование больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в группе, где был использован Вq).

Приведенные данные демонстрируют, что после первого месяца лечения бактериовыделение по результатам микроскопии и посева прекратилось у 35,6 % и 30,2 % пациентов первой группы и у 73,7 % и 63,2 % пациентов второй группы, где применялся Вq, соответственно ($p = 0,001$). Через 2 месяца от начала лечения в первой группе, соответственно, в 55,1 % и 49,7 % случаев, во второй в 84,2 % и 73,7 % случаев ($p = 0,015$). Через 3 месяца лечения в группе больных с применением Вq негативации мокроты по методу микроскопии и абациллирование по методу посева удалось добиться в 94,7 % случаев, а среди больных первой группы – лишь в 69,2 % и 63,8 % случаев соответственно ($p = 0,019$). В целом крайний срок прекращения бактериовыделения у успешно пролеченных больных МЛУ ТБ с применением Вq по посеву составил 4 мес., без – 12 мес. лечения. Таким образом, при применении Вq прекращение бактериовыделения у больных МЛУ ТБ происходит быстрее.

При анализе влияния Вq на эффективность химиотерапии пациентов, при

лечении которых не применялись инъекционные ПТП или фторхинолоны было установлено, что если у пациента обнаружена пре-ШЛУ с устойчивостью МБТ к фторхинолонам, то в группе больных без применения Vq и Lfx/Mfx доля эффективно пролеченных была существенно меньше, чем в группе, принимавших Vq (20,0 % против 75,0 %, $p = 0,016$). В то же время, у данных больных, в чьих схемах лечения был Vq, но отсутствовал Fq, не было неэффективно пролеченных, по сравнению с пациентами, где в лечении не использовался ни Vq, ни Fq (50 %) ($p = 0,010$) (таблицы 50 и 51).

Аналогичная ситуация прослеживалась у больных, где МБТ были устойчивы и к инъекционным ПТП (схемы лечения не включали Cm/Km): в группе с применением Vq доля эффективно пролеченных составила 92,31 %, с неэффективным курсом ни одного пациента; соответственно без нового ПТП, но с сохраненной чувствительностью МБТ к Fq – 58,62 % и 31,3 ($p = 0,036$), ($p = 0,036$).

Таблица 50 – Влияние Vq на эффективность лечения больных МЛУ ТБ, при котором не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)

Результаты лечения	Группы наблюдения				p
	группа 1 (n = 10)		группа 2 (n = 12)		
	n, %	95 % ДИ	n %	95 % ДИ	
Эффективный курс	2, 20,0	5,67; 50,98	9, 75,0	46,77; 91,11	0,016
Отрыв от лечения	3, 30,0	10,78; 60,32	2, 16,67	4,71; 44,84	0,624
Неэффективный курс	5, 50,0	23,66; 76,34	0	0; 24,25	0,010
Умер от ТБ	0	0; 27,75	0	0; 24,25	—
Умер не от ТБ	0	0; 27,75	1, 8,33	1,48; 35,35	1/0,883*
Выбыл	0	0; 27,75	0	0; 24,25	—
Примечание: Здесь и в таблице 51 p – уровень значимости различий рассчитан по точному критерию Фишера, * – с учетом поправки Йетса.					

Несмотря на маленькую выборку, отмечаем тенденцию, что включение в режимы химиотерапии инъекционных ПТП (без применения фторхинолонов) существенно (в три раза) увеличивает долю пациентов, оторвавшихся от лечения. В группе больных без Вq и фторхинолонов, где в схемах лечения были использованы Cm/Km уровень отрывов составил 30,0 %, тогда как при их отсутствии только в 10,34 %. Оба оторвавшихся от лечения пациента в группе, где при химиотерапии использовался Вq, в том числе, применяли капреомицин (16,67 %).

Таблица 51 – Влияние Вq на эффективность лечения больных МЛУ ТБ, при котором не применялись инъекционные ПТП (Cm/Km)

Результаты лечения	Группы наблюдения				p
	группа 1 (n = 29)		группа 2 (n = 13)		
	n, %	95 % ДИ	n %	95 % ДИ	
Эффективный курс	17, 58,62	40,74; 74,49	12, 92,31	66,68; 98,63	0,036
Отрыв от лечения	3, 10,34	3,58;26,38	0	0; 22,81	0,258
Неэффективный курс	9, 31,03	17,27; 49,23	0	0; 22,81	0,038
Умер от ТБ	0	0; 11,70	0	0; 22,81	—
Умер не от ТБ	0	0; 11,70	1, 7,69	1,37; 33,31	1/0,582*
Выбыл	0	0; 11,70	0	0; 22,81	—

Таким образом, есть предпосылки того, что лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя будет более эффективно, если чувствительность МБТ к фторхинолонам будет сохранена, особенно при включении в схемы химиотерапии Вq. Данное предположение необходимо проверять на более масштабных выборках.

В заключении приводится клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность лечения больного туберкулезом с МЛУ возбудителя с применением Вq, у которого в процессе приёма ПТП развивались несколько тяжелых НПР.

Пациент М., 33 года, находился на лечении в Томском фтизиопульмонологическом медицинском центре (ТФМЦ) в отделении для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя с января 2016 года по январь 2017 года, затем лечение продолжил амбулаторно.

Диагноз при поступлении: Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+).

Жалобы при поступлении: на кашель с умеренным количеством мокроты слизистого характера, одышку при физической нагрузке, слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, потливость в ночное время, снижение веса на 5 кг за месяц.

Анамнез заболевания: пациент из контакта с больной туберкулезом женой. Ухудшение самочувствия в течение месяца, когда появился кашель, одышка, затем стал отмечать повышение температуры до фебрильных значений. Обратился при ухудшении самочувствия к фтизиатру по месту жительства. Было проведено рентгенологическое исследование, люминесцентная микроскопия мокроты – КУМ (+). Пациент госпитализирован для стационарного лечения в ТФМЦ.

Осмотр при поступлении: в личности, месте и времени ориентирован. Вес 54 кг, Рост 171 см. Кожа и видимые слизистые чистые, обычной окраски и влажности. Астенического телосложения, подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. При перкуссии – притупление перкуторного звука над верхними отделами легких с обеих сторон. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, в верхних отделах единичные сухие хрипы. ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 92 в минуту, АД 130 и 85 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при перкуссии не выступает из-под края реберной дуги. При пальпации живота – край печени острый безболезненный. Желчный пузырь не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме. Рефлексы D = S. Патологических рефлексов нет.

Рентгено-томографическое исследование органов грудной клетки при поступлении: с обеих сторон по всем легочным полям множественные очаговые тени местами сливного характера, средней интенсивности, без четких контуров, некоторые с участками деструкции. С обеих сторон в верхних и средних отделах разнокалиберные полости. Корни легких на данном фоне не дифференцируются. Реберно-диафрагмальные синусы свободны. Левый купол диафрагмы деформирован спайками. Тень сердца середина. Заключение: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации и распада (рисунок 19).

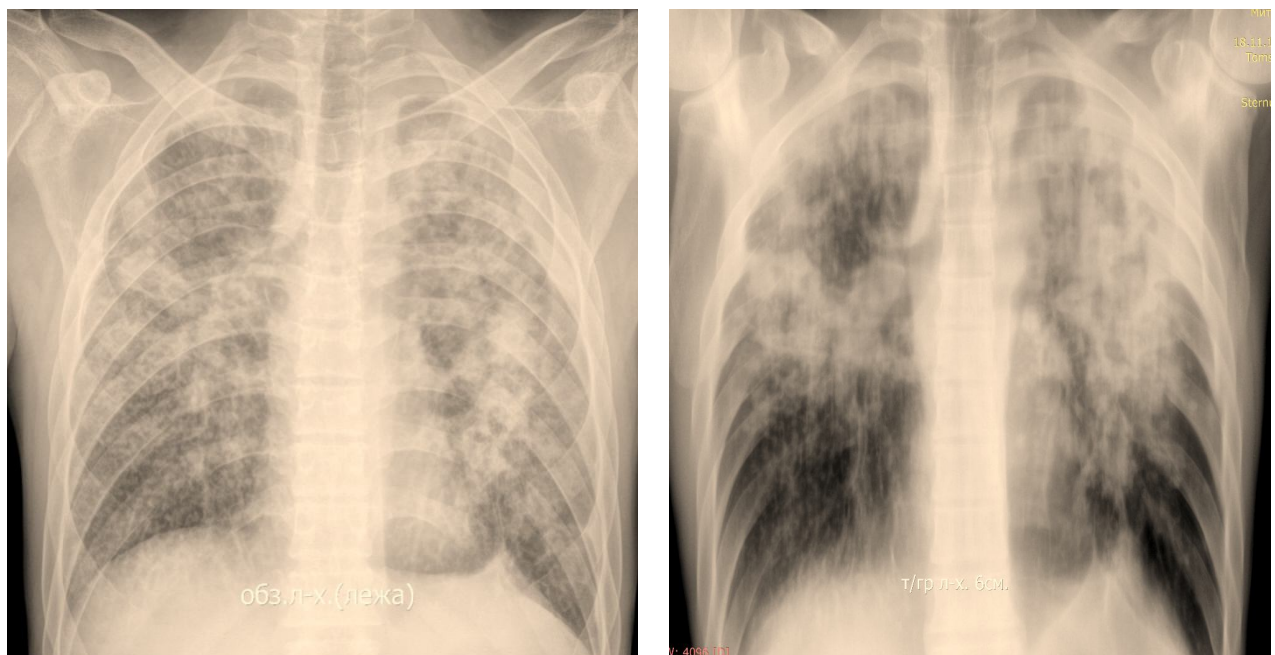


Рисунок 19 – Обзорная рентгенограмма и срез линейной томограммы органов грудной клетки больного М. при поступлении

Посев мокроты на МБТ (плотные среды) при поступлении: Получен сплошной рост культуры МБТ.

Определена лекарственная устойчивость МБТ к H R E S Km Cm Eto Ofx PAS.

Анализ мокроты на жидкие среды (BACTEC) при поступлении: Получен рост культуры МБТ. Определена лекарственная устойчивость МБТ к H R E Z S Km Cm Ofx PAS

Данные лабораторных исследований при поступлении.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – $4,38 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 31,4 %, моноциты – 3,8 %, СОЭ – 45 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачность – полная, плотность – 1 025 ед, белок – 0,13, лейкоциты – до 2, эритроциты – до 3, эпителий плоский – до 3 в поле зрения, глюкоза не обнаружена.

Биохимические показатели крови: общий белок 65,1 г/л (N = 65–85); билирубин общий – 13,0 мкмоль/л (N = 20,5), билирубин прямой – 2,3 мкмоль/л (N = 5,1), билирубин не прямой – 10,7 мкмоль/л; АЛТ – 10,7 Е/л (N до 40,0); АСТ – 20,9 Е/л (N до 38,0); креатинин – 88,6 мкмоль/л (N = 71,0–115,0); мочевины – 3,4 ммоль/л (N = 2,5–8,32); глюкоза крови натощак – 4,8 ммоль/л

Лечение проводилось по 4 режиму химиотерапии: Vq 0,4 первые 2 недели, затем 0,2 три раза в неделю; Z 2,0; Lfx 1,0; Pto 0,75; Cs 0,75; PAS 8,0. Прием ПТП осуществлялся однократно, за исключением Pto, Cs (трехкратно) и PAS (двукратно).

Динамика развития НПР. Первоначально появились нейротоксические НПР. С момента начала терапии (в первые две недели) пациент стал предъявлять жалобы на давящую в висках головную боль в течение дня и нарушение сна, которые были купированы назначением симптоматической терапии (пиридоксин, парацетамол, феназепам). На 3-й неделе развился эпилептический приступ (ранее подобных эпизодов не наблюдалось), был купирован введением 0,5 % раствора седуксена (реланиума). Заключение невропатолога – поражение ЦНС в виде впервые возникшего эпилептического приступа. Им было рекомендовано на фоне приема ПТП профилактическое противосудорожное лечение. Был назначен карбамазепин в дозе 200 мг/сут. В последующем эпилептические приступы не регистрировались.

