

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

О.В. Родина, С.Е. Борисов, Д.А. Иванова

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

## ADVERSE EVENTS OF THE NEW AND TRADITIONAL CHEMOTHERAPY REGIMENS IN THE PATIENTS WITH MULTI DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

O.V. Rodina, S.E. Borisov, D.A. Ivanova

Обсервационное смешанное (ретро- и проспективное) открытое исследование нежелательных побочных реакций при этиотропном лечении туберкулеза только традиционными препаратами резерва (I группа, 82 чел.) с включением линезолида (II группа, 77 чел.) и линезолида и бедаквилина (III группа, 80 чел.), проведенное у полностью сопоставимых по характеру туберкулезного процесса и коморбидному фону пациентов, показало, что включение в режимы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов не приводит к учащению НПР (I группа – 92,7%, II – 96,1%, III – 87,5%), в т.ч. и выраженных (I группа – 14,6%, II – 18,2%, III – 11,3%), и не становится причиной более частой отмены ПТП (I группа – 58,5%, II – 55,8%, III – 51,3%). Включение в режимы химиотерапии линезолида и бедаквилина не приводит к изменению спектра НПР, а также к значимому росту кардиотоксических, нейротоксических и миелотоксических эффектов. Это указывает на возможность максимально широкого применения новых режимов химиотерапии.

The observational (retro- and prospective) open study of adverse events (AE) during etiotropic tuberculosis (TB) treatment with traditional reserve drugs (I group, 82 pts), with additional linezolid (II group, 77 pts) and linezolid plus bedaquilin (III group, 80 pts), provided in fully comparable by TB characteristics and co-morbidities patients, demonstrate, that new anti-TB drugs does not lead to increased frequency of AE (I group – 92,7%, II – 96,1%, III – 87,5%), seriously AE (I group – 14,6%, II – 18,2%, III – 11,3%), and does not cause the increased frequency of anti-TB drugs cancellation (I group – 58,5%, II – 55,8%, III – 51,3%). Inclusion of linezolid and bedaquilin in chemotherapy regimens does not change of AE spectrum and does not lead to significantly increased frequency of cardiotoxic, neurotoxic and myelotoxic AE. All this indicates the possibility of maximize the use of new chemotherapy regimens.

### Введение

Недостаточная эффективность лечения больных туберкулезом является одним из основных препятствий на пути движения к определенным ВОЗ целям EndTB [12, 14]. Основной причиной неудач лечения считается лекарственная устойчивость (ЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) [2, 9], хотя в литературе имеются указания и на возможные сложности в реализации оптимальных с точки зрения ЛУ МБТ режимов вследствие развития у пациентов серьезных нежелательных побочных реакций (НПР) и/или наличия сопутствующих заболеваний [22].

Помимо внедрения принципиально новых режимов химиотерапии туберкулеза и последние российские клинические рекомендации [4], и новые рекомендации ВОЗ по лечению

больных туберкулезом с МЛУ возбудителя [6, 20] указывают на необходимость тщательного индивидуального мониторинга переносимости лечения и «снижения порога» для принятия решения о коррекции терапии при развитии НПР на противотуберкулезные препараты (ПТП). Следует отметить, что результаты считающихся эталоном медицинских доказательств рандомизированных клинических исследований (КИ) далеко не всегда могут выявить риски в отношении безопасности новых режимов химиотерапии туберкулеза [13]. Так, в КИ, предшествующие регистрации бедаквилина как ПТП, не включали пациентов с алкоголизмом, наркоманией, серьезными сопутствующими заболеваниями, с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ, а также получавших ранее лечение

по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ [10]. Это позволило продемонстрировать высокую антимикобактериальную активность препарата, но распространить полученные данные о безопасности препарата на значительную часть нуждающихся в применении подобных режимов химиотерапии больных не представляется возможным [1, 7]. Проблема НПР становится еще более актуальной в настоящее время, когда идет внедрение в практику сразу нескольких новых ПТП, взаимодействие которых сложно прогнозировать, и опасения в отношении увеличения числа НПР, их усиления и появления новых НПР достаточно обоснованы [1, 3, 20].

### Цель исследования

Изучить нежелательные побочные реакции режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением линезолида, линезолида и бедаквилина, а также без включения данных препаратов в повседневной клинической практике.

### Материалы и методы исследования

Обсервационное смешанное (ретро- и проспективное) открытое исследование проведено на базе терапевтических туберкулезных отделений Клиники № 1 и Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

#### Критерии включения в исследование:

- 1) туберкулез органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов) и достоверными клинико-лабораторными признаками активности;
- 2) возраст пациента – 18 лет и старше (без ограничения);
- 3) тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала;
- 4) пребывание в стационаре – не менее 60 дней.

#### Критерии невключения:

- 1) злокачественные новообразования любой локализации;
- 2) наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- 3) ВИЧ-инфекция;
- 4) беременность и лактация;
- 5) наличие значительных отклонений в биохимическом и клиническом анализах крови:
  - активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в 3 раза выше верхней границы нормы;
  - общий билирубин сыворотки в 2 раза выше верхней границы нормы;
  - креатинин сыворотки в 1,5 раза выше верхней границы нормы;

- калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л;
- гемоглобин – менее 80 г/л;
- тромбоциты – менее  $50 \times 10^9$ /л.

В исследование включены 239 пациентов, разделенных на три группы в зависимости от схемы лечения:

I группа – 82 (34,3%) пациента, которые получали лечение с применением ПТП основного и резервного ряда;

II группа – 77 (32,2%) пациентов, у которых помимо ПТП основного и резервного ряда в схему лечения был включен линезолид;

III группа – 80 (33,5%) пациентов, которые получали лечение с применением линезолида и бедаквилина в сочетании с иными ПТП основного и резервного ряда.

