

СПЕКТР И ФАКТОРЫ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

С целью оценки частоты и факторов риска нежелательных побочных реакций проанализированы результаты мониторинга клинико-лабораторных показателей 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в ходе интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Нежелательные побочные реакции развились у 95,2% больных (95%-ный ДИ 92,7-96,9); тяжелые реакции – у 48,7% больных; коррекция схемы терапии потребовалась в 72,7% случаев. В спектре побочных реакций лидировали гепатотоксические (59,3%), аллергические (53,6%), гастроинтестинальные (35,6%), гиперурикемия (61,6%). Для каждого из указанных типов побочных реакций выявлен набор факторов риска, позволяющий прогнозировать и предупреждать их развитие до начала химиотерапии.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, факторы риска, гепатотоксичность, лекарственная аллергия, гиперурикемия, гастроинтестинальные реакции

Для цитирования: Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29

PROFILE AND RISK FACTORS OF ADVERSE REACTIONS IN NEW TUBERCULOSIS CASES RECEIVING TREATMENT

D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

In order to evaluate the frequency and risk factors of adverse reactions, the monitoring results of clinical and laboratory tests of 435 new cases of respiratory tuberculosis being on the intensive phase of chemotherapy have been analyzed. 95.2% of patients had adverse reactions (95% CI 92.7-96.9); 48.7% demonstrated severe adverse reactions and in 72.7% treatment regimen had to be changed. Regarding the profile of adverse reactions, hepatotoxic ones prevailed (59.3%), they were followed by allergic reactions (53.6%), gastrointestinal reactions (35.6%) and hyperuricemia (61.6%). Certain risk factors have been identified for each of the above types of adverse reactions, making it possible to predict and prevent them prior to the start of chemotherapy.

Key words: adverse reactions, risk factors, hepatotoxicity, drug-induced allergy, hyperuricemia, gastrointestinal reactions

For citations: Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 6, P. 22-29. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29

Основой лечения туберкулеза (ТБ) в настоящее время остается длительная поликомпонентная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП). Однако после ее завершения клиническое излечение констатируют только у 46,0% впервые выявленных больных [4]. Одной из главных причин столь низкой эффективности, наряду с нарастающей устойчивостью возбудителя к ПТП и низкой комплаентностью больных, является плохая переносимость лечения вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций (НПР). При развитии последних лечение часто прерывается, курс химиотерапии получается неполноценным, выше риск сохранения активной популяции возбудителя, быстрее формируется его устойчивость к препаратам. Кроме того, страдает организм больного, получая в результате побочного действия препаратов дополнительный (и порой непоправимый) вред здоровью.

По данным исследований 2000-2007 гг., частота НПР при использовании ПТП основного ряда (изониазида, рифампицина, пипразинамида, этам-

бутола, стрептомицина) варьирует от 12,5 до 67,8%, при включении в схему резервных ПТП достигает 92% [2, 3, 9, 17]. Есть основания предполагать, что в последние годы имеют место нарастание частоты НПР у больных ТБ, расширение их спектра, рост числа случаев тяжелых лекарственных осложнений, что требует пересмотра подходов к профилактике и устранению НПР.

Основой профилактики НПР считают выделение групп риска [12]. При высокой общей частоте события (90% и более) выделение групп риска вряд ли оправдано, более правильным будет тотальный охват профилактическими мероприятиями. Отдельный вопрос – какими: универсальные меры профилактики (в частности, медикаментозной) любых НПР при лечении ТБ до сих пор не разработаны, существующие предложения (антиоксиданты, витамины, иммуномодуляторы, адаптогены) не имеют соответствующей доказательной базы. В то же время НПР при лечении ТБ представляют собой группу событий, настолько разнородных по патогенезу, локализации поражения и симптомокомплексу, что

правомочным представляется выявление наиболее частых и значимых типов НПР с определением факторов риска для каждого типа и последующей разработкой соответствующих «органотропных» направлений профилактики.

