

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ^{1,2}, О. В. ФИЛИНЮК¹, Л. Н. БУЙНОВА¹, Н. А. ЗЕМЛЯНАЯ¹, Н. Н. КАБАНЕЦ¹, А. С. АЛЛИЛУЕВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, Россия

²ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», Томск, Россия

Цель: ретроспективно проанализировать спектр, структуру, степень тяжести и время развития нежелательных побочных реакций (НПР) у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в процессе лечения с оценкой их влияния на сроки химиотерапии.

Результаты. Всего зарегистрировано 1 387 НПР. У 437 человек из 500 развивались НПР (87,4%). Наиболее распространены были побочные желудочно-кишечные реакции (у 293 пациентов, 67,0%) и метаболические НПР (297, 68,0%). Неврологические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго (222 (50,8%) и 175 (40,0%) соответственно). Дерматологические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (28,1%), 114 (26,1%), 72 (16,5%) и 56 (12,8%) пациентов соответственно. У 21 (4,8%) пациента наблюдались НПР, связанные с ухудшением зрения. Периферическая невропатия имела место у 14 (3,2%) пациентов. В среднем у одного пациента наблюдались НПР со стороны трех систем организма. При сочетании у одного пациента трех разных типов НПР и более продолжительность лечения составила более 700 дней. У каждого четвертого больного с МЛУ возбудителя (24,94%) выявлялись тяжелые НПР.

Выводы. НПР, возникающие при лечении МЛУ-ТБ, проявляются гиперурикемией с артралгией, нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Для предотвращения НПР необходим регулярный мониторинг их клинических и лабораторных проявлений.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, нежелательные побочные реакции, желудочно-кишечные, дерматологические и визуальные реакции, гепатотоксичность, ототоксичность, гипотиреоз, нефротоксичность, периферическая невропатия

Для цитирования: Щегерцов Д. Ю., Филинчук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43

ADVERSE EVENTS DURING TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

D. YU. SCHEGERTSOV^{1,2}, O. V. FILINYUK¹, L. N. BUYNova¹, N. A. ZEMLYANAYA¹, N. N. KABANETS¹, A. S. ALLILUEV^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

Objective: to perform retrospective analysis of the ranges, structure, degree of severity and time of development of adverse events in tuberculosis patients with multiple drug resistance on treatment and to assess their impact on chemotherapy duration.

Results. Totally, 1387 adverse events were registered. Out of 500 patients, adverse events occurred in 437 (87.4%). Intestinal (293 patients, 67.0%) and metabolic (297 patients, 68.0%) adverse events prevailed. Each second patient developed neurological and hepatotoxic adverse events (222 (50.8%) and 175 (40.0%) respectively). Dermatological adverse events, ototoxicity, hypothyroidism, and nephrotoxicity were observed in 123 (28.1%), 114 (26.1%), 72 (16.5%), and 56 (12.8%) patients respectively. 21 (4.8%) patients had adverse events affecting vision. 14 (3.2%) patients suffered from peripheral neuropathy. On average, one patient had adverse events affecting three systems of the host. If one patient had three different types of adverse events and more, the duration of treatment made more than 700 days. Each fourth MDR TB patient (24.94%) had severe adverse events.

Conclusions. Adverse events occurring during treatment of multiple drug resistant tuberculosis are manifested through arthralgia, intestinal and central nervous system disorders. In order to prevent adverse events laboratory abnormalities and clinical manifestations are to be monitored on a regular basis.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, adverse events, intestinal, dermatological and visual reactions, hepatotoxicity, ototoxicity, hypothyroidism, nephrotoxicity, peripheral neuropathy

For citations: Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 35-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43

По данным отчетов 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 в мире снизилась на 18%, а уровень

смертности – на 47% по сравнению с данными 1990 г. [9]. Новые цели ВОЗ включают прекращение эпидемии туберкулеза к 2030 г. [14]. При этом наблюдается устойчивый прогресс распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), когда воз-

будитель заболевания резистентен как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) – изониазиду и рифампицину. В 2015 г., по оценкам ВОЗ, туберкулезом заболело 10,4 млн человек, среди них у 480 тыс. развился туберкулез с МЛУ возбудителя, а еще у 100 тыс. была выявлена устойчивость к рифампицину; 45% всех случаев МЛУ-ТБ в мире приходится на долю Российской Федерации, Индии и Китая [1, 9].

Как известно, химиотерапия МЛУ-ТБ в основном состоит из препаратов второго ряда с продолжительностью применения минимум 20 мес. Доказано, что она менее эффективна, более токсична и дорогостояща, чем лечение туберкулеза с чувствительностью возбудителя [2, 6]. Большая продолжительность лечения с одновременным использованием пяти ПТП и более, развитие нежелательных побочных реакций (НПР) – предмет внимания специалистов, проводящих лечение больных МЛУ-ТБ [3-5]. При этом пациенты могут испытывать НПР от легких до угрожающих жизни, что может привести к временному прерыванию или прекращению химиотерапии [4]. Возникшие НПР не только снижают эффективность химиотерапии, но и увеличивают риск развития туберкулеза с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя (ШЛУ-ТБ) [7]. Общая распространенность НПР, связанных с лечением МЛУ-ТБ, колеблется от 34 до 90% [7, 10-15]. Несмотря на большую частоту НПР при лечении МЛУ-ТБ, число исследований не так велико. Около 160 статей были найдены в PubMed (до июля 2017 г.), где в поисковых критериях были использованы выражения «Antitubercular Agents/adverse effects MDR TB». В большинстве исследований анализировались только один или два побочных эффекта, чаще всего гепатотоксичность. Многие публикации имели относительно небольшой размер выборки с различными определениями побочных реакций (в основном из Азии и Африки). Кроме того, в опубликованных работах имелась небольшая информация о распространенности НПР у российских пациентов с МЛУ-ТБ (лишь 6) и о том, влияет ли появление НПР на продолжительность лечения.