Во II и III группы были включены также пациенты с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ к ПТП или пациенты без бактериовыделения, которым было невозможно подобрать полноценную схему лечения без «новых» препаратов из-за непереносимости ПТП основного ряда или из-за наличия противопоказаний к их назначению. Это объясняется тем, что в основном нас интересовали не свойства МБТ, а реакция организма пациентов на прием конкретных ПТП и их определенных сочетаний.

**Обследование больных** включало сбор анамнеза, первичное обследование до начала приема ПТП и клинико-лабораторный мониторинг побочных реакций в ходе лечения. При этом использовали следующие **методы исследования**:

1) **Клинические**, включающие анализ анамнестических данных со слов пациента и мед. документации, жалоб, физикального статуса, расчет индекса массы тела, а также результаты консультаций врачей-специалистов (окулиста, оториноларинголога, нефролога, кардиолога и проч.)

2) **Лабораторные**, включающие определение показателей:

а) предусмотренных стандартами обследования согласно приказу № 951 Минздрава России и Федеральным клиническим рекомендациям [8]: исследование мокроты и иного доступного материала на МБТ (люминесцентная микроскопия, посев на жидкие и плотные питательные среды с определением лекарственной чувствительности, молекулярно-генетическое исследование); клинические анализы крови, мочи, определение содержания билирубина, АСТ и АЛТ, общего белка, глюкозы и креатинина крови;

б) дополнительных (оценка биохимических параметров – уровня ферментов холестаза, мочевой кислоты, альбумина, холестерина);

3) **Инструментальные**: рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ЭКГ, ФВД, ФБС, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – эхокардиография, эзофагогастродуоденоскопия.

Частоту и спектр НПР оценивали по результатам клинико-лабораторного мониторинга с использованием вышеуказанных

Таблица 1. Распределение включенных в исследование пациентов по возрасту

Группа исследования и число пациентов	Возраст (полных лет)						
	до 20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и старше
I (n = 82)	абс. 2	35	17	14	7	4	3
	% 2,4	42,7	20,7	17,1	8,5	4,9	3,7
	95%ДИ 0,0–5,8	31,8–53,6	11,8–29,6	8,8–25,3	2,4–14,7	0,2–9,6	0,0–7,8
II (n = 77)	абс. 1	20	30	8	12	4	2
	% 1,3	26,0	39,0	10,4	15,6	5,2	2,6
	95%ДИ 0,0–3,9	16,0–35,9	27,9–50,0	3,5–17,3	7,4–23,8	0,2–10,2	0,0–6,2
III (n = 80)	абс. 1	21	27	15	8	8	–
	% 1,3	26,3	33,8	18,8	10,0	10,0	–
	95%ДИ 0,0–3,7	16,5–36,0	23,2–44,3	10,1–27,4	3,3–16,7	3,3–16,7	–
<b>Всего (n = 239)</b>	<b>абс. 4</b>	<b>76</b>	<b>74</b>	<b>37</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>5</b>
	% 1,7	31,8	31,0	15,5	11,3	6,7	2,1
	95%ДИ 0,04–3,1	25,9–37,7	25,1–36,9	10,9–20,1	7,3–15,3	3,5–9,9	0,3–3,9

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от длительности периода от начала заболевания до момента включения в исследование

Группа исследования и число пациентов	Срок от начала заболевания до включения в исследование					
	До 3 мес.	3–6 мес.	6–12 мес.	1–5 лет	5–10 лет	Более 10 лет
I (n = 82)	абс. 15	13	21	13	10	10
	% 18,3	15,9	25,6	15,9	12,2	12,2
	95%ДИ 9,8–26,8	7,8–23,9	16,0–35,2	7,8–23,9	5,0–19,4	5,0–19,4
II (n = 77)	абс. 20	14	15	10	8	10
	% 26,0	18,2	19,5	13,0	10,4	13,0
	95%ДИ 16,0–35,9	9,4–26,9	10,5–28,5	5,4–20,6	3,5–17,3	5,4–20,6
III (n = 80)	абс. 15	4	16	11	10	24
	% 18,8	5,0	20,0	13,8	12,5	30,0
	95%ДИ 10,1–27,4	0,2–9,9	11,1–28,9	6,1–21,4	5,4–19,9	19,8–40,2
<b>Всего (n = 239)</b>	<b>абс. 50</b>	<b>31</b>	<b>52</b>	<b>34</b>	<b>28</b>	<b>44</b>
	% 20,9	12,9	21,8	14,2	11,7	18,4
	95%ДИ 15,7–26,1	8,7–17,3	16,5–27,0	9,8–18,7	7,6–15,8	13,5–23,4

методик. Тяжесть НПР определяли по критериям токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критериям DMID [11]; связь НПР и препаратов в составе схемы лечения – с использованием шкалы Наранжо и методов экспертной оценки [5, 17].

**Статистический анализ** проводили с помощью общепринятых дескриптивных сравнительных методов с использованием критерия  $\chi^2$ , проводили также расчет 95%-ных доверительных интервалов.

### Результаты исследования и обсуждение

#### Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Среди включенных в исследование пациентов во всех группах преобладали мужчины: в I группе – 62,2%, во II – 57,1%, в III – 70,0%, статистически значимых различий между группами не было. В целом преобладали пациенты молодого и среднего возраста (табл. 1): доля лиц в возрасте до 50 лет составила 80%. Среди пациентов I группы было больше всего пациентов 20–29 лет, но их доля (42,7%) не была достоверно выше ( $p > 0,05$ ), чем во II и III группах. В последних преобладали пациенты 30–39 лет, но их доли во всех трех группах также достоверно не различались.

В III группе (получавшие бедаквилин и линезолид) статистически достоверно большая доля пациентов заболела туберкулезом в местах лишения свободы: 17 чел. (21,3%, 95%ДИ 12,2–30,4%) против 5 (6,1%, 95%ДИ 0,8–11,4%) пациентов I группы и 2 (2,6%, 95%ДИ 0,0–6,2%) – во II группе.