Со второго месяца лечения стали появляться жалобы на изжогу, тяжесть и боль в эпигастрии, диарею до 3-х раз в сутки. Пациенту были назначены УЗИ органов брюшной полости, консультации хирурга и инфекциониста. Острая (в том числе, инфекционная) патология со стороны органов брюшной полости

была исключена. На УЗИ были выявлены гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени. Было назначено симптоматическое лечение – лоперамид и ферментные препараты (фестал, затем панзинорм форте). К концу второго месяца лечения присоединилась боль в правом подреберье. Кроме того, появились иктеричность кожных покровов, увеличение печени. При проведении биохимического анализа крови было выявлено повышение уровня трансаминаз (АЛТ с 10,7 Е/л до 66,6 Е/л; АСТ с 20,9 Е/л до 157,4 Е/л) и билирубина (с 13,0 мкмоль/л до 154,6 мкмоль/л), снижение уровня калия до 3,1 ммоль/л (возможно в результате потери электролитов при диарее). Состояние было расценено как развитие токсического гепатита на фоне приема ПТП, что привело к отмене приема всех противотуберкулезных препаратов. Максимальный подъем билирубина достигал 429,3 ммоль/л, АСТ до 296,8 Е/л, АЛТ до 164,0 Е/л. Проводились инфузионная, гепатопротекторная терапия адеметионином, переливание свежзамороженной плазмы, альбумина, 5 сеансов мембранного плазмофереза аппаратом «Гемос ПФ-07» с применением плазмофильтра «ПФМ 800». В течение месяца в условиях отделения анестезиологии и реанимации состояние пациента было нормализовано. При уровне билирубина 37,4 мкмоль/л; АСТ 80,0 Е/л; АЛТ 15,4 Е/л был возобновлен приём ПТП в прежней схеме.

На 5-м месяце развились явления периферической нейропатии в виде чувства онемения кожи нижних конечностей, парестезий. Кроме НПВС (парацетамол, ибупрофен) и витамина В₆ назначались и препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови (пентоксифиллин). Симптоматическая терапия, на фоне которой данные проявления значительно уменьшились не привела к полному купированию данных симптомов, они сохранялись в течение практически всего времени приема В_q (6 месяцев).

Общий срок лечения пациента составил 18 месяцев (из них 6 месяцев в амбулаторных условиях по месту жительства). Прекращение бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты произошло на втором месяце лечения. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки на этапе выписки из стационара (через 12 месяцев лечения) справа в верхнем легочном поле, слева

практически на всём протяжении наблюдаются грубые фиброзные изменения с наличием плотных очаговоподобных теней и мелких (от 0,5 до 1,4 см) воздушных немногочисленных полостей неправильной формы. Левый корень умеренно подтянут кверху. В синусах жидкость не определяется, слева плевродиафрагмальная шварта без изменений. Сердце расположено обычно (рисунок 20).

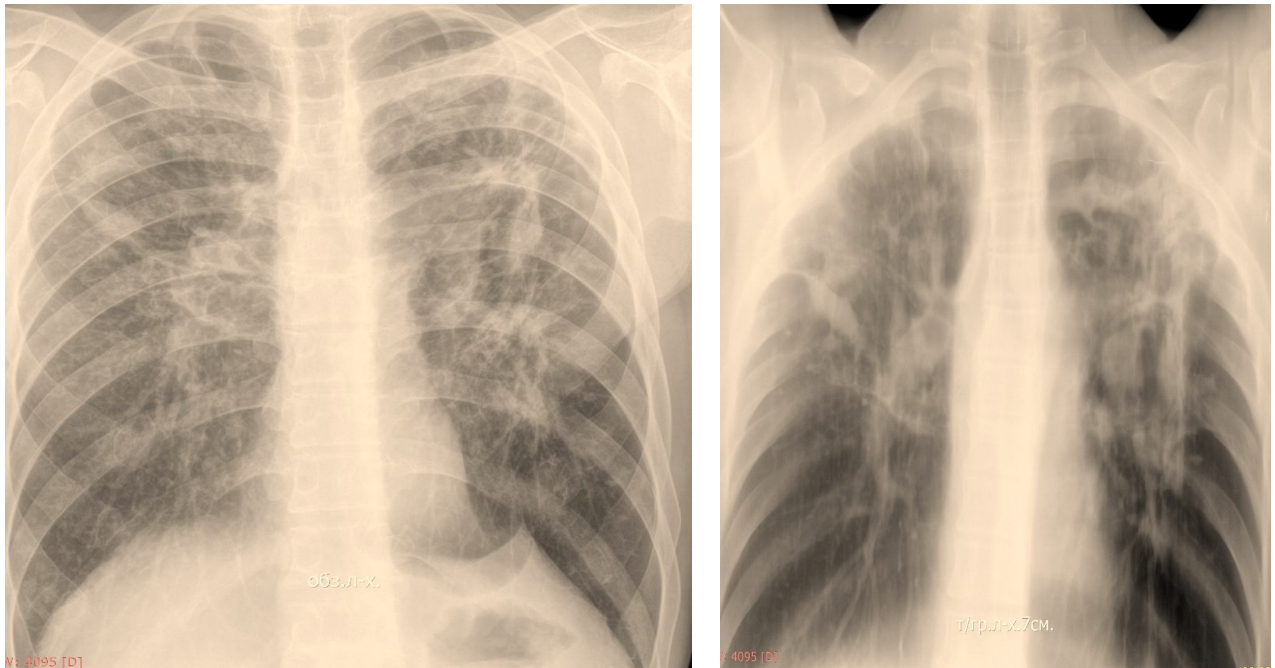


Рисунок 20 – Обзорная рентгенограмма и срез линейной томограммы органов грудной клетки в динамике больного М. на этапе фазы продолжения химиотерапии после 12 мес. лечения

После завершения лечения в постлечебном наблюдении состояние удовлетворительное, жалоб нет, в мокроте всеми методами МБТ не обнаруживаются, рентгенологическая динамика стабильна по сравнению с 2017 г. В протоколе рентгенолога отмечается, что справа в верхнем легочном поле, слева в верхнем и среднем легочных полях многочисленные обызвествления от мелких до более крупных, мелкие воздушные полости. Легочный рисунок усилен, деформирован. Корни малоструктурны, уплотнены. Апикальная плевра утолщена.

Синусы свободны. Слева плевродиафрагмальная шварта. Сердце расположено обычно (рисунок 21).



Рисунок 21 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного М. в динамике через год от окончания химиотерапии туберкулеза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота неблагоприятных побочных реакций является одной из основных проблем в лечении больных МЛУ ТБ. Настоящее исследование было основано на анализе данных медицинской документации 523 пациентов, отражающей спектр, структуру и степень тяжести развития НПР у больных МЛУ ТБ в процессе химиотерапии с оценкой их влияния на эффективность лечения. Критериями включения были пациенты МЛУ ТБ старше 18 лет обоего пола, МБТ которых имели устойчивостью минимум к изониазиду и рифампицину. Критерий исключения: наличие у больных ВИЧ-инфекции. Были созданы две группы, в зависимости от включения в химиотерапию бедаквилина. Первую группу (без бедаквилина) ретроспективно разделили на пациентов, лечение которых осложнялось хотя бы одной НПР при химиотерапии МЛУ ТБ (1а, n = 437) и лиц с хорошей переносимостью химиотерапии по 4-му режиму без развития НПР (1б, n = 63). Вторую группу составили больные МЛУ ТБ, в лечении которых применялся бедаквилин (n = 23) (проспективная группа).

Всем больным проводилось комплексное клинико–рентгенологическое обследование, которое включало в себя анамнез развития болезни (особое внимание уделялось началу заболевания и срокам выявления туберкулеза, контакту с больными туберкулезом) и жизни пациента (перенесенные заболевания, особенно со стороны желудочно–кишечного тракта, печени и почек, склонность к аллергическим реакциям). Учитывалось также наличие злоупотреблением алкоголя и употребление других психоактивных веществ (опиатов).

Побочные реакции определялись клиническими критериями и/или лабораторными данными, такими как: креатинин сыворотки крови, сывороточный калий, ферменты печени (АСТ, АЛТ), билирубин, тиреотропный гормон. Обязательной для больных была консультация оториноларингологом, офтальмологом, психиатром-наркологом, проведение аудиотометрии с целью определения исходного уровня звуковосприятия, остроты зрения/цветового

восприятия и оценка психических расстройств. Традиционно проводились микробиологические (микроскопия, посев мокроты на плотные и жидкие питательные среды с определением лекарственной чувствительности МБТ к ПТП), лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи).

Выявленные НПР у больных МЛУ ТБ на фоне лечения были разделены на: гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические, метаболические, эндокринные (гипотиреоз), нефротоксические, аллергические и ототоксические реакции, а также периферические нейропатии и офтальмологические, связанные со снижением зрения и изменением цветоощущения. По тяжести развившиеся НПР были классифицированы методикой (СТСАЕ), условно делились по степеням тяжести: малосимптомные (1-ая степень, легкие), не влияющие на повседневную деятельность человека (2-ая степень, умеренные), ограничивающие ежедневные действия больного (3-я степень, тяжелые) и жизнеугрожающие (4-ая степень). После установления факта развития НПР и согласно степени тяжести, пациентам проводили корректирующие мероприятия. При первой степени тяжести ПТП не отменялись, проводилась симптоматическая медикаментозная терапия, при второй степени тяжести ПТП либо отменялись с учётом их органотропности до улучшения состояния пациента и нормализации лабораторных показателей на фоне медикаментозной коррекции, либо после консультации специалиста (в случаях с увеличением уровня ТТГ) после назначения коррекции учащался мониторинг пациентов. При развитии тяжелых и жизнеугрожающих НПР происходила отмена всех ПТП, проводились усиленные мероприятия симптоматической коррекции, в том числе и плазмаферез, как правило, в отделении анестезиологии и реанимации.

Результаты химиотерапии больных МЛУ ТБ регистрировались согласно принятым нормативам, которые включали пять исходов – «эффективный курс химиотерапии», «неэффективный курс химиотерапии», «умер», «прерывание курса химиотерапии», «выбыл».

В начале исследования был проведен анализ данных пациентов первой группы наблюдения. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины

(две трети), среднего возраста (около 40 лет), что отражает типичное для туберкулеза возрастное и половое соотношение и согласуется с общероссийскими данными. По месту жительства преобладали городские жители (более 50 %). В целом каждый второй был неработающий, пенсионеров и инвалидов по туберкулёзу и по общему заболеванию было треть, имели работу 16 % больных МЛУ ТБ.

Наличие туберкулёзного контакта отмечалось почти в половине всех случаев МЛУ ТБ. Различия в подгруппах наблюдения коснулись типов течения заболевания: в 1а группе преобладали впервые выявленные пациенты (55,6 % против 34,9 %), в 1б – хроническое течение (13,7 % против 28,5 %), рецидивов было одинаковое количество случаев (30,6 и 36,5 %).

В подгруппах наблюдения (1а и 1б) из клинических форм превалировал инфильтративный туберкулёз лёгких (около 40 %). Около 20 % случаев были пациенты с диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких. Большинство больных (более 50 %) имели двухсторонний туберкулезный процесс в легких, причем в 90 % случаев выявлялись деструктивные изменения. До начала лечения почти все пациенты (95 %) выделяли МБТ. Таким образом, анализу подверглись клинические и лабораторные данные пациентов с распространенными, деструктивными формами туберкулёза легких с бактериовыделением.

Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с НПР не отличалась от таковой у больных без их наличия. Необходимо отметить, что суммарно заболеваний гепатобилиарной системы в подгруппе 1а пациентов с НПР было больше (в 41,2 % случаев), чем в группе сравнения (1б, т. е. без НПР) (25,9 %). При этом синдромы алкогольной и опиоидной зависимостей были зарегистрированы у больных МЛУТБ первой группы наблюдения с небольшим перевесом в 1а группе (суммарно в 35,7 % и в 28,57 % случаев соответственно).