Цель исследования: проанализировать спектр, структуру, степень тяжести и время развития побочных эффектов у больных МЛУ-ТБ в процессе лечения с оценкой их влияния на сроки химиотерапии.

Материалы и методы

Сравнительное, ретроспективное, когортное исследование включает данные 500 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких, которые получали лечение во фтизиатрических отделениях Областной клинической туберкулезной больницы и противотуберкулезном диспансере г. Томска (ныне Томский фтизиатрический медицинский центр) с января 2007 г.

по декабрь 2009 г. Формирование выборки пациентов проведено на основе критериев включения и исключения. Критерии включения: пациенты с МЛУ-ТБ старше 18 лет обоего пола с подтвержденной культуральным исследованием (посев на плотные питательные среды) устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) минимум к изониазиду и рифампицину. Критерием исключения служило наличие у больных ВИЧ-инфекции. Группировка когорты наблюдения осуществлялась в зависимости от наличия или отсутствия НПР от химиотерапии МЛУ-ТБ. Больные разделены на две группы сравнения: 1-я группа (основная) – пациенты, лечение которых осложнялось хотя бы одной НПР при химиотерапии МЛУ-ТБ ($n = 437$); 2-я группа (сравнения) – лица с удовлетворительной переносимостью химиотерапии МЛУ-ТБ ($n = 63$).

Лечение больных осуществлялось согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. и программе DOTS-PLUS, реализация которой проходила на территории Томской области совместно с международной благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья», поддержанной Глобальным фондом. В схемы лечения больных МЛУ-ТБ были включены препараты, зарегистрированные на территории РФ. Прием ПТП осуществлялся под непосредственным наблюдением медицинского персонала ежедневно, в дозировках согласно массе тела.

Выбор ПТП основывался на лабораторных результатах чувствительности МБТ к лекарственным средствам. Использовались в общей сложности чуть более 80 режимов химиотерапии МЛУ-ТБ. Преимущественно в двух группах наблюдения применялась следующая схема лечения: Cm/Km Cs Of Pto Z Pas (в 40,70 и 30,15%). С объединением офлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина в одну группу лекарственных средств – фторхинолоны (Pq) соответственно в 1-й и 2-й группах: Cm Cs Pq Pto Z Pas – в 24,02 и 22,22%, Km Cs Pq Pto Z Pas – в 19,90 и 14,28%, Km Pq Pto Z E – в 5,03 и 14,28%.

Интенсивная фаза включала 5-6 наиболее эффективных препаратов с первоочередным назначением аминогликозида (канамицина – Km) или полипептида (капреомицина – Cm), фторхинолонов (Pq), пиразинамида (Z). В фазе продолжения назначали минимум 4 ПТП: фторхинолон, пиразинамид, циклосерин (Cs), протионамид (Pto) или этамбутол (E) при сохранении к нему чувствительности. Моксифлоксацин включали в схему лечения, если выявлялась лекарственная устойчивость к офлоксацину и левофлоксацину, капреомицин – при устойчивости к канамицину.

НПР при химиотерапии МЛУ-ТБ выявлялась на основании клинических симптомов/признаков, а также результатов лабораторных исследований, которые были зафиксированы в медицинской документации. Была создана обезличенная исследовательская база данных пациентов, куда вносили сведения анамнеза, результаты клинического и

параклинического обследований, ПТП, вводимые в режим лечения больного, и информацию о развившихся НПР с включением данных о времени появления и сроках купирования. Для исключения ошибок, возникших в процессе сбора данных (записи в исследовательскую форму) и процессе ввода, осуществлены независимый двойной ввод в базу данных, программное сравнение двух вводов с исправлением выявленных несовпадений и ошибок. Использовалась вся медицинская документация, сопровождающая пациента со сроком наблюдения с момента применения химиотерапии минимум 7 лет.

Побочная реакция на ПТП регистрировалась в базу данных, если по крайней мере один лабораторный тест, включенный в мониторинг обследования пациентов, был аномальным. При НПР, не определенных лабораторными тестами, считалось, что побочное явление на химиотерапию наступило, если лечащий врач на основании жалоб пациента и осмотра определил соответствующие симптомы и задокументировал их в историю болезни пациента или амбулаторную карту. При этом нейротоксические проявления в виде головокружения, головных болей, атаксии, судорог, психозов и галлюцинаций, различных полинейропатий, а также токсического действия химиопрепаратов на вестибулокохлеарный и зрительный нервы регистрировались при наличии соответствующей симптоматики после консультации специалистов (невролог, оториноларинголог, офтальмолог).