В целом преобладали пациенты, заболевшие туберкулезом в течение 12 месяцев до включения в исследование: их было 55,7% (95%ДИ 49,3–62,0%). Однако у 30,1% (95%ДИ 24,3–36,0%) пациентов туберкулез был впервые диагностирован более пяти лет назад, при этом в III группе таких пациентов заметно больше – 42,5% (95%ДИ 31,5–53,5%) против 25,0% в I группе (95%ДИ 15,0–33,0%) и 23,4% во II группе (95%ДИ 13,8–33,0%).

Среди включенных в исследование пациентов в целом преобладали впервые выявленные больные (около половины), одну четвертую часть (25,9%) составили рецидивы и одну пятую (19,3%) – пациенты после неэффективного предыдущего курса лечения; на долю прочих случаев повторного лечения пришлось в целом только 7,5% пациентов (табл. 3). Распределение больных по группам в зависимости от предыдущего лечения имело статистически значимые различия. В I и во II группах преобладали *впервые выявленные больные*: соответственно 58,5% (95%ДИ 47,7–69,4%) и 55,8% (95%ДИ 44,6–67,1%),

Таблица 3. Распределение включенных в исследование пациентов по отношению к предыдущему лечению

Группа исследования и число пациентов	Группа по отношению к предшествующему лечению:							
	впервые выявленные		рецидив		неэффективное лечение		прочие	
	абс.	% и 95%ДИ	абс.	% и 95%ДИ	абс.	% и 95%ДИ	абс.	% и 95%ДИ
I (n = 82)	48	58,5 47,7–69,4	22	26,8 17,1–36,6	8	9,8 3,2–16,3	4	4,9 0,2–9,6
II (n = 77)	43	55,8 44,6–67,1	21	27,3 17,2–37,4	11	14,3 6,4–22,2	2	2,6 0,0–6,2
III (n = 80)	22	27,5 17,7–37,4	19	23,8 14,3–33,2	27	33,8 23,2–44,3	12	15,0 7,0–22,9
<b>Всего (n = 239)</b>	113	47,3 40,9–53,6	62	25,9 20,4–31,5	46	19,3 14,2–24,3	18	7,5 4,2–10,9

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся значения.

тогда как в III группе таких больных было достоверно меньше (27,5%, 95%ДИ 17,7–37,4%). Доля пациентов *после неэффективного лечения* была в III группе, напротив, достоверно наибольшей (33,8%, 95%ДИ 23,2–44,3%).

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с наличием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности специфического процесса.

Достоверные различия в частоте различных форм туберкулеза, наличия и размеров полостей распада и распространенности процесса в легочной ткани, выраженности клинических

проявлений туберкулеза между группами пациентов отсутствовали (табл. 4).

Во всех группах преобладали больные инфильтративным (53,7% – в I группе, 48,1% – во II и 41,3% – в III) и фиброзно-кавернозным (в I группе – 25,6%, во II – 24,7%, в III – 33,8%) туберкулезом. Достоверно большую часть составили пациенты с распространенным поражением легких: у 42,7% пациентов в I группе, 52,0% во II и у 62,5% в III процесс был двусторонним, еще у 23,2% пациентов в I группе, 13,0% во II и 16,3% в III группе в туберкулезный процесс было вовлечено в целом одно легкое.

Таблица 4. Основные клиничко-рентгенологические характеристики туберкулеза у пациентов на момент включения в исследование (n = 239)

Характеристика туберкулезного процесса	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
<b>Клинические формы туберкулеза на момент включения в исследование</b>									
ВГЛУ	5	6,1	0,8–11,4	4	5,2	0,2–10,2	2	2,5	0,0–6,0
очаговый	–	–	–	1	1,3	0,0–3,9	1	1,3	0,0–3,7
инфильтративный	44	53,7	42,7–64,6	37	48,1	36,7–59,4	33	41,3	30,3–52,2
диссеминированный	5	6,1	0,8–11,4	3	3,9	0,0–8,3	9	11,3	4,2–18,3
туберкулема	3	3,7	0,0–7,8	3	3,9	0,0–8,3	3	3,8	0,0–8,0
фиброзно-кавернозный	21	25,6	16,0–35,2	19	24,7	14,9–34,5	27	33,8	23,2–44,3
цирротический	1	1,2	0,0–3,6	1	1,3	0,0–3,9	4	5,0	0,2–9,9
казеозная пневмония	1	1,2	0,0–3,6	5	6,5	0,9–12,1	1	1,3	0,0–3,7
генерализованный	2	2,4	0,0–5,8	4	5,2	0,2–10,2	–	–	–
<b>Распространенность легочного процесса</b>									
двустороннее поражение	35	42,7	31,8–53,6	40	52,0	40,6–63,3	51	63,8	53,1–74,5
одно легкое целиком	19	23,2	13,9–32,4	10	13,0	5,4–20,6	13	16,3	8,0–24,5
в пределах 2 долей легкого	14	17,1	8,8–25,3	13	16,9	8,4–25,4	9	11,3	4,2–18,3
в пределах одной доли	9	11,0	4,1–17,8	9	11,7	4,4–19,0	–	–	–
в пределах 1–2 сегментов	5	6,1	0,8–11,4	5	6,5	0,9–12,1	7	8,8	2,5–15,0
Наличие полостей	61	74,4	64,8–84,0	59	76,6	67,0–86,2	62	77,5	68,1–86,8
в том числе полости:									
средних размеров (2–4 см)	24	29,3	19,3–39,3	21	27,3	17,2–37,4	22	27,5	17,6–37,4
большие (более 4 см)	13	15,9	7,8–23,9	13	16,9	8,4–25,4	16	20,0	11,1–28,9
<b>Симптомы интоксикации</b>									
нет или слабо выраженные	29	35,4	24,9–45,9	18	23,4	13,8–33,0	23	28,8	18,7–38,8
умеренные и выраженные	53	64,6	54,1–75,1	59	76,6	67,0–86,2	57	71,3	61,2–81,3
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18 кг/м <sup>2</sup> )	9	11,0	4,1–17,8	8	10,4	3,5–17,3	6	7,5	1,6–13,4
Туберкулез внелегочных локализаций	4	4,9	0,2–9,6	5	6,5	0,9–12,1	2	2,5	0,0–6,0