Цель исследования: изучение частоты, спектра и тяжести НПР при лечении впервые выявленных больных ТБ, определение факторов риска наиболее распространенных НПР.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 435 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) в период с июля 2009 г. по июль 2015 г. Критериями включения являлись возраст 18 лет и более, впервые выявленный ТБ органов дыхания, критериями невключения – диссеминированный и генерализованный ТБ, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность. Основные характеристики больных представлены в табл. 1.

У 294 (67,6%) больных интенсивная фаза ПТХ была начата по I/III режиму. ПТХ по IIb режиму получали 112 (25,7%) больных, по IV или индивидуальному – 29 (6,7%). В дальнейшем коррекцию режима проводили у 348 (80,0%) больных; у 316/435 (60,7%) – в связи с развитием НПР, что составило 75,3% от всех случаев коррекции. В целом в ходе интенсивной фазы ПТП резервного ряда получали 311 (71,5%) пациентов. Частоту, характер и сроки возникновения НПР оценивали с помощью стандартных клинико-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ (показатели клинического и биохимического анализов крови определяли с интервалом 2 нед. в течение первых 2 мес. лечения, далее ежемесячно). Тяжесть НПР оценивали с помощью критериев токсичности, разработанных в 2007 г. отделом микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергических и инфекционных болезней США [7]. Связь НПР с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы Наранжо [1] и экспертной оценки. Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах (ИКР) 111-201 день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 для Windows. Использовали описательный (дескриптивный) анализ; оценивали частоту и характер НПР. Сравнивали ряд признаков, характеризующих больных с частыми типами НПР и без таковых с помощью критерия χ^2 (для качественных признаков) и критерия Манна – Уитни (для количе-

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование*

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of 435 patients enrolled into the study*

Показатель	Значение*
Мужской пол	215 (49,4%)
Возраст, лет	30,0 (23,0-45,0)
Лица европеоидной расы	396 (91,0%)
Инфильтративный туберкулез	299 (68,7%)
Наличие деструкции легочной ткани - полость распада > 3 см в диаметре	189 (43,4%) 71 (16,3%)
Поражение обоих легких	84 (19,3%)
Бактериовыделение (подтвержденное любыми методами)	242 (55,6%)
Лекарственная устойчивость (любого спектра) - множественная лекарственная устойчивость	89 (20,5%) 37 (8,5%)
Наличие симптомов интоксикации	259 (59,6%)
Дефицит питания**	219 (50,3%)
Избыточное потребление алкоголя***	63 (14,5%)
Сопутствующие заболевания	362 (83,2%)
Заболевания печени - вирусные гепатиты - любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	64 (14,7%) 35 (8,0%) 40 (9,2%)
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	82 (18,9%)

Примечание: * – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей),

** – ИМТ < 18,5 кг/м², альбумин < 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 мес.,

*** – потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года

ственных). Признаки, по которым были получены статистически значимые различия, преобразовывали в бинарные переменные; для количественных данных за точку разделения принимали медиану. Проводили одномерный анализ факторов, влияющих на частоту соответствующего типа НПР; рассчитывали отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ). Далее, для выявления независимых факторов риска и степени их влияния на вероятность НПР, применяли метод бинарной логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Развитие как минимум одной НПР на ПТП отмечено у 414 (95,2%, 95%-ный ДИ 92,7-96,9%) больных, всего 1 179 случаев НПР. Чаще НПР регистрировали на фоне режимов, включающих любые ПТП резервного ряда (IIb, IV, индивидуальный режимы) – у 97,4% больных по сравнению с 89,5% на фоне химиотерапии препаратами помимо основного ряда ($p = 0,02$ по критерию χ^2). Самыми частыми были гепатотоксические, аллергические,

гастроинтестинальные НПР, гиперурикемия и/или артралгия (рис. 1).