В исследование включены данные общепринятых лабораторных тестов, которые проводились 1 раз в месяц в интенсивную фазу и затем ежемесячно (по показаниям чаще): общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей активности ферментов АЛТ и АСТ, содержания общего и прямого билирубина, общего белка, тимоловой пробы, уровня мочевины и креатинина в крови и в моче, тиреотропного гормона и концентрации калия. Всем пациентам на начало лечения проводили аудиометрию для оценки исходного уровня звуковосприятия, далее – ежемесячно. Больные МЛУ-ТБ, получавшие аминогликозиды не реже одного раза в 3 мес., проходили тональную пороговую аудиометрию с определением уровня воздушной и костной проводимости. Степени тяжести НПР определяли на основании универсальной шкалы с описанием признаков и симптомов, а также лабораторных показателей, определенных в «Критериях оценки нежелательных явлений, Версия 3.0» [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], разработанных Национальным институтом рака США [13].

Собранные данные закодированы, сведены в таблицу и статистически проанализированы с использованием программного обеспечения OriginPro 8.1. Описательная статистика проведена для количественных данных как минимум и максимум диапазона, а также среднее \pm стандартное отклонение или

как медиана и квартили распределения $Me (Q_1; Q_3)$. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Для сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов в группах наблюдения значимо не различался: $38,22 \pm 11,82$ года – в 1-й, $40,59 \pm 13,22$ года – во 2-й. Среди обследуемых пациентов в обеих группах это жители г. Томска – 255 (58,35%) и 32 (50,79%), остальные проживали в районах Томской области – 177 (40,50%) и 31 (49,21%) соответственно. Лица БОМЖ регистрировались только в 1-й группе – 5 (1,14%) человек.

При анализе социального статуса больных МЛУ-ТБ установлено, что безработных в основной группе было 242 (55,38%), в группе без НПР – 29 (46,03%), доля инвалидов составила в исследовании 21,28 и 33,33%, работающих – только 16,48 и 12,70% соответственно. Пенсионеров по группам было 14 (3,21%) и 4 (6,35%), студентов – 12 (2,75%) и 1 (1,59%), что суммарно в целом составило неработающих 83,52 и 87,3% соответственно. В половине случаев (49,89 и 44,44% соответственно) пациенты в группах имели в прошлом контакт с больными туберкулезом. В 1-й группе преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких 243 (55,61%) против 22 (34,92%) в группе сравнения, во 2-й – с хронически текущим специфическим процессом – 18 (28,57%) против 60 (13,73%) в 1-й группе. Доля больных с рецидивом была одинаковой в обеих группах – 30,66 и 36,51% соответственно.

Средний показатель индекса массы тела [ИМТ = масса тела (кг) / рост (m^2)] в обеих группах был в пределах нормы. В основной группе доля пациентов с нормальной массой тела (ИМТ 18,60-24,99) составила 66,82%, в группе сравнения – 68,25%. Каждый пятый (21,28%) больной в группе с НПР был с небольшим дефицитом массы тела (ИМТ 16,1-18,49), в группе без побочных реакций – 15,87%. Критичные значения ИМТ как в сторону выраженного дефицита, так и в сторону избытка в обеих группах наблюдались от 4,76 до 11,1% и не имели значимых различий.

При распределении по клиническим формам заболевания в обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких, однако доля его в группе с НПР была почти в полтора раза выше (47,83%), чем в группе без побочных реакций (20,63%). Диссеминированный туберкулез был диагностирован в 1,13 раза чаще в основной группе пациентов (23,34 и 20,63% соответственно), фиброзно-кавернозный туберкулез легких, напротив, чаще встречался в группе без побочных реакций – 20,63% против 15,79% в 1-й группе ($p = 0,024$). По 6,35% составили пациенты с очаговым туберкулезом, туберкулемой и казеоз-

ной пневмонией в контрольной группе, а в основной данные клинические формы встречались в 5,03; 4,12 и 1,37% случаев соответственно. Чуть более 1,0% случаев в группах наблюдения составили кавернозный и генерализованный туберкулез, а также туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. В обеих группах почти у 90% больных наблюдался двусторонний процесс с полостями распада. Значимых различий между группами по наличию различных сопутствующих патологий не обнаружено.

Всего было зарегистрировано 1 387 НПР. Доля развития хотя бы одной НПР при химиотерапии туберкулеза органов дыхания составила 87,4% (у 437 человек). У данных больных наиболее распространенными НПР были желудочно-кишечные (у 293 пациентов, 67,0%) и метаболические (297, 68,0%), связанные с повышением в сыворотке крови уровня мочевой кислоты и гипокалиемией. Неврологические НПР и гепатотоксичность встречались почти у каждого второго пациента 1-й группы [у 222 (50,8%) и 175 (40,0%)]. Дерматологические НПР, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (28,1%), 114 (26,1%), 72 (16,5%) и 56 (12,8%) пациентов соответственно. У 21 (4,8%) пациента наблюдались НПР, связанные с нарушением зрения. Периферическая нейропатия имела место у 14 (3,2%) пациентов. Ориентировочно у одного пациента наблюдались НПР со стороны трех систем организма.

Так, у 293 пациентов наблюдались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общее количество таких реакций составило 964 (табл. 1), то есть в среднем у одного пациента в 1-й группе со стороны ЖКТ наблюдались 3-4 НПР. В $\frac{2}{3}$ случаях НПР со стороны ЖКТ проявлялись тошнотой, рвотой и эпигастральным дискомфортом (изжогой, болями в эпигастрии) (табл. 1).