Таблица 5. Микробиологическое обследование включенных в исследование пациентов (n = 239)

Результаты обследования	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
Наличие бактериовыделения	80	97,6	94,2–100,0	76	98,7	96,1–100,0	71	88,8	81,7–95,8
МЛУ/ШЛУ МБТ в анамнезе	2	2,4	0,0–5,8	–	–	–	8	10,0	3,3–16,7
Спектр лекарственной устойчивости МБТ в момент начала исследования									
Нет ЛУ	–	–	–	10	13,0	5,4–20,6	3	3,8	0,0–8,0
ЛУ к ПТП I ряда или I и II ряда, но без МЛУ	–	–	–	15	19,5	10,5–28,5	2	2,5	0,0–6,0
МЛУ всего	80	97,6	<b>94,2–100,0</b>	51	66,2	55,5–77,0	66	80,0	71,1–88,9
в том числе:									
только МЛУ	3	3,7	0,0–7,8	–	–	–	1	1,3	0,0–3,7
МЛУ + ЛУ к ПТП I и II ряда, но не пре-ШЛУ и не ШЛУ	31	37,8	<b>27,2–48,5</b>	11	14,3	6,4–22,2	9	11,3	4,2–18,3
МЛУ + ЛУ к аминогликозидам / капреомицину	16	19,5	10,8–28,2	8	10,4	3,5–17,3	9	11,3	4,2–18,3
МЛУ + ЛУ к фторхинолонам	20	24,4	15,0–33,8	13	16,9	8,4–25,4	12	15,0	7,1–22,9
ШЛУ	10	12,2	5,0–19,4	19	24,7	14,9–24,7	35	43,8	<b>32,7–54,8</b>

Примечание: жирным шрифтом выделены достоверно ( $p < 0,05$ ) отличающиеся значения.

Распад легочной ткани выявляли у  $\frac{3}{4}$  пациентов: 74,4% – в I группе, 76,6% – во II группе и 77,5% – в III группе. При этом во всех группах практически одинаково часто выявляли полости средних размеров (2–4 см) – обнаружены у 29,3%, 27,3% и 27,5% пациентов I, II и III группы соответственно, а также крупные (4–6 см) и гигантские (более 6 см) – у 15,9%, 17,5% и 20,0% пациентов соответственно I, II и III группы.

Не было отмечено значимых различий между группами и по симптомам интоксикации: они были умеренными или выраженными у 64,6% пациентов I группы, 76,6% – II и 71,3% – III группы. В равной степени у пациентов всех групп имело место и снижение массы тела: индекс массы тела менее 18 кг/м<sup>2</sup> отмечен у 11,0% пациентов I группы, 10,4% – II и 7,5% – III группы.

У 227 (95,0%) пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность, еще у 10 (4,2%) имелись анамнестические данные об устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (табл. 5).

У большинства больных была выявлена МЛУ МБТ: 97,6% – в I группе, 66,2% – во II и 82,5% – в III группе. Таким образом, в I группе ее частота была достоверно выше. С другой стороны, обращает на себя внимание отличие спектра лекарственной устойчивости МБТ к препаратам резервного ряда у пациентов III группы, где доля больных с ШЛУ МБТ (43,8%, 95%ДИ 32,7–54,8%) достоверно больше, чем в I и во II группах. Последнее закономерно, поскольку именно широкий спектр ЛУ МБТ к препаратам резервного ряда потребовал назначения таких препаратов, как линезолид и бедаквилин. По структуре ЛУ МБТ к ПТП основного ряда существенных различий между группами нет.

Всего было зарегистрировано более 140 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что

ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ.

Необходимо подчеркнуть, что назначение препаратов резерва пациентам без МЛУ МБТ было связано не только с наличием ЛУ МБТ к иным препаратам основного и резервного ряда, но и в значительной степени их плохой переносимостью. Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и в особенности для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов (табл. 6).

Заболевания, способные оказать неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость противотуберкулезной терапии, выявлены у 86,6% (95%ДИ 79,1–94,1%) пациентов в I группе, у 96,1% (95%ДИ 91,7–100,0%) – во II и у 93,8% (95%ДИ 88,4–99,1%) – в III группе. При этом ни в частоте этих заболеваний в целом, ни в распространенности той или иной нозологии статистически достоверных различий между группами обнаружено практически не было (табл. 6).

Исключением является только выявление у больных III группы в 2 раза чаще заболеваний центральной нервной системы (в первую очередь энцефалопатии различного генеза) (37,5% против 17,1–18,2%), что могло привести к более частым неврологическим и нейротоксическим НПР. Часте у больных III группы отмечали также заболевания почек и мочевыводящих путей (27,5% против 12,2% в I группе и 18,2% во II), печени и желчевыводящих путей (26,3% против 14,6% в I группе и 19,5% во II), вирусные гепатиты В или С (28,8% против 18,3% в I группе и 16,9% во II).