Рис. 1. Частота и спектр нежелательных побочных реакций при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Fig. 1. Frequency and profile of adverse reactions of 435 new tuberculosis cases on treatment

Нарушения печеночных тестов на фоне ПТХ отмечены у 262 (60,2%) больных. У 101 (38,5%) из этих 262 человек (23,2% от общего числа больных) эти нарушения были бессимптомными, минимальными или умеренными, купировались самостоятельно на фоне продолжающейся ПТХ, что позволило отнести их к проявлениям феномена печеночной адаптации. Преобладающим типом лабораторных изменений у этих больных было повышение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) менее чем в 5 раз от верхней границы нормы (N). Еще у 47 пациентов при умеренном бессимптомном повышении уровня трансаминаз (от 1,7 до 4,9 N) ПТП был отменен, после чего ферменты быстро нормализовались. Было ли это повышение проявлением печеночной адаптации либо вовремя остановленного серьезного повреждения печени, осталось неясным. Еще у 4 пациентов нарушения печеночных тестов отнесены к симптомам другой патологии (синдрома Жильбера, гепатита С, интоксикационной гепатопатии).

У остальных 110 (25,3% от общего числа) больных клинико-лабораторные симптомы полностью соответствовали критериям гепатотоксичности The American Thoracic Society [14], принятым в международной практике. Клинические симптомы гепатита присутствовали у 71/110 (64,5%) больного; у остальных диагноз был поставлен только по лабораторным данным. Ведущими симптомами были тошнота и рвота (62 больных, 56,4%). Преобладал цитолитический вариант поражения печени (100/110 больных, 90,9%); холестатический вариант отмечен у 4/110 (3,6%) больных, смешанный – у 7/110 (6,4%). У 28/110 (25,5%) больных уровень АЛТ превышал 10 N. Поражение печени с максимальным цитолизом развилось у 3 больных (АЛТ соответственно 47; 47,1 и 72 N) – мужчины 19 лет и двух женщин 28 и 37 лет с распространенным инфильтративным ТБ, у всех – с лабораторными признаками печеночной недостаточности

(гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени). У 32/110 (29,1%) больных имел место аллергический компонент (эозинофилия, сыпь, цитопения). Медиана времени от начала ПТХ до первых симптомов гепатотоксичности составила 18 дней (ИКР 10-31 день). Причинно-следственную связь гепатотоксической реакции с приемом конкретного ПТП удалось установить в 106/110 (95,5%) случаях. Самым частым виновником был рифампицин (74 случая), реже пиразинамид – у 40, изониазид – у 13 больных. В 100 из 110 случаев гепатита (90,9%) отменяли как минимум один ПТП; полное прекращение ПТХ потребовалось у 41 (37,3%) пациента.

По данным одномерного анализа, риск лекарственного гепатита был значимо выше у женщин (ОШ 2,27, 95%-ный ДИ 1,45-3,55), лиц европеоидной расы (ОШ 6,10, 95%-ный ДИ 1,44-25,88), с лекарственной аллергией в анамнезе (ОШ 2,10, 95%-ный ДИ 1,20-3,65), дефицитом питания (ОШ 2,20, 95%-ный ДИ 1,40-3,45); ниже – на фоне активного курения (ОШ 0,61, 95%-ный ДИ 0,39-0,97) и профилактического приема гепатопротекторов (ОШ 0,66, 95%-ный ДИ 0,47-0,92), в качестве которых назначали силимарин или эссенциальные фосфолипиды. Последний фактор не мог быть учтен до начала ПТХ; с целью исключить его влияние дальнейшие расчеты проводили в группе пациентов, не получавших гепатопротекторы с профилактической целью (98 из 435 человек). Результаты одномерного и регрессионного анализа в этой группе представлены в табл. 2; фактор расовой принадлежности исключен в связи с отсутствием статистически значимого влияния.

Согласно полученным данным, значимыми факторами риска гепатотоксических НПР служили женский пол, лекарственная аллергия, дефицит питания и отсутствие активного курения.