У каждого третьего пациента (34,8%) регистрировалась диарея, сопровождающаяся метеоризмом и болью в кишечнике. При этом у 26 (8,87%) че-

ловек НПР были тяжелыми и обуславливали не только назначение симптоматической терапии, но также и отмену всех ПТП. Именно этот тип НПР в 1,14% случаях терапии МЛУ-ТБ (у 5 человек) был опасен для жизни, требовал значительной медицинской помощи и прекращения лечения пациента.

На рис. 1-4 представлено время возникновения НПР. По оси ординат отложено кумулятивное число пациентов, у которых НПР появилась к заданному дню, независимо от того, что реакция впоследствии была купирована, как правило, это происходило в течение нескольких дней.

Расчет выполнен с шагом по времени 5 дней для первых 200 дней после начала лечения, так как у большинства пациентов НПР к этому времени уже появились. Признаки диспепсии в виде появления тошноты, рвоты, изжоги были зарегистрированы после приема 1-й дозы ПТП, медианы в области 2 мес. лечения (Me75, 77, 80; Q₁20, 21; 21 и Q₃191, 205, 196 соответственно) (рис. 1). Накопление больных с диареей проходило после месяца химиотерапии МЛУ-ТБ – Me 65 (Q₁15, Q₃218). При этом у нескольких пациентов метеоризм, боль в кишечнике наблюдались и в отсроченном периоде (до 1 066 дней).

Лекарственно-индуцированное поражение печени при химиотерапии МЛУ-ТБ встречалось в исследовании у 175 пациентов (табл. 2), т. е. менее чем у половины больных в группе с НПР. У этих пациентов наблюдалось 216 гепатотоксических реакций, т. е. у одного пациента с гепатотоксическими НПР в среднем наблюдалось около 1,25 симптома. В большинстве случаев (у 112 пациентов, 64,0%) наблюдалось повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от верхних границ нормы (табл. 2).

При этом явления цитолиза регистрировались уже в первую неделю лечения. Медиана срока лечения до начала данной НПР составила 65 (Q₁ 25, Q₃ 193). Общепринятые клинико-лабораторные симптомы гепатита присутствовали у 25 (14,3%)

Таблица 1. Нежелательные побочные реакции со стороны ЖКТ при химиотерапии больных МЛУ-ТБ

Table 1. Intestinal adverse events during treatment of multiple drug resistant tuberculosis

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с НПР ЖКТ (293 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Диарея	102	34,8	3	12
Изжога	225	76,8	4	1
Отрыжка	2	0,7	1	2
Тяжесть в эпигастрии	7	2,4	2	3
Тошнота	226	77,1	4	1
Рвота	214	73,0	4	1
Боль в кишечнике	34	11,6	3	7
Боль в эпигастрии	82	28,0	4	1
Метеоризм	34	11,6	3	7
Задержка стула	1	0,3	1	1
Снижение аппетита	37	12,6	4	1
Всего реакций	964	324,6		

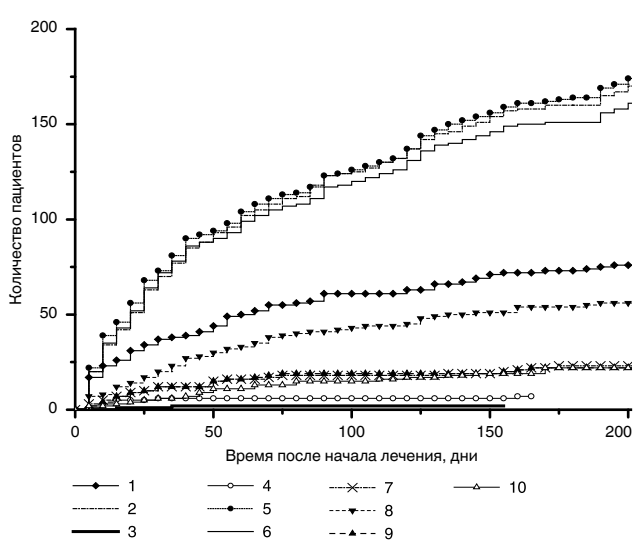


Рис. 1. Накопительное время появления нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – диарея, 2 – изжога, 3 – отрыжка, 4 – тяжесть в эпигастрии, 5 – тошнота, 6 – рвота, 7 – боль в кишечнике, 8 – боль в эпигастрии, 9 – метеоризм, 10 – снижение аппетита

Fig. 1. Cumulative time of intestinal adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – diarrhea, 2 – heartburn, 3 – belching, 4 – epigastric heaviness, 5 – nausea, 6 – vomiting, 7 – intestinal pain, 8 – epigastric pain, 9 – bloat, 10 – anorexia

больных, еще у 75 (42,9%) пациентов наблюдались изолированные боли в правом подреберье. В основном эти симптомы развивались в конце интенсивной фазы лечения (Me 157, Q₁ 63, Q₃ 395 и Me 144, Q₁ 53, Q₃ 349 соответственно, рис. 2). У большинства пациентов гепатотоксические реакции проявлялись в минимальной или умеренной степени выраженности. Только 15 (8,5%) больным требовались временная отмена ПТП и проведение корректирующих мероприятий.