Таблица 6. Коморбидность пациентов на момент включения в исследование (n = 239)

Сопутствующие заболевания	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
Нет сопутствующих заболеваний	11	13,4	5,9–20,9	3	3,9	0,0–8,3	5	6,3	0,9–11,6
Имеется хотя бы одно сопутствующее заболевание в том числе*:	71	86,6	79,1–94,1	74	96,1	91,7–100,0	75	93,8	88,4–99,1
ХОБЛ	41	50,0	39,0–61,0	38	49,4	38,0–60,7	41	51,3	40,1–62,4
аллергические реакции	17	20,7	11,8–29,6	20	26,0	16,0–35,9	19	23,8	14,3–33,2
язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки	15	18,3	9,8–26,8	20	26,0	16,0–35,9	21	26,3	16,5–36,0
заболевания сердечно-сосудистой системы	16	19,5	10,8–28,2	20	26,0	16,0–35,9	15	18,8	10,1–27,4
заболевания центральной нервной системы	14	17,1	8,8–25,3	14	18,2	9,4–26,9	30	37,5	26,7–48,3
заболевания почек и мочевыводящих путей	10	12,2	5,0–19,4	14	18,2	9,4–26,9	22	27,5	17,6–37,4
заболевания печени и желчевыводящих путей	12	14,6	6,9–22,4	15	19,5	10,5–28,5	21	26,3	16,5–36,0
вирусные гепатиты В и С	15	18,3	9,8–26,8	13	16,9	8,4–25,4	23	28,8	18,7–38,8
офтальмологические заболевания	23	28,1	18,2–37,9	22	28,6	18,3–38,8	19	23,8	14,3–33,2
заболевание ЛОР-органов	13	15,9	7,8–23,9	13	16,9	8,4–25,4	16	20,0	11,1–28,9
сахарный диабет	5	6,1	0,8–11,4	4	5,2	0,2–10,2	7	8,8	2,5–15,0
эндокринологические заболевания, кроме сахарного диабета	2	2,4	0,0–5,8	8	10,4	3,5–17,3	2	2,5	0,0–6,0
прочие заболевания	13	15,9	7,8–23,9	17	22,1	12,7–31,5	12	15,0	7,1–22,9

Примечание: \* у одного пациента фиксировали до пяти сопутствующих заболеваний.

Самым частым сопутствующим заболеванием была ХОБЛ, имевшая место у половины больных в каждой группе. Примерно с одинаковой частотой (у каждого четвертого-пятого больного) встречались во всех группах аллергические реакции, заболевания желудка и 12-перстной кишки, сердечно-сосудистой системы. Реже у больных диагностировали сахарный диабет (5,2–8,8%), иные эндокринологические заболевания (2,4–10,0%). Офтальмологические и ЛОР-заболевания меньше влияют на течение туберкулеза, но часто становятся противопоказанием для назначения отдельных групп препаратов. Офтальмологическая патология была выявлена достаточно часто – у 23,8% больных III группы, 28,1% – в I и 28,6% – во II группе. Заболевания ЛОР-органов диагностированы у 15,9% больных I группы, 16,9% – II группы и 20,0% – III группы. Достоверных различий между группами по частоте всех перечисленных выше заболеваний не выявлено.

Значительная часть пациентов курили: в I группе – 43,9% (95%ДИ 33,0–54,8%), во II – 42,9% (95%ДИ 31,6–54,1%), в III группе несколько чаще – 61,3% (95%ДИ 50,4–72,1%). Злоупотребляли алкоголем в I группе 20,7% (95%ДИ 11,8–29,6%) пациентов, во II группе – 13,0% (95%ДИ 5,4–20,6%), в III группе – 20,0% (95%ДИ 11,1–28,9%). Кроме того, употребление внутривенных наркотиков было зафиксировано у 4,9% (95%ДИ 0,2–9,6%) больных I группы, 1,3% (95%ДИ 0,0–3,8%) – II и 7,5% (95%ДИ 1,6–13,4%) – III группы. Таким образом, привычные интоксикации были распространены в группах исследования без достоверных различий.

**Формирование и коррекцию режимов химиотерапии туберкулеза** осуществляли, руководствуясь «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» (издания 2-е, 2014 г., и 3-е, 2015 г.) и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. Пациентам, начавшим лечение до 2014 г., режим химиотерапии назначали в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.02.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». При этом учитывали определенный у каждого пациента спектр ЛУ МБТ, наличие противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом.

Группы пациентов достоверно различались между собой по частоте включения в режим химиотерапии тех или иных ПТП (табл. 7).

Помимо следующего из условий формирования групп исследования отсутствия у пациентов I группы линезолида и бедаквилина, а у II группы – бедаквилина имело место достоверно ( $p < 0,05$ ) более частое использование у пациентов I группы изониазида (80,5% против 49,4% во II группе и 18,8% – в III) и рифампицина (40,2% против соответственно 11,7% и 1,3%) до выявления у них МЛУ МБТ. Также достоверно чаще (во всех случаях  $p < 0,05$ ), чем во II и III группах, получали больные I группы пиразинамид

Таблица 7. Препараты, входившие в режим химиотерапии у включенных в исследование пациентов за весь период наблюдения (n = 239)

Препарат	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Изониазид	66	80,5	71,8–89,2	38	49,4	38,0–60,7	15	18,8	10,1–27,4
Рифампицин	33	40,2	29,5–51,0	9	11,7	4,4–19,0	1	1,3	0,0–3,7
Стрептомицин	1	1,2	0,0–3,6	–	–	–	1	1,3	0,0–3,7
Пиразинамид	63	76,8	67,6–86,1	27	35,1	24,2–45,9	26	32,5	22,1–42,9
Этамбутол	49	59,8	49,0–70,5	28	36,4	25,5–47,3	21	26,3	16,5–36,0
Канамицин	14	17,1	8,8–25,3	8	10,4	3,5–17,3	12	15,0	7,1–22,9
Протионамид	73	89,0	82,2–95,9	17	22,1	12,7–31,5	28	35,0	24,4–45,6
Капреомицин	7	8,5	2,4–14,7	13	16,9	8,4–25,4	11	13,8	6,1–21,4
Амикацин	23	28,1	18,2–37,9	5	6,5	0,9–12,1	6	7,5	1,6–13,4
Аминосалициловая кислота	54	65,9	55,4–76,3	38	49,4	38,0–60,7	32	40,0	29,1–50,9
Левифлоксацин	46	56,1	45,2–67,0	20	26,0	16,0–35,9	20	25,0	15,4–34,6
Ципрофлоксацин	2	2,4	0,0–5,8	4	5,2	0,2–10,2	1	1,3	0,0–3,7
Офлоксацин	10	12,2	5,0–19,4	–	–	–	–	–	–
Моксифлоксацин	37	45,1	34,2–55,1	59	76,6	67,0–86,3	57	71,3	61,2–81,3
Спарфлоксацин	17	20,7	11,8–29,6	2	2,6	0,0–6,2	1	1,3	0,0–3,7
Гатифлоксацин	9	11,0	4,1–17,8	3	3,9	0,0–8,3	1	1,3	0,0–3,7
Циклосерин	63	76,8	67,6–86,1	59	76,6	67,0–86,3	64	80,0	71,1–88,9
Линезолид	–	–	–	77	100,0	100,0	79	98,8	96,3–100,0
Азитромицин	18	22,0	12,9–31,0	30	39,0	27,9–50,0	34	42,5	31,5–53,5
Бедаквилин	–	–	–	–	–	–	80	100,0	100,0
Меронем	–	–	–	25	32,5	21,8–43,1	7	8,8	2,5–15,0
Амоксиклав	–	–	–	–	–	–	3	3,8	0,0–8,0