Анализ показателей периферической крови у пациентов с МЛУ ТБ первой группы выявил, что до начала лечения наблюдался умеренный лейкоцитоз, моноцитоз и ускоренное СОЭ, различий в подгруппах не было выявлено.

Изучение состояния биохимических показателей периферической крови в группах наблюдения установило, аналогично, что данные были сопоставимы между собой и фактически не отличались от нормальных значений. В связи с этим не было выявлено особых различий в данных пациентов, развивающих на фоне химиотерапии МЛУ ТБ НПР или нет, за исключением того, что первые в большинстве были впервые выявленные.

В зарубежной литературе частота НПР у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в среднем приводится в диапазоне 60–80 % [69; 76; 77; 78; 80; 114; 115; 116; 147; 153]. Аналогичные данные представлены и в отечественных публикациях [15; 50; 54; 60; 65].

При анализе установлено, что в 87,4 % случаев у больных первой группы было развитие, по меньшей мере, одного типа НПР на фоне химиотерапии МЛУ ТБ без применения бедаквилина, и примерно каждый пятый пациент нуждался в отмене приема ПТП, коррекции НПР вплоть до изменения схемы химиотерапии или ее полной отмены. Всего у 437 пациентов МЛУ ТБ было зарегистрировано 2 504 симптома или лабораторного показателя, указывающего на развитие НПР. Мониторинг нежелательных реакции у больных МЛУ ТБ позволил сгруппировать их на гастроинтестинальные и метаболические НПР (в 58,6 % и 59,4 % случаев соответственно). Нейротоксические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго-третьего пациента (в 44,4 % и 35,0 % случаев соответственно). Аллергические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались в 24,6 %, 22,8 % и 14,4 % случаев соответственно. Редко наблюдались НПР связанные с нарушением зрения (4,2 %) и периферические нейропатии (2,8 %).

Среднее количество побочных реакций на одного больного составило $5,73 \pm 3,50$ в основном со стороны 3-х систем организма и варьировало от одного до 17. Наименьшее среднее количество НПР на одного пациента отмечено при применении ПТП в схеме химиотерапии Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E: $4,29 \pm 2,59$, медиана 4 (2,5; 7). Наибольшее среднее число развития НПР $8,83 \pm 5,34$ и $6,19 \pm 4,07$ наблюдалось у пациентов с использованием схем, содержащих Cm/Km

Lfx/Mfx Pto Z E PAS Cs и Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E. Максимальное количество побочных реакций (17) наблюдалось у 3-х пациентов, при химиотерапии которых применялись Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E или Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E Pas.

В исследовании было установлено, что Cs или его совместное применение с PAS и ПТП первого ряда в схемах лечения больных МЛУ ТБ развивают максимально выраженные полисимптомные НПР. В исследовании мы подтвердили наибольшую роль токсичности у Cs: при приеме Cs НПР возникали почти в 90 % случаев, а из пациентов, не принимавших Cs, НПР наблюдались только в 75,3 % случаев ($p = 0,0005$). Это согласуется с данными некоторых зарубежных, так и отечественных исследователей [8; 50; 53; 65; 77; 78; 80; 89; 153]. В противовес нашему исследованию опубликованы результаты многочисленного научного коллектива во главе с Р. Маур (2017) где указывается на то, что более безопасные схемы лечения, где фактически не используется PAS. В данном исследовании, где была в основном применена химиотерапия в схеме Km (0,75) Cs (0,75) Lfx (1,0) Eto (0,75) Z (1,5) E (1,2) из 468 пациентов только у 60 (12,82 %) развивались НПР: диспепсические явления в 5,9 % случаев, нейротоксические реакции в 4,9 % и ототоксичность наблюдалась у 14 больных (2,9 %).

Неблагоприятные побочные реакции 1-2-й степени тяжести, требующие активных действий лечащего врача в виде назначения корригирующей терапии без отмены ПТП, наблюдались в 79,6 % случаев. У 98 пациентов (19,6 %) развивались НПР 3-й степени (СТСАЕ), требующие отмены ПТП с учётом их органотропности до улучшения состояния пациента и нормализации лабораторных показателей. У 4 пациентов (0,8 %) развивался целый комплекс непереносимости ПТП в сочетании с 4-й степенью тяжести гастроинтестинальных НПР, что привело к невозможности проведения химиотерапии. Наши результаты сопоставимы с данными R. Prasad et al. (2006) где у 21 % пациентов развивались тяжелые НПР, которые вызывали изменения схемы химиотерапии. Аналогичные данные были получены группой исследователей под руководством, E. Bloss et al. (2010) – снижение дозы, замена или отмена ПТП на фоне лечения происходила у

20 % пациентов МЛУ ТБ. При этом есть научные работы, констатирующие о более высокой частоте (55 %) развития тяжелых НПР у больных МЛУ ТБ, требующих отмены или замены ПТП второго ряда [97; 154].

Значительное число НПР наблюдалось в нашем исследовании у больных со стороны ЖКТ (в 58,6 % случаев). В основном отмечались диспепсические реакции в виде тошноты – 65,9 %, изжоги – 65,6 %, рвоты – 62,4 % и диареи – 29,4 %. Проявления НПР в виде чувства тяжести и боли в эпигастрии (23,9 %), метеоризма (9,9 %), болей в кишечнике (9,9 %), задержки стула (0,3 %) регистрировались значительно реже. При анализе лечения диспепсические реакции уменьшались в два раза, если пациенты не принимали совместно с PAS препараты первого ряда. При этом при анализе развития НПР при рассмотрении данных по химиотерапии всех 500 пациентов было определено, что сочетание PAS с Z/E значительно увеличивает частоту появления изжоги ($p = 0,011$), тошноты ($p = 0,010$) и рвоты ($p = 0,003$).

В исследовании E. Bloss et al. (2010) приводится доля побочных реакций гастроинтестинального характера на уровне установленного нами (58 %). В более поздних работах, подтверждается их превалирование, но в большем разбросе, например, у A. I. Dela et al. (2017), T. W. Yang et al. (2017), около 20 %, у J. S. Akshata et al. (2015), R. N. Rahmawati (2016), Y. Zhang et al. (2017) – от 50 до 70 %. Причины неоднородности в литературных источниках в распространенности развития данных НПР на фоне химиотерапии больных МЛУ ТБ объясняются следующим: вариантами использования различных ПТП и их доз, различными когортами обследованных больных, которые имеют различную расовую/этническую принадлежность пациентов, состояние питания, а также наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, на частоту развития НПР в значительной степени влияет не только характеристика выборки, но и методология, используемая в исследованиях выявления и классификации НПР. Поэтому в некоторых исследованиях изучались не все виды НПР, а только тяжелые [97]. В аналогичных российских публикациях гастроинтестинальные НПР у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя чаще регистрировались, чем в

нашем исследовании (около 75 %) [8; 15; 60].

Признаки диспепсии в виде появления тошноты, рвоты, изжоги были зарегистрированы после приема 1-ой дозы ПТП, медианы – на 3-м месяце лечения. При этом выраженная рвота с диспепсией, требующая отмены лечения с последующей медикаментозной коррекцией, регистрировалась у 32 пациентов (доля от всех 500 больных первой группы наблюдения – 6,4 %). У четырех пациентов (0,8 %) развились токсические побочные реакции 4-й степени. В дальнейшем временные прекращения лечения, коррекция непереносимости не позволили завершить химиотерапию туберкулеза, и пациенты были сняты с лечения. Наибольшее количество больных с диареей регистрировалось после месяца химиотерапии МЛУ ТБ. При этом у 12 (11,9 %) диарея наблюдалась 3-й степени тяжести. Этих же пациентов беспокоили метеоризм и боль в кишечнике на протяжении всего курса химиотерапии. Причем появление на фоне терапии МЛУ ТБ диареи одинаково часто встречалось как при применении PAS с ПТП второго и первого ряда, так и только с резервными ПТП (схема Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto PAS). Кроме того при анализе данных всех пациентов мы установили, что присутствие PAS в схемах химиотерапии повышает долю пациентов с диареей в три раза (25,3 % случаев), по сравнению с больными, где PAS не применялся (8,5 %), $p < 0,001$.

Результаты исследования показали, что гепатотоксические НПР на фоне химиотерапии МЛУ ТБ встречались у каждого третьего пациента (175, 35,0 %). Медиана срока лечения до регистрации первых больных с гепатотоксическими НПР составила 65 дней. В основном преобладал цитолитический вариант гепатотоксических реакций, так как у большинства было диагностировано изолированное повышение активности печеночных ферментов (у 113 больных, 64,5 %). Доля пациентов в первой группе, у которых повышение трансаминаз превышало норму в 3–5 раз, составила 6,4 % (32), более 5,1 раз по АСТ 1,4 % (7), по АЛТ 2,8 % (14). У остальных пациентов гепатотоксические проявления были в виде тошноты, снижения аппетита, анорексии, недомогания, усталости и дискомфорта в правом подреберье при минимальных отклонениях в

биохимических параметрах периферической крови. В связи с этим минимальные гепатотоксические проявления не требовали медикаментозной коррекции и спонтанно нормализовывались. Основываясь на том, что в большинстве случаев данные НПР носили временный характер, необходимо заключить, что возможно у больных проявлялась, так называемая, печеночная адаптация, которая описана в литературе в виде увеличения трансаминаз без клинических проявлений при длительном медикаментозном воздействии [16; 17]. При установлении причинно-следственных связей было выяснено, что сочетание PAS с Z/E значительно увеличивает частоту появления болей в правом подреберье ($p = 0,021$) и повышение трансаминаз в периферической крови ($p = 0,028$).

Гепатотоксические побочные реакции 3-й степени тяжести присутствовали у 14 больных (доля от всех 2,8 %), когда наблюдалось повышение уровней АСТ и АЛТ в периферической крови более чем в пять раз. Клинически у данных пациентов цитолитический симптом протекал (помимо повышения трансаминаз и билирубина) в виде астении с диспепсией (тошнота, горечь во рту), болями в правой подреберной области и желтушностью кожных покровов.

Для выявления предикторных факторов риска развития тяжелых гепатотоксических НПР мы проанализировали клинико-анамнестические и лабораторные данные пациентов. Из всех факторов, включенных в исследование, затрагивающих не только медицинские данные, но и возраст, пол пациентов, а также наличие сопутствующей патологии только маркер состояния детоксикационной функции печени – АЛТ несет в исследовании предикторную роль. Если до лечения у больного определяется двукратное превышение верхней границы референсных значений уровня АЛТ, то его концентрация в процессе химиотерапии возрастает в пять и более раз ($p = 0,006$). При этом сроки купирования, аналогично, возрастают в два раза (до трех месяцев), $p = 0,023$.

Результаты научных исследований показывают, что гиперурикемия является наиболее частым НПР среди больных туберкулезом на фоне химиотерапии МЛУ ТБ. Так, ранее T. Romanillos et al. (1990) обнаружили, что в 83 % случаев, где в схемах лечения используется Z, увеличивается концентрация

мочевой кислоты в сыворотке крови. В более поздних подобных работах данный лабораторный показатель гиперурикемии встречался реже (65,0 %) [145]. В нашем исследовании, где у больных с МЛУ ТБ в 85,4 % (427) случаев применялся Z, повышенный уровень мочевой кислоты наблюдался в 39,6 % случаев (у 198 пациентов). При этом в 19,2 % случаев у пациентов была выявлена толерантность к гиперурикемии, так как у них не отмечалось наличие суставного синдрома. По данным выше упомянутых авторов побочные эффекты формируются в среднем через 2 месяца лечения. По результатам диссертационной работы, гиперурикемия развивалась в среднем на 1,1 месяце лечения. Время появления суставного синдрома по сравнению с гиперурикемией составило два месяца от начала лечения (Me 81 (Q₁ 35, Q₃ 194).