Метаболические НПР проявились у наибольшего числа пациентов – у 297 человек наблюдалось 490 реакций этого типа (табл. 3), т. е. в среднем у одного пациента с метаболическими НПР наблюдается около двух (1,65) побочных реакций этого типа, наиболее вероятно, это повышение уровня мочевой кислоты (66,7%) и боль в суставах (53,9%) (табл. 3).

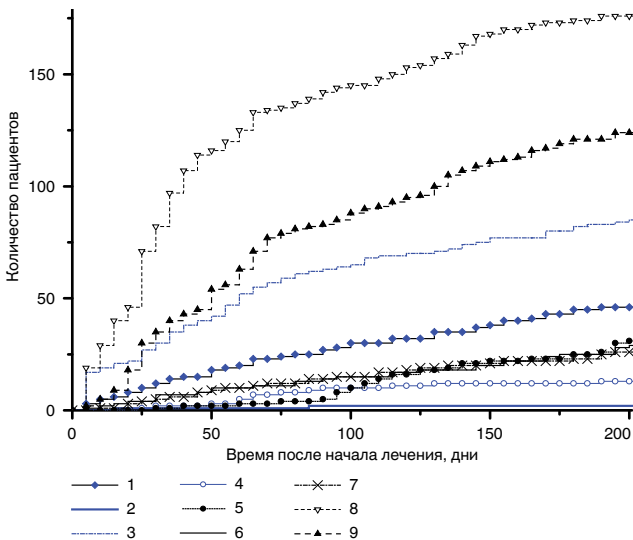


Рис. 2. Накопительное время появления гепатотоксических и метаболических нежелательных побочных реакций при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – боль в правом подреберье, 2 – повышение уровня билирубина, 3 – повышение уровня трансаминаз, 4 – гепатит, 5 – снижение уровня калия, 6 – судорожные подергивания, 7 – боль в мышцах, 8 – повышение уровня мочевой кислоты, 9 – боль в суставах

Fig. 2. Cumulative time of hepatotoxic and metabolic adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – pain in the right hypochondrium, 2 – elevated bilirubin level, 3 – elevated transaminase level, 4 – hepatitis, 5 – reduced potassium level, 6 – palms, 7 – myalgia, 8 – elevated level of uric acid, 9 – joint pain

У большинства пациентов гепатотоксические реакции проявлялись в минимальной или умеренной степени выраженности. Только 15 (8,5%) больным требовались временная отмена ПТП и проведение корректирующих мероприятий.

Накопительная вероятность развития гиперурикемии с момента начала лечения больных МЛУ-ТБ находится в диапазоне межквартильного интервала от 20 до 111 сут с медианой 36 дней. Артралгии появляются чуть позже в диапазоне межквартильного интервала от 35 до 194 суток в районе медианы 81 дня (рис. 2). Только у двух человек купирование гиперурикемии вызывало трудности, которые привели к временной отмене пиразинамида, чаще всего к подобным мерам прибегали клиницисты при интенсивных некупируемых болях в суставах (у 14 человек); 53 (17,8%) пациента имели гипокалиемию, которая сопровождалась у части больных миалгиями (у 34, 11,4%) и судорожными подергиваниями

Таблица 2. Гепатотоксические нежелательные побочные реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ
Table 2. Hepatotoxic adverse events during MDR TB chemotherapy

Симптомы, лабораторные данные	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с гепатотоксическими реакциями (175 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Боль в правом подреберье	75	42,9	3	4
Повышение уровня билирубина	4	2,3	2	4
Повышение уровня трансаминаз	112	64,0	3	4
Гепатит	25	14,3	3	3
Всего реакций	216	124,5		

Таблица 3. Нежелательные побочные метаболические реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ**Table 3. Metabolic adverse events during MDR TB chemotherapy**

Симптомы, лабораторные данные	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с метаболическими НПР (297 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Снижение уровня калия	53	17,8	2	44
Судорожные подергивания	45	15,2	2	45
Боль в мышцах	34	11,4	3	1
Повышение уровня мочевой кислоты	198	66,7	3	2
Боль в суставах	160	53,9	3	14
Всего реакций	490	165,0		

(у 45, 15,2%). Диагностика низкого сывороточного калия (менее 3,5 ммоль/л) происходила в среднем через 6,3 мес. химиотерапии (Q_1 108, Q_3 353). Нормализация уровня калия была достигнута у всех пациентов.

Нарушение сна (64,9%) и головная боль (32,0%) – частые неврологические НПР при лечении больных МЛУ-ТБ (табл. 4).

Всего было отмечено 400 случаев неврологических НПР у 222 пациентов, т. е. в среднем на одного пациента с данным типом НПР приходится 2 симптома. При этом из них депрессивные расстройства, выражающиеся в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%), встречались почти у каждого третьего пациента. Шести пациентам требовались отмена ПТП и назначение антидепрессантов, у 9 – медикаментозно купировался психоз. Накопительное время появления неврологических побочных реакций представлено на рис. 3.