(76,8% против соответственно 35,1% и 32,5%), этамбутол (59,8% против соответственно 36,4% и 26,3%), протионамид (89,0% против соответственно 22,1% и 35,0%), офлоксацин (12,2% при отсутствии его использования во II и III группах), левофлоксацин (56,1% против соответственно 26,0% и 25,0%), спарфлоксацин (20,7% против соответственно 2,6% и 1,3%), гатифлоксацин (11,0% против соответственно 3,9% и 1,3%), а также амикацин (28,1% против соответственно 6,5% и 7,5%). Аминосалициловую кислоту достоверно чаще назначали пациентам I группы (65,9%), чем III (40,0%,  $p < 0,05$ ).

С другой стороны, пациенты I группы достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем пациенты II и III групп, получали моксифлоксацин (45,1% против соответственно 76,6% и 71,3%) и достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем пациенты III группы – азитромицин (22,0% против 42,5%). Кроме того, I группа отличалась отсутствием назначений меронема.

Пациенты II и III групп различались между собой, помимо отсутствия бедаквилина во II группе, достоверно более частым назначением во II группе меронема (32,5% против 8,8%,  $p < 0,05$ ).

Практически с одинаковой частотой получали пациенты всех групп циклосерин (теризидон) – 76,8% в I группе, 76,6% во II и 80,0% в III группе, канамицин (соответственно 17,1%, 10,4% и 15,0%). Доля получавших капреомицин также достоверно не различалась между группами (I группа – 8,5%, II – 16,9%, III – 13,8%).

Завершая характеристику пациентов трех групп исследования, следует подчеркнуть, что различия в спектре ЛУ МБТ обусловили использование у них режимов химиотерапии, достоверно различающихся между собой по набору препаратов. В то же время группы не имели достоверных различий по половозрастной структуре, клиническим проявлениям и формам туберкулеза, сопутствующей патологии (за исключением более частой патологии нервной системы у больных, получавших и бедаквилин, и линезолид). В связи с этим сравнение частоты и видов НПР в этих группах представляется вполне корректным и обоснованным.

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождения, состоящую как минимум из трех-четырех препаратов – гепатопротекторов, зубитиков, витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с действовавшими Федеральными клиническими рекомендациями [8]. Все пациенты, нуждающиеся в лечении сопутствующих заболеваний, получали его по назначению врачей-специалистов.

### Результаты исследования и обсуждение

В общей сложности зарегистрировано 564 эпизода нежелательных побочных реакций (НПР) у 220 пациентов: 191 эпизод – в I группе (в среднем 2,51 на одного пациента), 183 – во II группе (2,47 на одного пациента) и 190 эпизодов – в III группе (2,71 на одного пациента).

Таблица 8. Нежелательные побочные реакции химиотерапии у включенных в исследование пациентов (n = 239)

Нежелательные побочные реакции	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Наличие любой НПР	76	92,7	87,0–98,4	74	96,1	91,7–100,0	70	87,5	80,0–94,9
в том числе III–IV степени	12	14,6	6,9–22,4	14	18,2	9,4–26,9	9	11,3	4,2–18,3
НПР с отменой ПТП всего	48	58,5	47,7–69,4	43	55,8	44,6–67,1	41	51,3	40,1–62,4
в том числе:									
с отменой препарата-виновника	39	47,6	36,6–58,5	34	44,2	32,9–55,4	37	46,3	35,2–57,3
с полной отменой терапии	9	11,0	4,1–17,8	9	11,7	4,4–19,0	4	5,0	0,2–9,9

Существенных различий в частоте НПР не выявлено: в I группе они отмечены у 92,7% (76 чел.) пациентов, во II – у 96,1% (74 чел.), в III – у 87,5% (70 чел.), причем большинство НПР были легкими и средней тяжести. НПР III–IV степени тяжести были отмечены у 14,6% пациентов I группы, 18,2% – II и 11,3% – III группы ( $p > 0,05$ ) (табл. 8).

Не выявлено достоверных различий между группами и в частоте отмены тех или иных ПТП (в I группе – 58,5%, во II – 55,8%, в III – 51,3%); и, хотя полная отмена химиотерапии была осуществлена у пациентов III группы в два раза реже, чем в I или II группах (5,0% против соответственно 11,0% и 11,7%), статистически достоверными эти различия не были (табл. 8).

Вторым направлением анализа было сравнение частоты различных видов НПР и их влияния на проведение различных режимов химиотерапии (табл. 9).