Как известно Z является наиболее распространенной причиной гиперурикемии и артралгии на фоне химиотерапии туберкулеза. Это подтверждается и нами, тем что среди пациентов, принимавших Z доля больных с гиперурикемией составила 42,9 %, среди больных не принимавших Z – 23,2 % ($p = 0,002$). Примечательно, что у больных МЛУ ТБ симптомы артралгии на фоне повышения мочевой кислоты наблюдались в схемах лечения без включения Z. На это также обратили внимание и Д. А. Иванова и С. Е. Борисов (2017). В своем исследовании авторы установили, что присутствие в схемах лечения больных туберкулезом фторхинолонов сопровождается нарастанием гиперурикемии в 2,5 раза по сравнению с первоначальными значениями [95 % ДИ 1,34–3,15], $p = 0,001$. Данный факт объясним тем, что к метаболическим НПР могут привести, в том числе, фторхинолоны, которые ингибируют экскрецию мочевой кислоты, преумножая ее содержание в периферической крови [126]. Клинически это, аналогично, может вызывать болевой синдром.

Электролитные нарушения в виде гипокалиемии, которые, в том числе, проявлялись миалгиями и судорожными мышечными сокращениями, регистрировались в исследовании в 10,6 % случаев. Средний уровень калия в сыворотке крови при развитии побочной реакции был значительно ниже (3,2 ммоль/л), чем исходный (4,5 ммоль/л, $p < 0,001$). Минимальные значения

калия в периферической крови были в исследовании 2,0 ммоль/л. У четырех пациентов (доля от всех пациентов 0,8 %) развился тяжелый гипокалиемический синдром, требующий помещения пациентов в отделение интенсивной терапии и реанимации для восполнения электролитов и мониторинга ЭКГ. У некоторых больных гипокалиемия протекала изолированно, без дополнительных клинических симптомов.

В литературе имеются многочисленные сообщения о том, что использование аминогликозидов и Cm вызывают повышенную экскрецию электролитов почками, включая калий, магний и кальций [75; 82; 120]. Кроме того, явления гипокалиемии могут проявляться и при приеме PAS, а также в других патологических состояниях, прежде всего при усиленной потере электролитов при рвоте и диарее. Разумеется, что дефицит электролитов развивается чаще всего при длительном использовании данных лекарственных средств, в среднем от 5 до 6 месяцев применения [75; 120]. В диссертационном исследовании медиана появления гипокалиемии в сыворотке крови у больных МЛУ ТБ, составила 6,3 месяцев. Кроме того, прием Cm в схемах лечения МЛУ ТБ ассоциировался с более выраженной и частой гипокалиемией, чем при лечении канамицином и PAS. Так, доли пациентов с гипокалиемией на фоне химиотерапии составили соответственно 16,82 %, 5,49 % и 12,2 %. При этом на фоне гипокалиемии, возникающей вследствие приема Cm фактически все больные отмечали и мышечные спазмы. При применении Km в схемах лечения данная клиническая ситуация регистрировалась в три раза реже, при PAS ни у одного пациента, $p < 0,001$. Необходимо отметить, что мы сравнивали значения калия в периферической крови у пациентов, химиотерапия которых осложнялась рвотой и диареей с аналогичными данными пациентов, где этих симптомов не наблюдалось. Оказалось, что средние значения калия у больных с дополнительными факторами выведения калия из организма сопоставимы с аналогичным показателем у больных без данных НПР. В связи с этим мы пришли к выводу, что рвота и диарея не усугубляют тяжесть гипокалиемии у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии.

Доля больных с нейротоксическими НПР в исследовании составила 44,4 %. На фоне химиотерапии у больных МЛУ ТБ нейротоксические реакции проявлялись в виде нарушения сна (64,9 %), головной боли (31,5 %), снижения эмоциональной реактивности (подавленность, плаксивость, повышенная тревога, снижение памяти) (62,6 %) и повышенной возбудимости (раздражительность, приступы истерики) (8,1 %) вплоть до психотических расстройств. Истинные психозы при МЛУ ТБ на фоне химиотерапии, выражающиеся в виде синдрома помрачения сознания, галлюцинаторных и бредовых явлений, были диагностированы в 7,7 % случаев, чаще слабовыраженные. Они, как правило, возникают на 8-м месяце лечения (Me 228). В связи с этим, появление астенического синдрома у больных МЛУ ТБ может прогностически предвещать более тяжёлую симптоматику нейропсихических расстройств.

По результатам многочисленных исследований доля нейротоксических НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ колеблется от 1,5 до 70 % [76; 79; 80; 86; 149; 153]. Ближе к нашему исследованию по численности когорты результаты исследования J. J. Furin и соавт. (2001), где доля нейротоксических НПР (депрессии, раздражительность, психотические расстройства) при лечении больных МЛУ ТБ составила 36,7 %. При анализе данных публикаций обращает на себя внимание зависимость развившихся нейротоксических НПР от дозировок и режимов приема Cs. По результатам выше перечисленных исследований, при приеме Cs в дозе 1,0 г/сут, число неврологических расстройств составляет около 40 %. При использовании той же дозы, но через день процент реакций снижается до 13 %, при приеме 0,5 г/сут побочные эффекты уже встречались только в 5 % случаев. Но при этом в обратной зависимости находились и результаты лечения: чем ниже доза данного лекарственного средства, тем выше негативные результаты химиотерапии [167].

В представленной диссертационной работе нейротоксические проявления со стороны ЦНС у пациентов с МЛУ ТБ связаны в большинстве случаев с введением в схемы лечения Cs в дозировке 0,75 г/сут. При этом выявлены прямые зависимости между расстройством сна, головной болью и подавленностью у

больных, где в схемах химиотерапии применялся Cs ($p = 0,050$, $p = 0,035$, $p = 0,023$ соответственно).

Анализ последовательности развития симптомов показал, что в первую очередь в начале интенсивной терапии появляется раздражительность (медиана 65 дней), возбуждение и нарушение сна (конец третьего месяца лечения), затем присоединяются подавленность (на 110 день), тревога и головная боль (от 118 до 132 дней). Выраженные нарушения психической деятельности больного в виде появления у него психотических расстройств развивались позже – в конце интенсивной или в начале поддерживающих фаз лечения (между 7 и 8 месяцами лечения). В связи с этим появление астенического синдрома у больных МЛУ ТБ после первоначального возбуждения может прогностически предвещать более тяжёлую симптоматику нейропсихических расстройств и для их предупреждения необходимо проводить активный скрининг данных состояний.

Аллергические НПР при химиотерапии пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдались у 123 пациентов (24,6 %). Из них реакции в виде кожного зуда отмечались в 87,8 % случаев, и в 35,8 % данные эффекты сопровождались появлением высыпаний различного характера.

В диссертационном исследовании гипотиреоз, развившийся на химиотерапию у больных МЛУ ТБ, встречался в 14,4 % случаев (у 72 пациентов). Многие научные коллективы констатируют, что развитие гипотиреоза на фоне химиотерапии МЛУ ТБ, явление редкое (около 3–6 %) [84; 102]. Однако, некоторые исследователи публикуют высокую частоту развития гипотиреоза при лечении больных МЛУ ТБ, достигающую 70 %, причем у половины пациентов (54 %), значение ТТГ при этом превышают 20,0 мкМЕ/л [118].

В представленном исследовании у 72 больных с МЛУ ТБ концентрация ТТГ в 13,8 % случаев не превышала значения нормы более чем в два раза, у остальных пациентов (86,1 %) значения ТТГ в периферической крови в процессе лечения были 11 мкМЕ/мл и более. Значения ТТГ 20 мкМЕ/мл и выше были зарегистрированы у 3 пациентов. Обращает на себя внимание, то, что больные первоначально в большинстве случаев (84,1 %) не имели исходно нарушенную

функцию щитовидной железы. Чаще развившийся гипотиреоз на фоне химиотерапии МЛУ ТБ протекает как бессимптомно или проявляется клинически вялостью и недомоганием пациентов, еще реже возникновением зоба. У всех пациентов представленного исследования с повышенным уровнем ТТГ жалоб на приведенные симптомы, а также нарушений со стороны сердечнососудистой системы (брадикардии, диастолическая артериальная гипертензия) зарегистрировано не было. Развитие гипотиреоза при применении ПТП резервного ряда происходило, в основном, в интенсивную фазу лечения, но были и отсроченные случаи регистрации повышенного уровня ТТГ (в конце поддерживающей фазы лечения).

Антитиреоидное действие пара-аминосалициловой кислоты, этионамида/протионамида известны давно, с того времени, когда их активно начали применять в лечении больных туберкулезом [111; 129]. На основании анализа лабораторных данных 72 пациентов, у которых был зафиксирован гипотиреоз, установлено, что среднее значение сывороточного ТТГ было значимо выше у больных при применении PAS (без Pto) ($15,61 \pm 2,73$) мкМЕ/мл), по сравнению с терапией, где использовался Pto (без PAS) ($13,30 \pm 2,35$), ($p = 0,016$). На это указывает и анализ данных пациентов, в зависимости от тяжести гипотиреоидной реакции: PAS применялся у 57 из 63 пациентов (90,4 %), где уровни ТТГ превышали трехкратные нормальные значения ($p = 0,021$). При этом необходимо отметить, что значения ТТГ более 18 мкМЕ/мл были зарегистрированы у 10 пациентов (15,7 %), 9 из которых получали оба препарата.

Нефротоксичность на фоне приема ПТП была диагностирована в 11,2 % случаев. У большинства (55 пациентов из 56) ее проявление соответствовало первой степени тяжести (максимальная сывороточная концентрация креатинина не превышала двукратного нормального значения), только в одном случае были зарегистрированы клинико-лабораторные проявления острого тубулоинтерстициального нефрита с иммуноаллергическими реакциями. В исследовании не определилась приоритетная роль Cm или Km в развитии нефротоксичности. Инъекционные ПТП с одинаковой частотой и степенью

тяжести (по медиане сывороточного креатинина) вызывают нефротоксические проявления при химиотерапии МЛУ ТБ. Кроме того есть сведения, что данный тип нефротоксических реакций показывает причинно-следственную связь с приемом Z [15]. Значимых различий в частоте появления нефротоксичности при применении в схемах лечения Z ($p = 0,202$), а также сочетаний Z + Cm или Z + Km не обнаружено ($p = 0,110$).

Ототоксические НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ по данным системных обзоров констатируют потерю слуха в более чем 60 % случаев [70; 116]. Результаты диссертационного исследования указывают на то, что возникновение проявлений ототоксичности при химиотерапии пациентов МЛУ ТБ наблюдались у каждого четвертого-пятого больного (22,8 %). Минимальное время появления жалоб на снижение слуха было зарегистрировано в конце первого месяца лечения (28-й день), медиана на 5-м. Снижение слуха чаще всего происходила при применении Km (в 23,14 % случаев из 255 применявших этот ПТП). Все случаи тяжелой ототоксической реакции развились при применении Km ($p = 0,0003$). Других значимых причин в развитии ототоксичности обнаружено не было.

Использование в схемах терапии МЛУ ТБ этамбутола (152) привело у 21 больного (4,2 %) к снижению остроты зрения и нарушению цветовосприятия. В большинстве случаев это были умеренные реакции, возникающие на 2–5 месяце лечения.

По данным исследований развитие периферических нейропатий на фоне лечения больных с МЛУ ТБ явление редкое. В исследовании S. Shin et al (2003) было обнаружено, что жалобы на покалывание, онемение, жжение и боли в конечностях наблюдались 13 % случаев, в основном при совместном применении с левофлоксацином. Результаты диссертационного исследования показали еще более низкую частоту встречаемости данных НПР (у 12 пациентов, 2,8 %). По степени тяжести они были умеренными, возникали в конце интенсивной фазы лечения, со средним сроком купирования 12 дней.

Итак, в диссертационном исследовании при анализе первой группы

наблюдения была определена сравнительно высокая доля развития НПР при химиотерапии МЛУ ТБ. На их развитие не влияет наличие сопутствующей патологии, но определена гендерная (женский пол) и возрастная зависимости (старше 40 лет). Подтверждена ассоциативная связь между применяемым лечением и развитием у больных МЛУ ТБ НПР: диспепсии и гепатотоксии с PAS и Z/E, гиперурикемии с Z, нейротоксии с Cs, гипокалиемии с Cm, гипотиреоза с PAS, нефротоксичности с Cm/Km, тяжелой ототоксичности с Km.