Рис. 3 иллюстрирует хронологию наступления нежелательных событий данного типа: в начале интенсивной терапии появляются раздражительность [Me 65 (Q_1 40; Q_3 135)], возбуждение [Me 91 (Q_1 63; Q_3 116)], нарушение сна [Me 98 (Q_1 26; Q_3 287)], затем присоединяются подавленность [Me 110 (Q_1 42; Q_3 244)], тревога [Me 118 (Q_1 40; Q_3 272)] и головная боль [Me 132 (Q_1 40; Q_3 268)]. Выражен-

ное нарушение психической деятельности в виде психоза развивается позже – в конце интенсивной или в начале поддерживающих фаз лечения [Me 228 (Q_1 153; Q_3 318)]. При этом на рис. 3 не представлено время появления истерии, так как она наблюдалась у одного пациента через 54 дня после начала лечения, и время появления снижения памяти, которое наблюдалось у 2 пациентов через 7 и 32 дня после начала лечения.

Аллергические реакции, выявленные у пациентов, включенных в исследование, проявлялись в виде зуда и кожных высыпаний (у 123, 28,1%) (табл. 5).

В основном это были ранние НПР, так как регистрируются в диапазоне медиан 62 и 96 дней (рис. 4). У 4 пациентов данный тип реакции проявлялся в виде генерализованной сыпи на фоне лихорадки и требовал отмены ПТП и интенсивной корригирующей терапии. Медиана повышения сывороточного тиреотропного гормона находится на уровне 5,4 мес. применения ПТП, в половине случаев не требуется медикаментозная коррекция.

Нарушение функционального состояния почек, определяемого по повышению значения креатинина в сыворотке больше чем 133 мкмоль/л, регистрировалось в среднем на 4,8 мес. лечения. Только у одного пациента была отмена терапии с исключением аминогликозидов. Жалобы на пока-

Таблица 4. Нежелательные побочные неврологические реакции при химиотерапии МЛУ-ТБ**Table 4. Neurologic adverse events during MDR TB chemotherapy**

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с неврологическими НПР (222 чел.)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Нарушение сна	144	64,9	3	1
Раздражительность	11	5,0	2	11
Психоз	17	7,7	3	9
Галлюцинации	4	1,8	3	4
Подавленность	49	22,1	3	6
Плаксивость	2	0,9	1	2
Возбуждение	7	3,2	2	1
Тревога	88	39,6	3	3
Снижение памяти	2	0,9	1	2
Эпилептический припадок	4	1,8	2	4
Головная боль	71	32,0	3	4
Всего реакций	400	180,2		

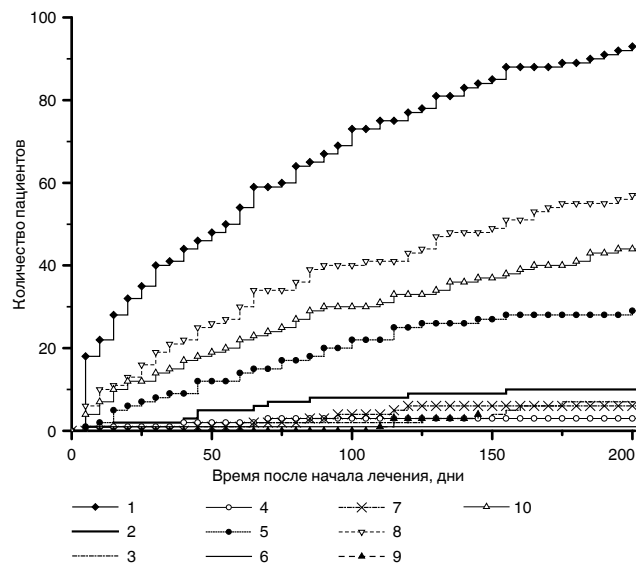


Рис. 3. Накопительное время появления неврологических нежелательных побочных реакций при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – нарушение сна, 2 – раздражительность, 3 – психоз, 4 – галлюцинации, 5 – подавленность, 6 – плаксивость, 7 – возбуждение, 8 – тревога, 9 – эпилепсия, 10 – головная боль

Fig. 3. Cumulative time of neurological adverse events development during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – sleeping disorders, 2 – irritation, 3 – psychosis, 4 – hallucinations, 5 – sadness, 6 – easy crying, 7 – agitation, 8 – anxiety, 9 – epilepsy, 10 – headache

лывание, онемение, жжение/боли в конечностях испытывали 14 человек со средним временем возникновения 184 дня (Q_1 65; Q_3 297). Ототоксичность, диагностированная у каждого четвертого пациента при лечении МЛУ-ТБ, – одна из самых поздних НПР, выявленная в исследовании. Так, минимальное время появления жалоб на снижение слуха зарегистрировано в конце 4-го мес. лечения (114-й день), медиана – на 19-м (Ме 561, (Q_1 532; Q_3 621). Причем у 23 (69,3%) пациентов появившаяся тугоухость была 3-й степени выраженности и вела к отмене инъекционного ПТП. Доля НПР, ведущих к снижению зрения, не достигает 5%. Нарушение функции зрения регистрировались в конце интенсивной фазы лечения