Во всех трех группах наиболее частыми НПР были **аллергические реакции** (у 43,9% пациентов в I группе, 50,7% во II и 47,5% – в III группе. Варианты проявлений и тяжесть аллергических реакций была разнообразной – от бессимптомной незначительной эозинофилии периферической крови, локальных легко купируемых кожных проявлений до тяжелых, угрожающих жизни токсико-аллергических реакций (бронхоспазм, отек Квинке, распространенная крапивница, эозинофилия периферической крови до 20% и более). Виновником аллергической реакции может быть любой ПТП, наиболее частыми были аминогликозиды и капреомицин. Поводом для отмены ПТП эти реакции были у 19,5% пациентов I группы (где чаще всего использовали аминогликозиды и капреомицин), 7,8% – II и 8,8% – III группы ( $p > 0,05$ ).

Второе место по частоте занимали **гастроинтестинальные** НПР (тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до анорексии, изжога, диарея и симптомы абдоминального дискомфорта): у 47,6% больных I группы, 48,1% – II и 40,0% – III группы ( $p > 0,05$ ). В большинстве случаев гастроинтестинальные НПР имели легкое течение и были купированы назначением терапии сопровождения и коррекцией диеты (исключением был антибиотик-ассоциированный колит), однако субъективно переносятся больными тяжело и способствуют снижению приверженности пациента к лечению. Частота отмены тех или иных ПТП по причине гастроинтестинальных НПР соста-

вила 19,5% в I группе, 14,3% – во II и только 7,0% – в III группе ( $p > 0,05$ ). Чаще всего гастроинтестинальные реакции были связаны с приемом протионамида, аминсалициловой кислоты. Диарея, антибиотик-ассоциированный колит, в т.ч. ассоциированный с *Clostridium difficile*, развивались на фоне приема антибактериальных препаратов с широким спектром действия.

Традиционно считающиеся характерными для противотуберкулезной терапии **гепатотоксические** НПР имели место у 34,2% больных I группы, 24,7% – II и 35,0% – III группы ( $p > 0,05$ ). Хотя эти НПР развиваются часто, при своевременном мониторинге они редко достигают тяжелой степени и быстро купируются после отмены препарата-виновника (что понадобилось только у 1,2% больных I группы, 3,9% – II и 8,8% – III группы;  $p > 0,05$ ). Указание на гепатотоксические реакции как на вероятный побочный эффект имеется в инструкциях по применению большинства противотуберкулезных препаратов, однако наиболее часто у пациентов, включенных в исследование, их связывали с приемом пиразинамида, изониазида, ПАСК, этионамида.

**Нейротоксические** НПР были представлены разнообразными синдромами, нами были разделены на отдельные группы реакций: психотические реакции, которые проявлялись нарушением поведения, аффективными нарушениями различной степени тяжести, в самых тяжелых случаях – продуктивной психиатрической симптоматикой; эпилептиформный синдром; периферические полинейропатии. Всего в I группе нейротоксические реакции зарегистрированы у 22 чел. (26,8%, 95%ДИ 17,1–36,6%), во II – у 20 чел. (26,0%, 95%ДИ 16,0–35,9%), в III – у 29 чел. (36,3%, 95%ДИ 25,6–47,0%).

**Психотические реакции** отмечены в I группе у 22,0%, во II – у 9,1%, в III – у 23,8% пациентов ( $p > 0,05$ ). Отмена ПТП в связи с этими реакциями потребовалась в I группе у 13,4%, во II – у 6,5%, в III – у 16,3% пациентов ( $p > 0,05$ ). В большинстве случаев психотические реакции были связаны с приемом циклосерина или теризидона, реже – с приемом фторхинолонов. Значение НПР психотического характера определяется опасностью развития продуктивной психиатрической симптоматики, что является неотложным состоянием и требует экстренной консультации психиатра, тяжелыми субъективными

Таблица 9. Варианты нежелательных побочных реакций химиотерапии у включенных в исследование пациентов (n = 239)

	Группа исследования и количество пациентов								
	I (n = 82)			II (n = 77)			III (n = 80)		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
Аллергическая реакция	36	43,9	33,0–54,8	39	50,7	39,3–62,0	38	47,5	36,4–58,6
в том числе с отменой ПТП:	16	19,5	10,8–28,2	6	7,8	1,7–13,9	7	8,8	2,5–15,0
Диспепсия	39	47,6	36,6–58,5	37	48,1	36,7–59,4	32	40,0	29,1–50,9
в том числе с отменой ПТП:	16	19,5	10,8–28,2	11	14,3	6,4–22,2	6	7,5	1,6–13,4
Гепатотоксическая реакция	28	34,2	23,7–44,6	19	24,7	14,9–34,5	28	35,0	24,4–45,6
в том числе с отменой ПТП:	1	1,2	0,0–3,6	3	3,9	0,0–8,3	7	8,8	2,5–15,0
Гиперурикемия	27	32,9	22,6–43,3	19	24,7	14,9–34,5	15	18,8	10,1–27,4
в том числе с отменой ПТП:	1	1,2	0,0–3,6	–	–	–	1	1,3	0,0–3,7
Психотическая реакция	18	22,0	12,9–31,0	7	9,1	2,6–15,6	19	23,8	14,3–33,2
в том числе с отменой ПТП:	11	13,4	5,9–20,9	5	6,5	0,9–12,1	13	16,3	8,0–24,5
Артралгия, миофасциальный синдром	16	19,5	10,8–28,2	13	16,9	8,4–25,4	9	11,3	4,2–18,3
в том числе с отменой ПТП:	10	12,2	5,0–19,4	8	10,4	3,5–17,3	7	8,8	2,5–15,0
Нефротоксическая реакция	5	6,1	0,8–11,4	8	10,4	3,5–17,3	9	11,3	4,2–18,3
в том числе с отменой ПТП:	3	3,7	0,0–7,8	4	5,2	0,2–10,2	4	5,0	0,2–9,9
Эпилептиформный синдром	3	3,7	0,0–7,8	2	2,6	0,0–6,2	6	7,5	1,6–13,4
в том числе с отменой ПТП:	3	3,7	0,0–7,8	2	2,6	0,0–6,2	5	6,3	0,9–11,6
Ототоксическая реакция, вестибулопатия	7	8,5	2,4–14,7	7	9,1	2,6–15,6	12	15,0	7,1–22,9
в том числе с отменой ПТП:	5	6,1	2,3–13,8	6	7,8	1,7–13,9	11	13,8	6,1–21,4
Полинейропатия	1	1,2	0,0–3,6	11	14,3	6,4–22,2	4	5,0	0,2–9,9
в том числе с отменой ПТП:	1	1,2	0,0–3,6	9	11,7	4,4–19,0	1	1,3	0,0–3,7
Кардиотоксическая реакция	6	7,3	1,6–13,0	10	13,0	5,4–20,6	7	8,8	2,5–15,0
в том числе с отменой ПТП:	3	3,7	0,0–7,8	9	11,7	4,4–19,0	4	5,0	0,2–9,9
Гематологическая реакция	3	3,7	0,0–7,8	6	7,8	1,7–13,9	7	8,8	2,5–15,0
в том числе с отменой ПТП:	2	2,4	0,0–5,8	5	6,5	0,9–12,1	5	6,3	0,9–11,6
Токсическое действие на зрение	–	–	–	1	1,3	0,0–3,9	3	3,8	0,0–8,0
в том числе с отменой ПТП:	–	–	–	1	1,3	0,0–3,9	2	2,5	0,0–6,0
Местная реакция	1	1,2	0,0–3,6	3	3,9	0,0–8,3	1	1,3	0,0–3,7
в том числе с отменой ПТП:	–	–	–	1	1,3	0,0–3,9	–	–	–