Еще раз подтверждена роль печени как основной мишени побочного действия ПТП. Компенсаторные возможности этого органа достаточно велики: около половины больных демонстрируют спонтанную нормализацию печеночных тестов, несмотря на продолжающуюся экспозицию токсического фактора. Следовательно, не каждое повышение уровня трансаминаз в пределах 2-3 N является началом лекарственного гепатита; при выявлении таких изменений требуется более тщательный мониторинг печеночных тестов с решением вопроса о коррекции ПТХ при прогрессировании. Серьезное поражение печени, требующее прерывания ПТХ, зарегистрировано у 25,3% больных, что превышает цифры, полученные зарубежными исследователями (от 4,7 до 16,5%) при использовании тех же диагностических критериев [13]. Это требует внимания к проблеме качества основных препаратов-виновников (рифампицина и пиразинамида) и в целом – к проблеме профилактики гепатотоксических реакций. Выявленные факторы риска имеют приемлемое логическое объяснение; некоторые из

Таблица 2. Факторы риска гепатотоксических реакций у больных туберкулезом, не получающих гепатопротекторы (98 человек)**Table 2. Risk factors of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients not taking hepatoprotecting agents (98 persons)**

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p^*	B	ОШ	95%-ный ДИ	p^*
Женский пол	24/50	3,51	1,44-8,55	0,006	1,08	2,95	0,99-8,78	0,052
Лекарственная аллергия в анамнезе	16/24	6,22	2,29-16,93	0,000	2,38	10,86	2,76-42,75	0,001
Дефицит питания	25/54	3,77	1,48-9,62	0,005	1,52	4,58	1,45-14,49	0,010
Отсутствие курения	29/66	4,23	1,45-12,35	0,007	2,08	8,01	1,76-36,50	0,007

Примечание: здесь и в табл. 3 и 5 ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал,

* по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

них ранее уже упоминались в других исследованиях, в частности фактор активного курения [13, 15, 16, 18]. Обращает на себя внимание обратная взаимосвязь частоты гепатотоксических НПР и факта профилактического приема гепатопротекторов. По сути, это является статистическим подтверждением эффективности медикаментозной профилактики и основой для дальнейших разработок.

Гиперурикемия в ходе ПТХ выявлена у 268/435 (61,6%) больных, в среднем мочева кислота (МК) до $677,4 \pm 392,5$ мкмоль/л (медиана 652,5 мкмоль/л, ИКР 547,5-745,7 мкмоль/л). Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36 дней (ИКР 21-71 день). Только у 70/435 (16,1; 26,1% от всех больных с гиперурикемией) человек имели место артралгии и/или симптомы подагрического артрита; их наличие и интенсивность не зависели от уровня МК в крови. У 92 пациентов уровень МК превысил 720 мкмоль/л (12 мг/дл), что соответствовало 3-4-й степени тяжести НПР по DMID и только у 27 больных сопровождалось артралгиями. У пациентов с гиперурикемией 3-4-й степени отмечена прямая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций ($\rho = 0,27, p = 0,01$), что может свидетельствовать о роли мочекислотной нефропатии в спектре причин острого почечного повреждения.

Основным виновником гиперурикемии у большинства больных являлся пиразинамид; препарат отменяли у 93 (35,5% случаев гиперурикемии) человек, критериями отмены служили наличие и интен-

сивность болевого синдрома, степень лабораторных нарушений. Только у 5 пациентов гиперурикемию отмечали вне связи с пиразинамидом (на фоне приема этамбутола, исходных нарушений обмена МК).

Анализ факторов риска проводили в когорте пациентов, получающих пиразинамид (408 человек). С помощью метода одномерного анализа выделены следующие факторы риска гиперурикемии: уровень креатинина сыворотки при поступлении более 80 мкмоль/л; полости распада в легочной ткани суммарным диаметром 3 см и более; прием любого препарата из группы фторхинолонов, витамина А, препаратов силимарина. При регрессионном анализе из этих факторов выделены лишь два независимых предиктора гиперурикемии – уровень креатинина сыворотки при поступлении более 80 мкмоль/л и включение в схему лечения фторхинолона (табл. 3).

В качестве независимого предиктора тяжелой гиперурикемии (МК ≥ 720 мкмоль/л) по результатам регрессионного анализа выделен прием ретинола (ОШ 1,83, 95%-ный ДИ 1,13-2,98, $p = 0,014$). Назначение этого препарата пациентам групп риска (с уровнем креатинина крови выше 80 мкмоль/л и/или получающим фторхинолоны) сопровождалось нарастанием абсолютного риска развития тяжелой гиперурикемии на 11,3% ($p = 0,035$), или в 1,6 раза (95%-ный ДИ 1,05-2,32). Факторы риска болевого синдрома у пациентов с гиперурикемией представлены в табл. 4.