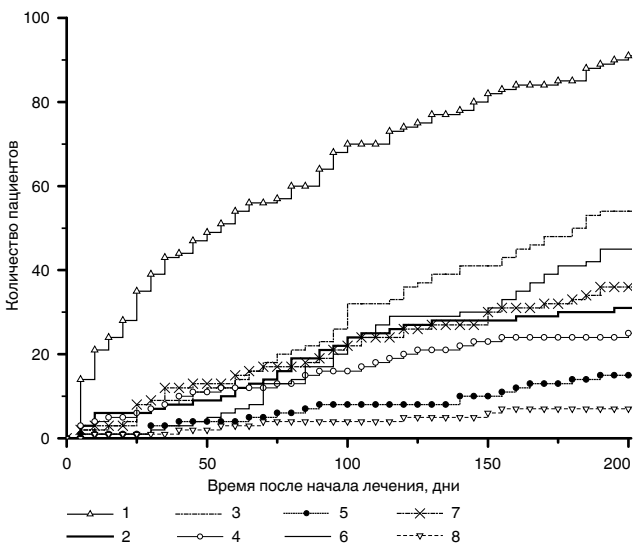


Рис. 4. Накопительное время появления нежелательных побочных реакций со стороны кожи, слуха и вестибулярного аппарата, зрения, эндокринной системы, а также нефротоксичности и периферической нейропатии при лечении больных МЛУ-ТБ: 1 – зуд кожи, 2 – кожные высыпания, 3 – нарушение слуха, 4 – головокружение, 5 – реакции со стороны глаз, 6 – повышение ТТГ, 7 – нефротоксичность, 8 – периферическая нейропатия

Fig. 4. Cumulative time of development of adverse events related to skin, acusis, vestibular system, vision, endocrine system, nephrotoxicity, and peripheral neuropathy during treatment of multiple drug resistant tuberculosis 1 – cutaneous itching, 2 – cutaneous eruption, 3 – hearing disorders, 4 – vertigo, 5 – vision impairment, 6 – elevated level of thyrotropic hormone, 7 – nephrotoxicity, 8 – peripheral neuropathy

[Ме 156, (Q_1 72; Q_3 309)]. У одного больного данная НПР была выраженной.

В исследовании не обнаружены различия в общей продолжительности химиотерапии в группах наблюдения. При этом проанализировали данные больных, эффективно завершивших лечение. У пациентов обеих групп в среднем лечение длилось 18 мес. (Ме 580 и 568 дней соответственно), ($p < 0,90$). Сроки лечения удлинялись у пациентов, имеющих несколько типов НПР на химиотерапию МЛУ-ТБ. У пациен-

Таблица 5. Нежелательные побочные реакции со стороны кожи, слуха, вестибулярного аппарата, зрения, эндокринной системы, а также нефротоксичности и периферической нейропатии

Table 5. Adverse events related to skin, acusis, vestibular system, vision, endocrine system, nephrotoxicity, and peripheral neuropathy

Симптомы	Число пациентов с указанным симптомом	Доля (%) среди пациентов с НПР (n = 437)	Максимальная степень выраженности	Число пациентов с максимальной степенью
Зуд кожи, кожные высыпания	123	28,1	3	4
Нарушение слуха	114	26,1	3	23
Реакции со стороны глаз	21	4,8	3	1
Эндокринные (повышение ТТГ)	72	16,5	2	48
Нефротоксичность	56	12,8	3	1
Периферическая нейропатия	14	3,2	2	14

тов 1-й группы с продолжительностью лечения до 500 и более 700 дней имеются значимые различия в количестве типов появившихся НПР (рис. 5). Продолжительность лечения до 500 дней, как правило, соответствует появлению НПР двух разных типов. Продолжительность более 700 дней соответствует появлению НПР трех разных типов и более.

Выводы

1. Гиперурикемия с артралгией, нарушение функционирования ЖКТ и ЦНС – основные НПР при химиотерапии больных МЛУ-ТБ, возникающие в основном в интенсивной фазе лечения.

2. По степени выраженности со стороны различных систем организма в основном отмечались НПР 2-й степени тяжести (в среднем в 79% от всех случаев), требующие активных действий лечащего врача в виде назначения симптоматической терапии; тяжелые НПР, влекущие за собой отмену ПТП и назначение корректирующих медицинских мероприятий, регистрировались в 19,86% случаев, не завершили лечение вследствие развития НПР 4-й степени тяжести 5 (1,14%) человек.

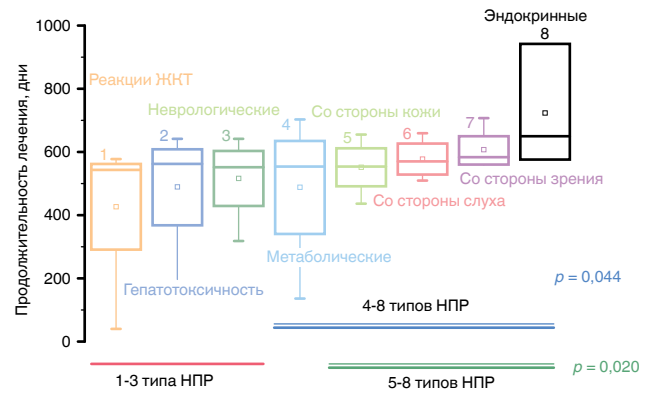


Рис. 5. Продолжительность лечения в зависимости от количества различных типов побочных реакций при химиотерапии МЛУ-ТБ (для излеченных пациентов)

Fig. 5. Duration of treatment depending on various types of adverse reactions during MDR TB chemotherapy (till patients are cured)

3. Сочетание нескольких типов НПР у одного пациента значительно увеличивает сроки терапии туберкулеза с МЛУ-ТБ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
- Гельманова И. Е., Земляная Н. А., Хон Л. В., Крук Е. А., Мишустин С. П., Янова Г. В. Оценка себестоимости лечения больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью и устойчивостью возбудителя в учреждениях фтизиатрической службы Томской области // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 3. – С. 20-27.
- Голубчиков П. Н., Мишустин С. П., Земляная Н. А., Тонкель Т. П. Клиническое ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: система предупреждения, мониторинга и купирования побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 22-27.
- Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
- Стерликов С. А., Тестов В. В., Васильева И. А. Результаты лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2012 г. в Российской Федерации и в мире // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 1. – С. 22-27.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
- Филинчук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.
- Bloss E., Kuksa L., Holtz T. H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 3. – P. 275-278.
- Global tuberculosis report, 2016, WHO.