Следующей задачей было определение вклада развившихся тех или иных НПР в результативность лечения больных МЛУ ТБ. Логично мы предположили, что осложненное течение лечения больных МЛУ ТБ в виде развития у них нежелательных побочных эффектов может отрицательно отразиться на эффективности химиотерапии. Оказалось, НПР гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические, метаболические, аллергические, ототоксические, эндокринные, нефротоксические, а также поражение органа зрения одни или в различных сочетаниях значимо не увеличивали доли больных с неэффективным исходом заболевания. Но при этом НПР 3–4 степени тяжести были ассоциированы с неудачами в лечении больных МЛУ ТБ. Это подтверждается тем, что у больных с эффективным курсом лечения в 73,6 % случаев регистрировались НПР 1-2-й степени тяжести, по сравнению с больными, у которых регистрировались НПР 3 степени тяжести ($p = 0,024$). Кроме того НПР в виде периферических нейротоксий, проявляющихся слабостью, онемением, покалыванием и болью, как правило, в руках и ногах, втрое чаще встречались у больных при неэффективном лечении: 2,1 %, и 6,7 % соответственно ($p = 0,023$).

Доли умерших пациентов не различались в группах пациентов с развитием у них в процессе лечения НПР или их отсутствием (6,41 % и 6,35 % соответственно, $p = 0,986$). При этом время купирования всех видов НПР в группах больных с эффективным курсом и неэффективностью лечения было одинаковым.

При анализе сроков лечения установлено, что они удлинялись у пациентов с МЛУ ТБ, имеющих несколько типов НПР. Появление НПР 2-х разных типов

соответствовало срокам лечения до 600 дней, как правило, это сочетание диспепсии с гепатотоксичностью или нейротоксичностью. Продолжительность более 600 дней соответствовала появлению НПР 3-х и более разных типов. Это подтверждается сравнительным анализом медиан сроков лечения пациентов ($p = 0,023$; $p = 0,015$).

Таким образом, по данным результатов нашего исследования лечение больных МЛУ ТБ первой группы в 65,2 % случаев было эффективным. Неблагоприятные побочные реакции, достигающие почти 90 % частоты, в целом успешно мониторируются и корригируются. Полученные данные согласуются с результатами систематического обзора и мета-анализа [162]. Вывод очевиден, что для повышения эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ необходимы новые и менее токсичные лекарственные средства.

В связи с этим следующая задача включала в себя сравнительный анализ антибактериального действия и безопасности многомесячного применения бедаквилина в составе поликомпонентной схемы этиотропного лечения больных МЛУ ТБ. Была сформирована вторая группа наблюдения, где пациентам с МЛУ ТБ и устойчивостью МБТ к инъекционным или фторхинолонам был назначен новый ПТП в соответствии с нормативными документами и инструкцией по применению. У всех больных на момент назначения бедаквилина диагноз был подтверждён бактериологическими методами (посев на жидкие и твердые среды). По результатам теста на лекарственную устойчивость возбудителя формировались схемы лечения пациентов. Во всех случаях совместно с бедаквилином применялся Cs. Инъекционные ПТП применялись в 47,8 % случаев (у 11 больных из 23-х), у 12 (52,2 %) пациентов применялись фторхинолоны (Lfx или Mfx). Кроме того у данных больных в большинстве случаев в лечении применялись Z (91,7 %) и/или PAS (83,3 %), более чем в трети случаев применялись Pto/Eto (37,5 %), E применялся в 16,7 % случаев. Таким образом, схема химиотерапии больных второй группы наблюдения составляла минимум 5 ПТП.

Из 23 пациентов мужчин было 15 (65,2 %), женщин 8 (34,8 %), средний

возраст $37,39 \pm 10,91$. Туберкулезный контакт был установлен у половины пациентов (47,8 %), повторное лечение или рецидив заболевания наблюдались в 65,3 % случаев. Фиброзно-кавернозный туберкулез превалировал в клинических формах заболевания (52,17 %), у 22-х (95,65 %) пациентов наблюдались полости распада. Почти в 70 % случаев у больных МЛУ ТБ данной группы были сопутствующие заболевания. У трети (30,4 %) пациентов было наличие вирусного гепатита С, заболеваний ЖКТ (гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) (21,7 %) и зависимостей от алкоголя и опиатов (21,7 %). Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с сахарным диабетом (13,0 %) и тугоухостью (21,7 %). Заболеваний сердечно-сосудистой системы в виде наличия у пациентов артериальной гипертензии зарегистрировано в 17,4 % случаев. Примечательно, что всем пациентам до назначения бедаквилина проводилось ЭКГ-исследование. Абсолютных противопоказаний выявлено не было.

При сравнительном анализе по основным характеристикам заболевших первая и вторая группы наблюдения были сопоставимы. Различались по превалированию у пациентов, где был использован бедаквилин фиброзно-кавернозного туберкулеза и наличию сопутствующей патологии в виде тугоухости и артериальной гипертензии.

В общей сложности во второй группе наблюдения в 95,7 % случаев было зарегистрировано развитие НПР, обусловленное приемом лекарственных средств совместно с бедаквилином. Имеющиеся различия между группами по частоте развития НПР не выявлены (87,4 % в первой группе, $p = 0,238$). Среднее число эпизодов НПР на одного пациента в группе, где был использован новый ПТП было выше ($Me\ 7,39$) по сравнению с больными из группы наблюдения без его применения ($Me\ 5,01$, $p = 0,024$). При оценке профиля безопасности схем лечения с применением бедаквилина регистрировались, аналогично, как в первой группе, все типы НПР. Сравнительно во второй группе наблюдения были отмечены следующие НПР: гастроинтестинальные (73,9 % с применением бедаквилина и 58,6 % без данного ПТП), гепатотоксические (у 60,9 % и 35,0 % соответственно,

$p = 0,012$), артралгии, гиперурикемия, гипокалиемия (метаболические) (у 69,6 % и 45,2 % соответственно), нейротоксические (у 60,9 % и 44,4 % соответственно), аллергические (у 43,5 % и 24,6 %, $p = 0,042$), ототоксические (у 30,4 % и 22,8 %), периферические нейропатии (у 43,5 % и 2,8 %, $p < 0,001$). Примечательно, что ни у одного пациента, принимающего бедаквилин, не регистрировались НПР со стороны глаз, а явления гипотиреоза и нефротоксичность наблюдались у единиц. Таким образом, в исследовании были выявлены некоторые достоверные различия между группами по частоте встречаемости гепатотоксии, аллергических реакций и явлений периферической нейропатии.

У трети больных (34,78 %), принимающих бедаквилин были отмечены НПР 3 степени тяжести. Из них в 26,1 % случаев были зарегистрированы тяжелые эпизоды гепатотоксических реакций. У данных пациентов временно приостанавливался прием всех ПТП. Проводилась коррекция выявленных тяжелых нарушений, и пациенты вновь возобновляли лечение. Из-за не установленной наверняка причинно-следственной связи влияния бедаквилина на развитие гепатотоксии, препарат не исключался из схем лечения больных МЛУ ТБ. В целом в сравнительном аспекте мы не выявили различий между пациентами двух групп наблюдения по частоте встречаемости у них тяжелых НПР. Из 500 больных МЛУ ТБ первой группы 98 (19,6 %) развили НПР 3-4 степени тяжести, подобные состояния во второй группе встречались в 34,78 % случаев, $p = 0,082$.

Кардиотоксической реакции в группе пациентов с применением бедаквилина выявлено не было. Интервал QT у обследованных пациентов в процессе химиотерапии находился в диапазоне межквартильного интервала с 419 до 400,5 мсек, с максимальным значением QT 438 мсек.

Поскольку во второй группе наблюдения были больные с лекарственной устойчивостью МБТ помимо МЛУ к инъекционным или фторхинолонам, то для углубленного анализа переносимости противотуберкулезной терапии с включением бедаквилина близкой по спектру назначения ПТП, мы выбрали подобных пациентов из первой группы. Их оказалось не много, но для сравнения

достаточно. Не применялись инъекционные ПТП и фторхинолоны соответственно у 29 и 10 пациентов первой группы наблюдения и у 13 и 12 второй группы. Оказывается, что все выявленные различия по частоте встречаемости НПР в группах, где применялся или нет новый ПТП, встречаются у пациентов, в схемах лечения которых были, в том числе, включены бедаквилин и фторхинолоны, но отсутствовали инъекционные ПТП. Гепатотоксические, аллергические НПР и проявления периферических нейротоксикозов чаще наблюдались именно при подобном сочетании ПТП. Сравнительно в группах пациентов с включением Км или капреомицина, но без фторхинолонов частота развития и тяжесть НПР не различались. При этом, несмотря на высокую частоту развития НПР (тяжелые в 46,15 % случаев) при применении в химиотерапии МЛУ ТБ, в том числе, бедаквилина и фторхинолонов (чаще левофлоксацина) достигается у больных максимальная эффективность лечения (в 92,31 % случаев). В группе пациентов, где были совместно использованы бедаквилин и инъекционные ПТП, но без фторхинолонов, случаев (75,0 %) с эффективным курсом лечения было меньше, уровень отрывов от лечения достигал 16,6 %. Необходимо отметить крайне низкую эффективность лечения (20,0 % случаев) и высокую частоту прерывания лечения (30,0 %) и неудач в лечении (50,0 %) у больных с МЛУ ТБ без использования бедаквилина и фторхинолонов. На это обращают внимание многие исследователи, результаты которых вошли в новые руководящие принципы лечения больных МЛУ ТБ ВОЗ. По мнению специалистов, применение инъекционных ПТП в схемах лечения больных МЛУ ТБ второстепенно, так как наблюдается повышенный риск развития неэффективного исхода лечения и возникновения рецидива, лидирующие позиции отводятся пероральным лекарственным средствам с первоначальным включением в схемы лечения бедаквилина (ВОЗ, 2018, 2019). Фактические данные об эффективности нового ПТП (приведены в главе обзора литературы) свидетельствуют о высокой скорости абациллирования больных МЛУ ТБ, включая случаи повторного лечения и рецидивов. Это подтверждается результатами нашего исследования. Эффективность терапии больных МЛУ ТБ (у половины фиброзно-кавернозный

туберкулез легких) с включением бедаквилина по микробиологическому критерию (прекращение бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты) достигается в 100 % случаев, причем у большинства (94,7 %) в первые три месяца лечения (в группе без включения бедаквилина в 63,8 % случаев по посеву, $p = 0,013$). У пациентов второй группы наблюдения не было ни одного случая неэффективного лечения, двое умерли не от туберкулеза (8,7 %) и двое прервали лечения (8,7 %).

Таким образом, включение бедаквилина в режимы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ приводит к росту частоты развития гепатотоксических, аллергических НПР и периферических нейропатий, но не к увеличению степени их тяжести. В большинстве своем они возникают при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов. Получены обнадеживающие данные по использованию бедаквилина в схемах лечения больных МЛУ ТБ, которые подтверждают высокую эффективность лечения данных больных (как впервые выявленных, так и повторно леченных больных).

Проведенное научное исследование позволяет сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Химиотерапия больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью без применения бедаквилина в 87,4 % случаев осложняется развитием неблагоприятных побочных реакций. В большинстве случаев (79,4 %) развивались неблагоприятные побочные реакции легкой и умеренной степени тяжести, у каждого пятого (19,6 %) – тяжелые неблагоприятные побочные реакции и только в 0,8 % случаев – комплекс нежелательных побочных реакций 4 степени тяжести, требующий полной отмены лечения.

2. Наиболее часто осложняют химиотерапию больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя без включения бедаквилина гастроинтестинальные (58,6 %), гепатотоксические (35,0), центральные нейротоксические (44,4 %) неблагоприятные побочные реакции и гиперурикемия (39,6 %). Аллергические и ототоксические неблагоприятные побочные реакции встречаются в 24,6 % и 22,8 % случаев соответственно. К редким неблагоприятным побочным реакциям при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью отнесены случаи гипокалиемии (14,4 %), снижение зрения (12,5 %), гипотиреоза (14,4 %), нефротоксичности (11,2 %) и периферической нейропатии (2,8 %).