К ним отнесены женский пол, индекс массы тела более 22 кг/м², прием фторхинолонов и заболевания

Таблица 3. Факторы риска гиперурикемии на фоне приема пиразинамида у 408 впервые выявленных больных туберкулезом**Table 3. Risk factors promoting hyperuricemia in 408 new tuberculosis cases taking pyrazinamide**

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p^*	B	ОШ	95%-ный ДИ	p^*
Полости распада ≥ 3 см	53/66	2,59	1,36-4,94	0,003	0,48	1,61	0,71-3,63	0,253
Креатинин сыворотки более 80 мкмоль/л	87/113	1,93	1,15-3,23	0,013	0,69	1,99	1,11-3,57	0,020
Прием витамина А	91/124	1,68	1,05-2,69	0,030	0,17	1,19	0,66-2,13	0,559
Прием силимарина	142/206	1,58	1,02-2,44	0,045	0,47	1,60	0,94-2,72	0,083
Включение фторхинолона	192/276	2,05	1,34-3,15	0,001	0,68	1,97	1,12-3,49	0,019

Таблица 4. Факторы риска артралгий у 268 впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной гиперурикемией**Table 4. Risk factors promoting arthralgia in 268 new tuberculosis cases suffering from drug-induced hyperuricemia**

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *	В	ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *
Женский пол	45/133	2,36	1,34-4,18	0,003	0,91	2,48	1,36-4,52	0,003
ИМТ более 22 кг/м ²	36/107	1,97	1,13-3,42	0,022	0,82	2,26	1,25-4,10	0,007
Патология суставов	6/10	4,62	1,26-16,89	0,021	0,97	2,65	0,69-10,12	0,154
Прием фторхинолона	58/197	2,24	1,10-4,56	0,026	0,83	2,27	1,09-4,79	0,028

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела,

* по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

суставов. Три первых фактора являлись независимыми предикторами появления артралгий на фоне гиперурикемии. Каждый из этих трех факторов увеличивал шансы развития артралгий в равной степени.

При анализе факторов риска гиперурикемии весьма неожиданной стала взаимосвязь данной НПР с приемом препаратов ретинола; последний часто назначали в качестве антиоксиданта в рамках терапии сопровождения. Тем не менее подобная взаимосвязь была ранее неоднократно описана в экспериментальных и клинических исследованиях [8]. Предполагалось, что она реализуется на уровне ксантиоксидазы – фермента, ключевого для синтеза МК, метаболизма ретинола и пиперазина, а также на уровне тонкой регуляции взаимодействия анти- и прооксидантных факторов [5]. Влияние фторхинолонов на гиперурикемию также объяснимо: препараты этой группы способны снижать экскрецию МК, увеличивая ее содержание в крови [10]. Спектр аллергических НПР представлен на рис. 2; преобладали случаи лекарственной эозинофилии (доля эозинофилов в лейкоцитарной формуле 7-48%, медиана 11% при отсутствии лейкопении) без клинических проявлений аллергии и/или поражения внутренних органов. Эозинофилию регистрировали чаще на 2-м мес. ПТХ (медиана 50 дней, ИКР 31-75 дней). У 35 (19,4% всех случаев) больных эозинофилия превышала 20% (в абсолютных цифрах более $1,0 \times 10^9/\text{л}$), что было расценено как НПР 3-й степени тяжести. При анализе спектра лекарственной аллергии были учтены также системные реакции с поражением внутренних органов (печени, почек, поджелудочной же-

**Рис. 2. Спектр аллергических реакций при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом****Fig. 2. Profile of allergic reactions in 435 new tuberculosis cases receiving treatment**

лезы, легких), традиционно именуемые токсико-аллергическими.

Независимыми факторами риска аллергических реакций служили эозинофилия периферической крови, наличие грибковой коинфекции любой локализации, включение в схему химиотерапии аминогликозидов или капреомицина (табл. 5).