REFERENCES

- Vasilieva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
- Gelmanova I.E., Zemlyanaya N.A., Khon L.V., Kruk E.A., Mishustin S.P., Yanova G.V. Assessment of treatment costs for drug susceptible and drug resistant tuberculosis patients in the units of Tomsk Regional TB Services. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 3, pp. 20-27. (In Russ.)
- Golubchikov P.N., Mishustin S.P., Zemlyanaya N.A., Tonkel T.P. Clinical management of multiple drug resistant tuberculosis: system of prevention, monitoring and management of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 22-27. (In Russ.)
- 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, pp. 22-29. (In Russ.)
- Sterlikov S.A., Testov V.V., Vasilieva I.A. Treatment results of patients with multiple and extensive drug resistance registered in 2012 in the Russian Federation and worldwide. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 22-27. (In Russ.)
- Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
- Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V., Bujnova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)
- Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H., Riekstina V., Skripconoka V., Kammerer S., Leimane V. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 3, pp. 275-278.
- Global tuberculosis report, 2016, WHO.

10. Hoa N. B., Nhung N. V., Khanh P. H., Hai N. V., Quyen B. T. Adverse events in the treatment of MDR-TB patients within and outside the NTP in Pham Ngoc Thach hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam // *BMC Research Notes*. – 2015. – № 8. – P. 809-815.
11. Kapadia Vishakha K., Tripathi Sanjay B. Analysis of 63 Patients of MDR TB on DOTS Plus regimen: An LG Hospital, TB Unit // *Ahmedabad Experience Gujarat Medical J.* – 2013. – Vol. 68. – P. 52-57.
12. Neeta P.N., Prashanth N., G. Ramaprasad, T. Gangadhar Goud, Sameena A. R. B. A study on outcome of standardized treatment in multi-drug resistance tuberculosis patients // *Int. J. Community Med. Public Health*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 257-263.
13. 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.
14. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H. M., ... & Gilpin C. WHO's new end TB strategy // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1799 – 1801.
15. Zhang Y., Wu S., Xia Y., Wang N., Zhou L., Wang J., Fang R., Sun F., Chen M., Zhan S. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: An ambispective cohort study // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2017. – Vol. 23. – P. 2348-2356.
10. Hoa N.B., Nhung N.V., Khanh P.H., Hai N.V., Quyen B.T. Adverse events in the treatment of MDR-TB patients within and outside the NTP in Pham Ngoc Thach hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam. *BMC Research Notes*, 2015, no. 8, pp. 809-815.
11. Kapadia Vishakha K., Tripathi Sanjay B. Analysis of 63 Patients of MDR TB on DOTS Plus regimen: An LG Hospital, TB Unit. *Ahmedabad Experience. Gujarat Medical J.*, 2013, vol. 68, pp. 52-57.
12. Neeta P.N., Prashanth N.G., Ramaprasad, T. Gangadhar Goud, Sameena A.R.B. A study on outcome of standardized treatment in multi-drug resistance tuberculosis patients. *Int. J. Community Med. Public Health*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 257-263.
13. 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.
14. Uplekar M., Weil D., Lonnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M., ... & Gilpin C. WHO's new end TB strategy. *Lancet*, 2015, vol. 385, pp. 1799 – 1801.
15. Zhang Y., Wu S., Xia Y., Wang N., Zhou L., Wang J., Fang R., Sun F., Chen M., Zhan S. Adverse events associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis in China: An ambispective cohort study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017, vol. 23, pp. 2348-2356.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 91-13-55.
E-mail: dima1977@sibmail.com

Филинчук Ольга Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Буйнова Людмила Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1839.

Земляная Наталия Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01, доб. 1838.
E-mail: zna@pih.ru

Кабанец Надежда Николаевна

ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: knn3009@mail.ru

Алليلев Александр Сергеевич

аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: alliluev233@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky Tr.,
Tomsk. 634050.

Dmitry Yu. Schegertsov

Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 91-13-55.
E-mail: dima1977@sibmail.com

Olga V. Filinyuk

Doctor of Medical Sciences,
Head of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
E-mail: filinyuk.olga@yandex.ru

Ljudmila N. Buianova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +78 (3822) 90-11-01, ext. 1839.

Natalia A. Zemlyanaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthysiology and Pulmonology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01, ext. 1838.
E-mail: zna@pih.ru

Nadezhda N. Kabanets

Assistant of Phthysiology and Pulmonology Department.
E-mail: knn3009@mail.ru

Aleksandr S. Alliluev

Post-graduate Student of Phthysiology and Pulmonology Department.
E-mail: alliluev233@gmail.com

Поступила 29.09.2017

Submitted as of 29.09.2017