3. Химиотерапия больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина осложняется появлением неблагоприятных побочных реакций в 95,7 % случаев. При этом в сравнении с группой больных не получавших бедаквилин, увеличивается количество эпизодов неблагоприятных побочных реакций на одного пациента (7,39 и 5,01 соответственно, $p = 0,024$), возрастает частота развития гепатотоксических ($p = 0,012$), аллергических ($p = 0,042$) неблагоприятных побочных реакций и периферических нейропатий ($p < 0,001$). При совместном применении бедаквилина и фторхинолонов увеличивается частота и тяжесть гепатотоксических реакций. Доли пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими

неблагоприятными побочными реакциями и продолжительность лечения не имели значимых различий в исследуемых группах. Критического удлинения интервала QT при приеме бедаквилина либо аритмий не выявлено.

4. При развитии одной или нескольких неблагоприятных побочных реакций легкой и умеренной степени тяжести ассоциативной связи с неблагоприятным исходом заболевания в группе больных без включения бедаквилина не выявлено, за исключением периферических нейропатий, при развитии которых риск неблагоприятного исхода заболевания возрастает в 3 раза ($p = 0,023$, ОШ = 3,26, [95 % ДИ 1,11; 9,51]). Неблагоприятные побочные реакции 3-4 степени тяжести были сопряжены с неудачами в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью получавших терапию без включения бедаквилина ($\chi^2 = 14,936$, $p = 0,011$). Развитие одновременно 3-х и более неблагоприятных побочных реакций ассоциировано с увеличением продолжительности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью ($p = 0,023$).

5. Эффективное использование бедаквилина обеспечивает прекращение бактериовыделение методом посева у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в первые 3 месяца лечения в 94,7 % случаев, что значимо выше, чем в группе сравнения без него (63,8 %, $p = 0,013$). Благоприятный исход лечения (излечен) у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с приемом бедаквилина достигнут в 82,61 % случаев, в группе без приема бедаквилина – в 65,2 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования риска возникновения тяжелых гепатотоксических неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, получающих противотуберкулезную терапию, особенно где в схемах лечения используются бедаквилин и фторхинолоны, рекомендуется основываться на исходном уровне в периферической крови АЛТ. При повышении уровня АЛТ до начала лечения в два раза требуется назначение профилактической гепатопротекторной терапии.

2. При трехкратном увеличении значения сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) в периферической крови от исходного у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в процессе лечения необходима коррекция заместительной терапии.

3. У больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью на протяжении всего курса лечения, особенно с включением бедаквилина, необходимо тщательно мониторировать явления периферических нейропатий и своевременно их коррегировать, так как они сопряжены с неблагоприятным исходом лечения.

4. Если у пациентов на химиотерапию туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью развиваются неблагоприятные побочные реакции со стороны различных органов и систем (более трех), то непрямым компонентом успешного лечения в стандартные сроки режима лечения будут полноценный их мониторинг и эффективное устранение.

5. Циклосерин и парааминосалициловая кислота в применении с другими противотуберкулезными препаратами в схемах лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью развивают максимально выраженные полисимптомные неблагоприятные побочные реакции (от 6-ти до 17-ти), что требует интенсифицированных купирующих медикаментозных мероприятий.

6. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с

множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина возрастает, если в схемах лечения совместно назначаются фторхинолоны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
БАК	биохимический анализ крови
БОМЖ	лицо без определенного места жительства
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ/ТБ	коинфекция туберкулеза и болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛС	лекарственное средство
МБТ	микобактерии туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ ТБЛ	туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью
НПР	неблагоприятные побочные реакции
ОАК	общий анализ крови
ОШ	отношение шансов
ПАСК	парааминосалициловая кислота
ПТП	противотуберкулезные препараты
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	российская федерация
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретённого иммунодефицита
США	соединённые штаты америки
ТБ	туберкулёз
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность

ТТГ	тиреотропный гормон
ТФМЦ	томский фтизиопульмонологический медицинский центр
ФКР	федеральные клинические рекомендации
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
Am	амикацин
Amx/Clv	амоксциллин/клавулановая кислота
Bq	бедаквилин
Cm	капреомицин
Cs	циклосерин
CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	критерии оценки нежелательных явлений
E	этамбутол
Eto	этионамид
Fq	фторхинолон
H	изониазид
Imp/Cln	имипенем/циластатин
Km	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mpm	меропенем
PAS	пара-аминосалициловая кислота
R	рифампицин
S	стрептомицин
Trp	тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат
Trd	теризидон
Z	пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова, А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепахин. – М. : Эксмо, 2008. – 256 с.
2. Баласанянц, Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Г. С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48–52.
3. Баласанянц, Г. С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / Г. С. Баласанянц // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 49–54.
4. Баласанянц, Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения : учебное пособие / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. – СПб., 2011. – 88 с.
5. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 1. Вопросы терминологии и классификации / А. А. Солдатов [и др.] // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – № 16 (1). – С. 14–26.
6. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 9–15.
7. Вольф, С. Б. Клинико-лабораторная диагностика гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты / С. Б. Вольф // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 3. – С. 87–90.
8. Вольф, С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза / С. Б. Вольф // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С. 143–146.
9. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (3). – С. 5–12.
10. Доклинические и клинические исследования нового

противотуберкулёзного препарата «Перхлозон®» / П. К. Яблонский [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 42–48.

11. Елисеева, Т. И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) / Т. И. Елисеева, И. И. Блаболкин // Современные технологии в медицине. – 2016. – № 8 (1). – С. 159–171.

12. Зборовский, А. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов. – М. : ООО «МИА», 2008. – 651 с.

13. Иванова, Д. А. Гиперурикемия при лечении больных туберкулезом: клиническое значение, факторы риска, принципы мониторинга / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов // Туберкулез и социально значимые заболевания – 2017. – № 3. – С. 24–30.

14. Иванова, Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы / Д. А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 57–65.

15. Иванова, Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.16 / Иванова Диана Александровна ; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – М., 2018. – 335 с.

16. Иванова, Д. А. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (9). – С. 40–48.

17. Иванова, Д. А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (6). – С. 22–29.

18. Изучение эффективности и переносимости резонизата в комплексе с фторхинолонами и микобутином на модели экспериментального туберкулёза мышей / Г. Б. Соколова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 7-8. – С. 22–26.

19. Карпов, О. И. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике / О. И. Карпов // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 453.
20. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. / О. А. Демидова [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2017. – № 5 (3). – С. 117–125.
21. Клинический пример эффективного лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью с использованием новых противотуберкулезных препаратов / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (12). – С. 58–62.
22. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология : учебник для вузов / В. Г. Кукес. – М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2015. – 1024 с.
23. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2013. – № 19. – С. 973–981.
24. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–52.
25. Лекарственные поражения печени с упорным течением у больных туберкулезом / А. В. Березников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 43–46.
26. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области / А. И. Гайда [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (7). – С. 5–10.
27. Ливчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы её диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.26 / Ливчане Эвия ; ЦНИИ туберкулеза РАМН. – Москва, 2003. – 22 с.
28. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.

29. Мордык, А. В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты / А. В. Мордык // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 16–21.

30. Морфофункциональные изменения внутренних органов морских свинок при длительном введении противотуберкулезных препаратов / С. Н. Вольф [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 40–44.

31. Нечаева, О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (8). – С. 15–24.

32. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания / П. К. Яблонский [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 69–73.

33. Определение степени достоверности причинно-следственной связи "Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство" (классификация и методы)" : методические рекомендации / утв. Росздравнадзором 02.10.2008 [Электронный ресурс]. – URL : www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=433869#0 (дата обращения 07.06.2018)

34. Опыт применения бедаквилина и линезолида в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью / Е. М. Жукова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 94 (10). – С. 62–66.

35. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Н. М. Коновалова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 12. – С. 49–53.

36. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Т. И. Морозова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 29–35.

37. Опыт применения препарата бедаквилина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области / Л. Ю. Тихонова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (6). –

С. 45–50.

38. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе / В. А. Краснов [и др.]. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2018. – 95 с.

39. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью / С. А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (11). – С. 28–33.

40. Побочные эффекты при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis* / А. К. Стрелис [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы VII российского съезда фтизиатров. – М. : Издательство БИНОМ, 2003 – С. 263.

41. Повреждение печени при сочетании инфекций – вируса иммунодефицита человека и туберкулеза / И. Л. Кляритская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2017. – № 8. – С. 17–22.

42. Полунина, Т. Е. Лекарственные поражения печени / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Гастроэнтерология. – 2011. – № 13 (2). – С. 54–58.

43. Приказ № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Электронный ресурс]. – URL : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840> (дата обращения 21.01.2011).

44. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – URL : <http://base.garant.ru/4179360/#ixzz5sa83mKf8>

45. Равильоне, М. К. Ликвидация туберкулеза - новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации / М. К. Равильоне, А. А. Коробицын // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 7–15.

46. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по

одобрению комитета «Зеленый свет» всемирной организации здравоохранения в 2005г., в Архангельской области / Н. А. Власова [и др.] //Туберкулёз и болезни лёгких – 2010. – Т. 88, № 8. – С.44–49.

47. Сафарян, М. Д. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом / М. Д. Сафарян, А. П. Геворкян // Смоленский медицинский альманах. – 2015. – № 3. – С. 129.

48. Старшинова, А. А. Эволюция фтизиатрии – это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза / А. А. Старшинова, М. В. Павлова, П. К. Яблонский // Практическая медицина. – 2014. – Том. 83. – С. 133–139.

49. Ташпулатова, Ф. К. Метод прогнозирования риска развития побочных реакций у больных туберкулезом легких, вызванным возбудителем с лекарственной устойчивостью / Ф. К. Ташпулатова, Д. З. Мухтаров // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1 (12). – С. 22–33.

50. Токтогонова, А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. А. Токтогонова // Туберкулёз и болезни легких. – 2017. – № 95 (10). – С. 63–67.

51. Трухан, Д. И. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения / Д. И. Трухан, А. Л. Мазуров // Медицинский совет. – 2016. – № 5. – С. 70–73.

52. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5–17.

53. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии / И. С. Гельберг [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 10–15.

54. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной

устойчивостью возбудителя / Р. Ю. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (4). – С. 31–36.

55. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. : Российское общество фтизиатров, 2014. – 47 с.

56. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М., 2015. – 52 с.

57. Филиппова, О. П. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральном округах / О. П. Филиппова, О. В. Ревякина, Т. В. Алексеева // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 6–12.

58. Хабилов, В. В. Первый опыт применения бедаквилина (сиртуро) в лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / В. В. Хабилов, М. Н. Кондакова, А. А. Зубова // Медиаль. – 2017. – № 1. – С. 237–238.

59. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 11. – С. 25–31.

60. Чумакова, Е. С. Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя : автореф. дис. ... к-та мед. наук : 14.01.16 / Чумакова Елена Сергеевна ; Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза. – Москва, 2017. – 28 с.

61. Шабанов, П. Д. Линезолид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза / П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 36–46.

62. Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза в Ханты-Мансийском автономном округе / Е. С. Ершова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. –

С. 5–11.

63. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесечных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С. Е. Борисов [и др.] // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30–49.

64. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии / М. В. Журавлева [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 2. – С. 20–24.

65. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М. В. Павлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61–67.

66. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда / М. В. Павлова [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – №3. – С. 45–51.

67. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон) / И. В. Чернохаева [и др.] / Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 3. – С. 81–85.

68. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. М. Тихонов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 96 (2). – С. 22.

69. A study on outcome of standardized treatment in multi-drug resistance tuberculosis patients / P. N. Neeta [et al.] // Int J Community Med Public Health. – 2016. – № 3 (1). – P. 257–263.

70. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implications for the treatment of multidrug-resistant TB / K. Kranzer [et al.] // Thorax – 2015. – № 70. – P. 1070–1077.