В группе пациентов, получающих инъекционные препараты, шансы развития тяжелых аллергических реакций (лихорадка выше 38,5°C, генерализованная сыпь, сывороточный синдром, DRESS-синдром и другие случаи системных аллергических реакций, эозинофилия 20% и выше, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок) были выше при наличии отягощенного аллергологического анамнеза (ОШ 2,18, 95%-ный ДИ 1,04-4,56, *p* = 0,04 по критерию Фишера).

Аллергические реакции традиционно считают непредсказуемыми. Полученные результаты ча-

Таблица 5. Факторы риска аллергических реакций у 435 впервые выявленных больных туберкулезом**Table 5. Risk factors promoting allergic reactions in 435 new tuberculosis cases**

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *	В	ОШ	95%-ный ДИ	<i>p</i> *
Грибковая коинфекция	65/98	2,31	1,44-3,70	0,000	0,73	2,09	1,28-3,40	0,003
Эозинофилы при поступлении более 300 клеток/мкл (> 5%)	33/44	3,32	1,63-6,76	0,001	1,26	3,51	1,69-7,29	0,001
Включение в схему аминогликозидов / капреомицина	114/185	2,18	1,48-3,22	0,000	0,85	2,34	1,56-3,52	0,003

стично опровергают этот постулат и подчеркивают важную роль: а) сбора аллергологического анамнеза, б) оценки эозинофилии как наиболее простого маркера исходной аллергической настроенности, в) аллергизирующего влияния грибковой инфекции. В первую очередь эти факторы следует учитывать при назначении инъекционных ПТП и других лекарственных средств с высоким аллергенным потенциалом.

У 155 (35,6%) больных развились НПР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ведущими симптомами служили тошнота, рвота, анорексия (111 больных), абдоминальные боли (53 пациента),

диарея (34 человека). При эндоскопии у 7 больных выявлен острый гастрит, у одного – язва двенадцатиперстной кишки.

При одномерном анализе выделены 6 факторов риска гастроинтестинальных реакций: женский пол, выраженный синдром интоксикации, заболевания ЖКТ, прием фторхинолонов, протионамида, ПАСК. Последние три фактора фактически отражали вклад основных виновников гастроинтестинальных реакций. При включении в регрессионную модель значимое влияние сохранили только четыре независимых фактора – женский пол, заболевания ЖКТ, прием протионамида и ПАСК (табл. 6).

Таблица 6. Факторы риска гастроинтестинальных реакций у 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Table 6. Risk factors promoting gastrointestinal reactions in 435 new tuberculosis cases

Фактор	Доля	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
		ОШ	95%-ный ДИ	p^*	В	ОШ	95%-ный ДИ	p^*
Женский пол	87/220	2,05	1,36-3,10	0,001	0,76	2,14	1,38-3,32	0,001
Выраженный синдром интоксикации	48/120	1,64	1,06-2,55	0,029	0,20	1,22	0,76-1,96	0,400
Заболевания ЖКТ	36/85	1,76	1,08-2,87	0,027	0,55	1,73	1,04-2,89	0,037
Прием протионамида	88/218	2,20	1,46-3,33	0,000	0,61	1,84	1,11-3,05	0,019
Прием ПАСК	23/39	3,47	1,77-6,81	0,000	1,08	2,94	1,44-5,97	0,003
Прием фторхинолона	111/300	2,24	1,39-3,62	0,001	0,31	1,36	0,75-2,45	0,308

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ПАСК – пара-аминосалициловая кислота, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,

* – по точному критерию Фишера, В – коэффициент уравнения регрессии

Факторы риска гастроинтестинальных НПР вполне объяснимы. ЖКТ является одним из важных участков биотрансформации и выведения ксенобиотиков. Те факторы, которые приводят к повышенной нагрузке ксенобиотиками (гендерные особенности метаболизма лекарств, выраженная эндотоксемия), и те, что обуславливают низкий уровень репаративных процессов, дисбиоз (хронические заболевания желудка и кишечника), будут способствовать лекарственному повреждению ЖКТ. Роль пускового фактора отводится ПАСК и протионамиду.