71. Accelerating progress towards tuberculosis elimination: the need for combination treatment and prevention / A. Reid [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2015. – № 19 (1). – P. 5–9.
72. Activity of carbapenems combined with clavulanate against murine tuberculosis / N. Veziris [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2011. – №. 55 (6). – P. 2597–2600.
73. Adverse drug reactions and treatment outcome analysis of DOTS-plus therapy of MDR-TB patients at district tuberculosis centre: A four year retrospective study / A. I. Dela [et al.] // *LungIndia [serialonline].* – 2017. – Vol. 34. – P. 522-6.
74. Adverse Drug Reactions in Management of Multi Drug Resistant Tuberculosis, in Tertiary Chest Institute / J. S. Akshata [et al.] // *Journal of Tuberculosis Research.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 27–33.
75. Adverse Effects and Choice between the Injectable Agents Amikacin and Capreomycin in Multidrug-Resistant tuberculosis / A. Arnold [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 61 (9). – P. e02586-16.
76. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment / K. B. Rathod [et al.] // *Int J Sci Report.* – 2015. – № 1 (6). – P. 253–257.
77. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / S. S. Wu [et al.] // *Am J Ther.* – 2016. – № 23 (2). – P. e521–530.
78. Adverse Events Associated with Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in China: An Ambispective Cohort Study. *Medical Science Monitor* / Y. Zhang [et al.] // *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* – 2017. – № 23. – P. 2348–2356.
79. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative / E. Nathanson [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2004. – № 8 (11). – P. 1382–1384.
80. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 / E. Bloss [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2010. – № 14. –

P. 275–281.

81. Agyeman, A. A. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / A. A. Agyeman, R. Ofori-Asenso // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – № 15. – P. 41.

82. Amalia, L. Comparative study of kanamycin and capriomycin on serum potassium level of multidrug resistance tuberculosis patients at a hospital in Bandung, Indonesia / L. Amalia, I. M. Zulfa, A. Y. Soeroto // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2016. – Vol. 1. – P. 307–310.

83. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy / J. J. Saukkonen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – № 8. – P. 935–952.

84. Analysis of thyroid function tests in patients of multidrug resistance tuberculosis undergoing treatment / N. Chhabra [et al.] // *J Pharmacol Pharmacotherapeutics.* – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 282–285.

85. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations / M. A. Arbex [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 626–640.

86. Assessment of mental status of MDR patients in Wardha district using global mental health assessment tool? Primary care version / G. M. Bhaware, S. Z. Quazi, S. M. Muneshwa // *J Acad. Ind. Res.* – 2014. – № 6 (6). – P. 274–279.

87. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2016. – № 47. – P. 394–402.

88. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pym [et al.] // *EurRespir J.* – 2016. – Vol. 47 (2). – P. 564–74.

89. Bhatt, C. P. Side effects associated with drugs used in treatment of multi drug resistant tuberculosis and treatment related factors of multi drug resistant tuberculosis patients in kathmandu valley / C. P. Bhatt // *Saarc j tuber lung dis hiv/AIDS.* – 2017. – Vol. XIV(1). – P. 1–6.

90. Caminero, J. A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence / J. A. Caminero, A. Scardigli // *Eur. Respir. J.* – 2015. – № 46. – P. 887–893.
91. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 50 (5). – P. 1701462.
92. Cassir, N. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics / N. Cassir, J-M. Rolain, P. Brouqui // *Frontiers in Microbiology.* – 2014. – № 5. – P. 551.
93. Charan, J. Bedaquiline versus placebo for management of multiple drug-resistant tuberculosis: A systematic review / J. Charan, T. Reljic, A. Kumar // *Indian J Pharmacol.* – 2016. – № 2. – P. 186–191.
94. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China / S. Tang [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – № 60 (9). – P. 1361–1367.
95. Common risk factors for the development of anti tuberculosis treatment induced hepatotoxicity / M. A. Abbasi [et al.] // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2014. – Vol. 26. – № 3. – P. 384–8.
96. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0 [Электронный ресурс] / National Cancer Institute, 2009. – URL : https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7_Locked.pdf (дата обращения 12.03.2017).
97. Comparing amikacin and kanamycin-induced hearing loss in multidrug-resistant tuberculosis treatment under programmatic conditions in a Namibian retrospective cohort / E. L. Sagwa [et al.] // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2015. – № 16. – P. 36–47.
98. Cox, H. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / H. Cox, N. Ford // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – № 16. – P. 447–454.
99. Davies, H. T. Goitre and hypothyroidism developing during treatment. with P.A.S. / H. T. Davies, H. B. Galbraith // *British Medical Journal.* – 1953. – № 1 –

P. 1261.

100. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table - DRAFT// Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools [Электронный ресурс] / National Institute of Allergy and Infectious Diseases. – Bethesda, 2007. – URL : <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения 12.02.2012).

101. DR-TB Scale-Up Treatment Action team (DR-TB STAT). Global Snapshot. (Cited 2018 Jun 28). – URL : <http://drtb-stat.org/global-snapshot/>

102. Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field / S. Munivenkatappa [et al.] // Journal of tuberculosis research. – 2016. – № 4 (3). – P. 105–110.

103. Drugs used in tuberculosis and leprosy / M. Smith [et al.] // Side Effects of Drugs Annual. – 2016. – Vol. 38. – P. 283–293.

104. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicenter study / S. E. Borisov [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – № 49. – P. 387.

105. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB / S. Tiberi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – № 47. – P. 1235–1243.

106. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis / Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y.. // BMC Gastroenterol. – 2016. – № 16 (1). – P. 62.

107. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses / G. J. Noel [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 73, № 4. – P. 292–303.

108. Efficacy and safety of meropenem- clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR/XDR-TB / S. De Lorenzo [et al.] // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 41. – P. 1386–1392.

109. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating

MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. / G. Sotgiu [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 40. – P. 1430–1442.

110. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China / S. Tang [et al.] // *EurRespir J.* – 2015. – № 45. – P. 161–170.

111. Ethionamide-Induced Goitrous Hypothyroidism / D. Drucker [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 1984. – Vol. 100. – P. 837–839.

112. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity / S. K. Sharma [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2010. – Vol. 132. – P. 81–86.

113. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru / K. Chung-Delgado [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – № 6 (11). – P. e27610.

114. Frequency of adverse events observed with second-line drugs among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis / R. Prasad [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2016. – № 63 (2). – P. 106–114.

115. Frequency of adverse events observed with second-line drugs among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis / R. Prasad [et al.] // *Am J Ther.* – 2016. – № 23 (2). – P. e521–30.

116. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis / J. A. Seddon [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2012. – № 40. – P. 1277–1286.

117. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome / S. Keshavjee [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – № 16 (5). – P. 596–603.

118. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho / H. Satti [et al.] // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2012. – № 16 (4). – P. 468–472.

119. Hugonnet, J. E. Irreversible inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* β -lactamase by clavulanate / J. E. Hugonnet, J. S. Blanchard // *Biochemistry.* – 2007. – № 46. – P. 11198–12004.

120. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant

tuberculosis / S. Shin [et al.] // Chest. – 2004. – № 125 (3). – P. 974–980.

121. Hypothyroidism in MDR-TB treatment – Rare occurrence but a major concern / J. S. Akshata [et al.] // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2015. – № 64. – P. 671–674.

122. In vitro toxic action potential of anti-tuberculosis drugs and their combinations / R. Fatima [et al.] // Environ ToxicolPharmacol. – 2013. – Vol. 36. – № 2. – P. 501–13.

123. JA: Efficacy and safety of kanamycin, ethionamide, PAS and cycloserine in multidrug- resistant pulmonary tuberculosis patients / R. Prasad [et al.] // Indian J Chest Dis Allied Sci. – 2006. – Vol. 48. – P. 183–186.

124. Kass, J. S. Nervous system effects of antituberculosis therapy / J. S. Kass, W. X. Shandera // CNS Drugs. – 2010. – № 24. – P. 655–667.

125. Kodan, P. Ethambutol induced acute ocular toxicity: a rare case report / P. Kodan, A. Kariappa, M. I. Hejamady // J Med Trop. – 2014. – Vol. 16. – P. 32–34.

126. Kumar, A. K. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs / A. K. Kumar, P. Gurumurthy // Indian. J. Exp. Biol. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323–325.

127. Lehloenya, R. J. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future / R. J. Lehloenya, K. Dheda // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2012. – № 10. – P. 475–486.

128. Loddenkemper, R. Treatment of MDR-TB: is hepatotoxicity a problem? / R. Loddenkemper, T. Schaberg // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – № 16 (5). – P. 571.

129. Macgregor, A. E. The Anti-Thyroid Action of Para-Aminosalicylic Acid / A. E. Macgregor, A. R. Somner // The Lancet. – 1954. – Vol. 264. – P. 931–936.

130. Mafukidze, A. T. Peripheral neuropathy in persons with tuberculosis / A. T. Mafukidze, M. Calnan, J. Furin // Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases. – 2016. – Vol. 2. – P. 5–11.

131. McDonnell, M. E. Hypothyroidism due to ethionamide / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, J. Bernardo // N Engl. J. Med. – 2005. – № 352. – P. 2757–2759.

132. MDR-TB Management group of the French National Reference Center for

Mycobacteria and the Physicians of the French MDR-TB Cohort. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort / L. Guglielmetti [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – № 60. – P. 188–94.

133. Mental health disorders, social stressors, and health-related quality of life in patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / K. A. Alene [et al.] // *Infect.* – 2018. – № 18. – P. S0163–4453 (30221–4).

134. Metanat, M. Risk Factors and Pattern of Changes in Liver Enzymes Among the Patients With Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatitis / M. Metanat, B. S. Mood, M. Salehi // *Int J Infect.* – 2015. – № 2 (2). – P. e25753.

135. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial / M. B. Conde [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373 (9670). – P. 1183–1189.

136. Moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy / R. Shandil [et al.] // *Antimicrob. Agents 170. Chemother.* – 2007. – № 2. – P. 576–582.

137. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice / A. Sturdy [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – № 66 (8). – P. 1815–1820.

138. Murray, John F. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective / John F. Murray, Dean E. Schraufnagel, Philip C. Hopewell // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol 12, № 12. – P. 1749–1759.

139. New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update / L. D'Ambrosio [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2015. – № 1 (1). – P. 00010–02015.

140. New drugs and regimens for tuberculosis / K. C. Chang [et al.] // *Respirology.* 2018. – Vol. 23 (11). – P. 978–990.

141. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis / S. S. Shin [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2003. – № 7. – P. 347–353.

142. Phillips, K. C. Ethambutol toxic optic neuropathy: A case report and

review / K. C. Phillips, P. C. Clarke-Farr // *Afr Vision Eye Health*. – 2018. – Vol. 77 (1). – P. a419.

143. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review / J. J. van der Watt [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2011. – Vol. 15. – № 6. – P. 722–728.

144. Predictors of hepatotoxicity among patients treated with antituberculous medication / R. P. Cusack [et al.] // *QJM*. – 2017. – Vol. 110 (4). – P. 219–225.

145. Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated tuberculosis patients in China / Han Xi Qin [et al.] // *Biomedical and Environmental Sciences*. – 2017. – № 30 (2). – P. 139–142.

146. Prevalence of adverse drug reactions with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis / A. Singh [et al.] // *Clinical epidemiology and Global Health*. – 2015. – № 3. – P. 80–90.

147. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab / B. Bhushan [et al.] // *Indian J Tuberc*. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 318–24.

148. Provisional CDC guidelines for the use and safety monitoring of bedaquiline fumarate (Sirturo) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / S. Mase [et al.] // *MMWR Recomm Rep*. – 2013. – Vol. 62 (RR-09). – P. 1–12.

149. Psychiatric disorders in patients with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia / I. Supriyanto [et al.] // *J Anal Res Clin Med*. – 2017. – № 5 (3). – P. 91–96.

150. Rahmawati, R. N. Clinical Characteristics and Side Effects of Multidrug Resistant Tuberculosis Therapy at Top Referral Hospital West Java Indonesia / R. N. Rahmawati, E. H. Pranggono, R. Ruslami // *Althea Medical Journal*. – 2016. – № 3 (4). – P. 526–532.

151. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment / A. C. Anand [et al.] // *Med J Armed Forces India*. – 2006. – Vol. 62. – № 1. – P. 45–9.