Тяжелые НПР (3-4-й степени тяжести по критериям токсичности) имели место у 212 больных (48,7%, 95%-ный ДИ 44,1-53,4%), у которых отмечено 327 тяжелых НПР. Структура их клинических проявлений представлена на рис. 3.

Так же, как и в общем спектре НПР, преобладали гепатотоксические, аллергические реакции, случаи гиперурикемии и артралгического синдрома. Тяжелые НПР чаще регистрировали у больных, получающих ПТП резервного ряда (54,7% по сравнению с 33,9% на фоне терапии препаратами основного ряда, $p < 0,001$ по критерию χ^2). ПТП отменяли у 198 из 212 больных (93,4%).

Отмена ПТП по поводу НПР была произведена у 301 (72,7%) больного.



Рис. 3. Частота и спектр нежелательных побочных реакций 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом

Fig. 3. Frequency and profile of adverse reactions of the 3-4th severity degree as per toxicity criteria in 435 new tuberculosis cases receiving treatment

Частота НПР в данном исследовании намного превышает цифры, полученные другими авторами, как отечественными, так и зарубежными [2, 3, 9, 15-17]. Речь не идет о гипердиагностике: руководствуясь общепринятым определением НПР, предложенным ВОЗ в 2008 г. [1], учитывали клинически значимые события, о чем свидетельствует значительная доля тяжелых НПР в исследуемой популяции. Столь высокий показатель частоты НПР может быть связан с использованием

ем усиленной схемы лабораторного мониторинга, позволяющей учитывать более широкий спектр НПР. Наконец, эти цифры могут быть отражены прогрессивного ухудшения переносимости ПТХ, первые упоминания о котором содержатся в публикациях 90-х гг. прошлого века [11], а причины связывают с ухудшением преморбидного фона, наращиванием лекарственной нагрузки. В отличие от предыдущих работ в исследуемой популяции отсутствовали больные ВИЧ-инфекцией, диссеминированным и внелегочным ТБ; была ниже частота алкоголизма, наркомании, вирусных гепатитов и других признанных факторов риска. С одной стороны, это ограничивает обобщаемость полученных данных, с другой – подчеркивает, что столь высокая частота НПР не может быть объяснена неблагоприятными характеристиками выборки (ошибкой отбора).

Спектр НПР в целом соответствует таковому в более ранних публикациях [3, 9, 17]. Данное исследование впервые оценивает факторы риска применительно сразу к нескольким распространенным типам НПР. Оценка риска базируется на анализе доступных клинических параметров, что делает ее удобной для практического использования. Несомненно, что полученные результаты нуждаются в дальнейшей разработке, в том числе совершенствовании прикладного аспекта их применения в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Выводы

1. Лечение впервые выявленных больных ТБ сопровождается НПР в 95,2% случаев (95%-ный ДИ 92,7-96,9); тяжелые реакции развиваются у 48,7% больных, из них у 93,4% требуется изменение схемы терапии либо ее прерывание.

2. Самыми частыми НПР при химиотерапии ТБ являются гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные реакции, гиперурикемия.

3. Факторами риска гепатотоксических реакций служат женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного курения.

4. Риск развития гиперурикемии на прием пирозинамида повышен у больных с уровнем креатинина сыворотки до лечения более 80 мкмоль/л при одновременном включении в режим фторхинолонов; при наличии любого из указанных факторов следует избегать назначения ретинола с целью снижения риска тяжелой гиперурикемии.

5. Независимыми предикторами аллергических реакций являются эозинофилия крови более 5% (300 клеток/мкл) до лечения, грибковая коинфекция любой локализации, включение в схему терапии аминогликозидов или капреомицина.

6. Факторами риска гастроинтестинальных реакций служат прием протионамида и ПАСК, женский пол, сопутствующая патология ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепакхин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 248 с.
3. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет, и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
5. Beydoun M. A., Canas J. A., Beydoun H. A. et al. Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142, № 9. – P. 1693-1704.
6. Bidell M. R., Lodise T. P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? // Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 679-693.
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)
8. Ford E. S., Choi H. K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States // Nutr. Res. – 2013. – Vol. 33. – №12. – P. 995-1002.

REFERENCES

1. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Lekarstva: neblagopriyanye pobochnye efekty i kontrol bezopasnosti*. [Drugs: adverse reactions and safety control]. 2nd ed., Moscow, EKSMO Publ., 2008.
2. Mishin M.Yu, *Medikamentoznye oslozheniya kombinirovannoy khimioterapii tuberkuleza legkikh*. [Drug-associated complication of combined chemotherapy of pulmonary tuberculosis]. Moscow, ООО Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publ., 2007, 248 p.
3. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
4. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
5. Beydoun M.A., Canas J.A., Beydoun H.A. et al. Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys. *J. Nutr.*, 2012, vol. 142, no. 9, pp. 1693-1704.
6. Bidell M.R., Lodise T.P. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy*, 2016, vol. 36, no. 6, pp. 679-693.
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (Accesses as of 09.07.2013)
8. Ford E.S., Choi H.K. Associations between concentrations of uric acid with concentrations of vitamin A and beta-carotene among adults in the United States. *Nutr. Res.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 995-1002.

9. Javadi M. R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2007. – Vol. 16, № 10. – P. 1104-1110.
10. Kumar A. K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs // *Indian J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 323-325.
11. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // *Kekkaku.* – 2003. – Vol. 78, № 4. – P. 339-346.
12. Preventing and minimizing risks associated with antituberculosis medicines to improve patient safety. Management Sciences for Health, Arlington, 2013. URL: <http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2014/02/14-033-Min-Risk-Anti-TB-Meds-final.pdf>. (дата обращения: 18.10.2016)
13. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // *J. Clin. and Experimental Hepatology.* – 2012. – Vol 3, № 1. – P. 37-49.
14. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 935-952.
15. Shakya R., Rao B., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 1074-1079.
16. Singla R., Sharma S. K., Mohan A. et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 132. – P. 81-86.
17. Vieira D. E., Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil // *J. Bras. Pneumol.* – 2008. – Vol. 34. – № 12. – P. 1049-1055.
18. Zaverucha-do-Valle C., Monteiro S. P., El-Jaick K. B. et al. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2014. – Vol. 94, № 3. – P. 299-305.
9. Javadi M.R., Shalviri G., Gholami K. et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2007, vol. 16, no. 10, pp. 1104-1110.
10. Kumar A.K., Gurumurthy P. Disposition of uric acid upon administration of ofloxacin alone and in combination with other anti-tuberculosis drugs. *Indian J. Exp. Biol.*, 2004, vol. 42, no. 3, pp. 323-325.
11. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin. *Kekkaku*, 2003, vol. 78, no. 4, pp. 339-346.
12. Preventing and minimizing risks associated with antituberculosis medicines to improve patient safety. Management Sciences for Health, Arlington, 2013. URL: <http://siapsprogram.org/wp-content/uploads/2014/02/14-033-Min-Risk-Anti-TB-Meds-final.pdf>. (Accessed as of 18.10.2016)
13. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J. Clin. and Experimental Hepatology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
14. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 935-952.
15. Shakya R., Rao B., Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann. Pharmacother.*, 2004, vol. 38, no. 6, pp. 1074-1079.
16. Singla R., Sharma S.K., Mohan A. et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J. Med. Res.*, 2010, vol. 132, pp. 81-86.
17. Vieira D.E., Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J. Bras. Pneumol.*, 2008, vol. 34, no. 12, pp. 1049-1055.
18. Zaverucha-do-Valle C., Monteiro S.P., El-Jaick K.B. et al. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2014, vol. 94, no. 3, pp. 299-305.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Иванова Диана Александровна

кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.
Тел./факс: 8 (499) 269-14-10, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: 8 (499) 268-00-05, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Поступила 30.04.2017

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific
Practical Center of Tuberculosis Control,
Health Department of Moscow,
10, Stronymka St., Moscow, 107014

Diana A. Ivanova

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Research Clinical Department.
Phone/Fax: +7 (499) 269-14-10; +7 (495) 964-86-37.
E-mail: d-ivanova@list.ru

Sergey E. Borisov

Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Phone/Fax: 8 (499) 268-00-05, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Submitted as of 30.04.2017