152. Seaworth, B. J. Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / B. J. Seaworth, D. E. Griffith // *Microbiol Spectr*. – 2017. – № 2. – P. 10–11.

153. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study Abdinia B., ed. / T. W. Yang [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96 (28). – P. e7482.

154. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis / T. Törün [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2005. – № 9 (12). – P. 1373–1377.

155. Singh, V. Identification and validation of novel drug targets in *Mycobacterium tuberculosis* / V. Singh, V. Mizrahi // *Drug Dis Today*. – 2017. – Vol. 22. – P. 503–509.

156. Sloan, D. J. Management of multidrug-resistant TB: novel treatments and their expansion to low resource settings / D. J. Sloan, J. M. Lewis // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2016. – Vol. 110 (3). – P. 163–172.

157. Smith, T. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / T. Smith, K. A. Wolff, L. Nguyen // *Current topics in microbiology and immunology*. – 2013. – № 374. – P. 53–80.

158. Sotgiu, G. Linezolid to treat M/XDR-TB: available evidence and future scenarios / G. Sotgiu, M. Pontali, G. B. Migliori // *Eur Respir J*. – 2015. – Vol. 45. – P. 25–29.

159. Talbert Estlin, K. A. Risk factors for ethambutol toxicity / K. A. Talbert Estlin, A. A. Sadun // *Int. Ophthalmol*. – 2010. – № 30. – P. 63–72.

160. Thiacetazone, an Antitubercular Drug that Inhibits Cyclopropanation of Cell Wall Mycolic Acids in *Mycobacteria* / A. Alahari [et al.] // *PLoS ONE*. – 2007. – № 2 (12). – P. e1343.

161. Toujani, S. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms to antituberculosis treatment / S. Toujani, A. Zaiem, M. Mjid // *Tunis Med*. – 2015. – Vol. 93. – № 10. – P. 590–593.

162. Treatment outcomes for multidrug-resistant tuberculosis under DOTS-Plus: a systematic review and meta-analysis of published studies / K. T. Kibret [et al.] // *Infectious Diseases of Poverty*. – 2017. – № 6. – P. 7.

163. Tuberculosis pulmonar: eficacia y tolerancia de la pauta de tratamiento de

seis meses con cuatro fármacos / T. Romanillos [et al.] // Rev. Clin. Esp. – 1990. – № 186 – P. 116–118.

164. Tuberculosis Treatment and Drug Regimens / G. Sotgiu [et al.] // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – Vol. 5. – P. a017822.

165. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies / S. Tiberi [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2018. – № 18. – P. e183–198.

166. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2010 [Электронный ресурс]. – URL : https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

167. Validation of Cycloserine Efficacy in Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Beijing, China / X. Yu [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62, № 3 (8). – P. e01824–17.

168. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva : World Health Organization, 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

169. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016. – update : October 2016 revision.

170. WHO. Global tuberculosis report 2018. – Geneva, 2018. – Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

171. WHO. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). – Geneva, 2018. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

172. WHO's new End TB Strategy / M. Uplekar [et al.] // for WHO's Global TB Programme. – 2015 // The Lancet. – Vol. 385, Iss. 9979. – P. 1799–1801.

173. Yong-Soo, Kwon Clinical Implications of New Drugs and Regimens for the Treatment of Drug-resistant Tuberculosis / Kwon Yong-Soo // Chonnam Med J. – 2017. – № 2. – P. 103–109.

174. Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis / Y. Zhang, W. W. Yew // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – № 19. – P. 1276–1289.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Частота развития НПР на фоне химиотерапии больных МЛУ ТБ в зависимости от времени возникновения больных МЛУ ТБ. С. 67
2. Рисунок 2 – Частота развития НПР у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения, лечившимися по основным схемам химиотерапии. С. 69
3. Рисунок 3 – Степень тяжести НПР у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения на фоне химиотерапии. С. 72
4. Рисунок 4 – Частота и спектр тяжелых НПР, развивающихся при лечении пациентов с МЛУ ТБ. С. 73
5. Рисунок 5 – Накопительное время появления гастроинтестинальных НПР при лечении больных МЛУ ТБ первой группы. С. 82
6. Рисунок 6 – Доля пациентов первой группы (%) с гастроинтестинальными НПР в зависимости от схем применяемого лечения. С. 83
7. Рисунок 7 – Накопительное время появления гепатотоксических и метаболических побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ первой группы. С. 85
8. Рисунок 8 – Доля пациентов первой группы (%) с гепатотоксическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения. С. 89
9. Рисунок 9 – Степень повышения концентрации мочевой кислоты в периферической крови у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии по сравнению с нормальными значениями. С. 91
10. Рисунок 10 – Доля пациентов первой группы (%) с метаболическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения. С. 93

11. Рисунок 11 – Степень снижения концентрации калия в периферической крови у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии по сравнению с исходными значениями. С. 94
12. Рисунок 12 – Накопительное время появления центральных нейротоксических побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ. С. 98
13. Рисунок 13 – Доля пациентов первой группы (%) с нейротоксическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения. С. 99
14. Рисунок 14 – Время появления неблагоприятных побочных реакций при лечении больных МЛУ ТБ первой группы. С. 103
15. Рисунок 15 – Доля пациентов первой группы (%) с аллергическими НПР в зависимости от схем применяемого лечения. С. 104
16. Рисунок 16 – Доля пациентов первой группы (%) с гипотиреозом, нефротоксичностью, периферической нейропатией в зависимости от схем применяемого лечения. С. 111
17. Рисунок 17 – Продолжительность эффективного лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения. С. 129
18. Рисунок 18 – Продолжительность лечения эффективно излеченных больных МЛУ ТБ в зависимости от количества развившихся НПР. . С. 130
19. Рисунок 19 – Обзорная рентгенограмма и срез линейной томограммы органов грудной клетки больного М. при поступлении. С. 149
20. Рисунок 20 – Обзорная рентгенограмма и срез линейной томограммы органов грудной клетки в динамике больного М. на этапе фазы продолжения химиотерапии после 12 мес. лечения. . . . С. 152
21. Рисунок 21 – Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного М. в динамике через год от окончания химиотерапии туберкулеза. С. 153
22. Таблица 1 – Частота возникновения неблагоприятных побочных

	реакций при химиотерапии больных МЛУ ТБ.	С. 32
23.	Таблица 2 – Частота использования лекарственных средств в режимах химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 46
24.	Таблица 3 – Основные схемы лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 46
25.	Таблица 4 – Характеристика больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 49
26.	Таблица 5 – Клинические формы туберкулеза у больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 51
27.	Таблица 6 – Сопутствующая патология у больных МЛУ ТБ первой группы.	С. 52
28.	Таблица 7 – Показатели общего анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 53
29.	Таблица 8 – Показатели биохимического анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в подгруппах.	С. 54
30.	Таблица 9 – Сравнительная характеристика больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения.	С. 56
31.	Таблица 10 – Клинические формы туберкулеза у больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения.	С. 57
32.	Таблица 11 – Сопутствующая патология у больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения.	С. 58
33.	Таблица 12 – Показатели общего анализа крови до лечения больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения.	С. 59
34.	Таблица 13 – Показатели биохимического исследования крови до лечения больных МЛУ ТБ первой и второй групп наблюдения.	С. 60
35.	Таблица 14 – Частота появления и доля неблагоприятных побочных реакций, возникающих при лечении больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 66
36.	Таблица 15 – Доля пациентов с НПР (%) и количество НПР на	

	одного пациента при применении основных схем химиотерапии в первой группе наблюдения.	С. 68
37.	Таблица 16 – Частота НПР у больных МЛУ ТБ на противотуберкулезные препараты.	С. 70
38.	Таблица 17 – Сопоставление данных пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от степени тяжести НПР.	С. 74
39.	Таблица 18 – Сопоставление пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения с различными сопутствующими заболеваниями в зависимости от степени тяжести НПР.	С. 75
40.	Таблица 19 – Гастроинтестинальные НПР, возникшие при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 77
41.	Таблица 20 – Время возникновения НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 80
42.	Таблица 21 – Гастроинтестинальные НПР при применении различных сочетаний ПТП.	С. 84
43.	Таблица 22 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы, развивающих цитолитический синдром на химиотерапию МЛУ ТБ.	С. 86
44.	Таблица 23 – Число и доля пациентов с гепатотоксическими НПР при применении сочетаний PAS, Z и E.	С. 90
45.	Таблица 24 – Гиперурикемия и артралгии, возникающие при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения.	С. 91
46.	Таблица 25 – Структура нейротоксических проявлений, возникающих при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения.	С. 96
47.	Таблица 26 – Число и доля пациентов МЛУ ТБ с нейротоксическими проявлениями в зависимости от применения Cs.	С. 100
48.	Таблица 27 – Неблагоприятные побочные реакции, возникающие при химиотерапии МЛУ ТБ у больных первой группы наблюдения.	С. 101

49.	Таблица 28 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с аллергическими НПР.	С. 105
50.	Таблица 29 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с гипотиреозом.	С. 107
51.	Таблица 30 – Число и доля пациентов с увеличенным уровнем сывороточного креатинина в зависимости от применения в режимах химиотерапии Z.	С. 112
52.	Таблица 31 – Сопоставление данных больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с ототоксическими НПР.	С. 113
53.	Таблица 32 – Результаты лечения пациентов первой группы наблюдения.	С. 115
54.	Таблица 33 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от наличия неблагоприятных побочных реакций (исключены исходы «выбыл» и «умер не от туберкулеза») ...	С. 117
55.	Таблица 34 – Анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от развития НПР (исключены исходы «выбыл», «умер не от туберкулеза» и «прерывание лечения») ...	С. 119
56.	Таблица 35 – Совокупность частот НПР разных типов у пациентов МЛУ ТБ первой группы наблюдения при различных результатах лечения (исключены исходы «выбыл», «умер не от туберкулеза») ...	С. 121
57.	Таблица 36 – Результаты лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения (1 а) в зависимости от степени тяжести НПР.	С. 122
58.	Таблица 37 – Влияние сроков купирования НПР на исходы лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения.	С. 124
59.	Таблица 38 – Продолжительность лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения с различными исходами заболевания в зависимости от наличия НПР.	С. 128
60.	Таблица 39 – Продолжительность успешного лечения больных МЛУ ТБ первой группы наблюдения в зависимости от количества	

	развившихся НПР.	С. 130
61.	Таблица 40 – Частота и доля неблагоприятных побочных реакций, возникающих при лечении больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения.	С. 132
62.	Таблица 41 – Время возникновения НПР после начала лечения у больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения.	С. 133
63.	Таблица 42 – Частота и доля нежелательных побочных реакций разной степени тяжести у больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения.	С. 135
64.	Таблица 43 – Сравнительная характеристика больных двух групп наблюдения, развивающих на фоне химиотерапии МЛУ ТБ тяжелые гепатотоксические НПР.	С. 136
65.	Таблица 44 – Частота и доля НПР разных типов среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись инъекционные ПТП (См/Км)	С. 139
66.	Таблица 45 – Частота и доля НПР разной степени тяжести среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись инъекционные ПТП (См/Км)	С. 140
67.	Таблица 46 – Частота и доля НПР разных типов среди пациентов МЛУ ТБ, при лечении которых не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)	С. 142
68.	Таблица 47 – Частота и доля НПР разной степени тяжести среди пациентов, при лечении которых не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)	С. 142
69.	Таблица 48 – Исходы лечения МЛУ ТБ у пациентов первой и второй групп наблюдения.	С. 144
70.	Таблица 49 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методам микроскопии и посева мокроты среди успешно излеченных больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения.	С. 144
71.	Таблица 50 – Влияние Вq на эффективность лечения больных МЛУ	

	ТБ, при котором не применялись фторхинолоны (Lfx и Mfx)	С. 146
72.	Таблица 51 – Влияние V_q на эффективность лечения больных МЛУ	
	ТБ, при котором не применялись инъекционные ПТП (C_m/K_m) . . .	С. 147