ощущениями пациентов и риском досрочного прерывания лечения в целом.

**Эпилептиформный синдром** с развитием развернутого судорожного приступа с потерей сознания по критериям DMID [11] является НПР III–IV степени тяжести и поэтому в большинстве случаев требует отмены терапии. Всего в трех группах НПР с судорожным синдромом зарегистрированы у 11 больных (4,6%, 95%ДИ 1,9–7,3%): у 3,7% в I, 2,6% – во II и у 7,5% – в III группе ( $p > 0,05$ ). Препараты-виновники были отмечены у всех пациентов, за исключением одного из III группы.

**Периферическая полинейропатия** проявлялась чувством онемения, парестезиями, иногда сопровождалась болевым синдромом. В большинстве случаев наблюдали полинейропатию легкой или средней степени тяжести. При легкой степени оказалось возможным продолжение лечения без отмены ПТП в сочетании с терапией сопровождения. В I группе полинейропатия развилась только у одного пациента (1,2%), наиболее часто она зарегистрирована у пациентов II группы (14,3%), причем у 11,7% потребовалась отмена препарата-виновника,

линезолида и/или изониазида). В III группе симптомы полинейропатии отмечены у 5,0%, отмена препарата-виновника (моксифлоксацина) потребовалась только в одном случае (1,3%).

**Артралгии**, тендинопатии, миофасциальный синдром были зарегистрированы у 19,5% пациентов I группы, 16,9% – II и 11,3% – III группы ( $p > 0,05$ ). Тяжелых НПР III–IV степени не отмечено, но отмена препарата-виновника потребовалась в большинстве случаев во всех группах: 10 из 16 больных в I группе, 8 из 13 во II и 7 из 9 больных в III группе. Эти НПР были связаны, как правило, с приемом пиразинамида и/или фторхинолонов.

Достаточно часто у пациентов всех трех групп, исключительно на фоне приема пиразинамида, отмечали **гиперурикемию**. Изолированная гиперурикемия без артралгии встречалась у 32,9% пациентов в I группе, 24,7% – во II и 18,8% – в III группе. В абсолютном большинстве случаев гиперурикемию купировали аллопуринолом и щелочным питьем. Отмена пиразинамида потребовалась только в одном случае (1,2%) в I группе и одном (1,3%) – в III группе из-за стойкого повышения

уровня мочевой кислоты и неэффективности симптоматической терапии.

**Нефротоксические** НПР отмечены у 6,1% пациентов I группы, 10,4% – II группы и у 11,3% – III группы ( $p > 0,05$ ). В большинстве случаев имели место обратимое «пороговое» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышение креатинина, изменения мочевого осадка, незначительная протеинурия. Отмена терапии из-за более выраженных отклонений в общем анализе мочи и нарушений азотовыделительной функции почек потребовалась у 3,7% пациентов I группы, 5,2% – II группы и у 5,0% – III группы. Тяжелых, угрожающих жизни нефропатий зарегистрировано не было. Во всех случаях установлен единственный препарат-виновник, после отмены которого показатели функции почек нормализовались. В большинстве случаев данная реакция была ассоциирована с введением капреомицина или аминогликозидов. Единичные эпизоды нефротоксических реакций зарегистрированы на другие препараты (пиразинамид, ацетилсалициловая кислота).

**Ототоксические** НПР жизни пациентов не угрожают, но могут существенно ухудшить качество жизни, даже привести к инвалидизации пациента. Подобные НПР имели место у 8,5% пациентов I группы, 9,1% – II и 15,0% – III группы ( $p > 0,05$ ). При этом в подавляющем большинстве случаев во всех группах понадобилась отмена препарата-виновника – у 22 из 26 пациентов (I группа – 6,1%, II – 7,8%, III – 13,8%;  $p > 0,05$ ). В абсолютном большинстве случаев ототоксический эффект ассоциирован с приемом аминогликозидов или капреомицина, но отмечены единичные случаи снижения слуха при приеме моксифлоксацина, протионамида, теризидона, азитромицина.

НПР со стороны сердечно-сосудистой системы заключались в удлинении интервала QTc на ЭКГ, в т. ч. в сочетании с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение, эпизодами нарушения сердечного ритма. **Кардиотоксические** реакции были зарегистрированы в I группе у 7,3%, во II – у 13,0% и в III – у 8,8% ( $p > 0,05$ ) и прием ПТП в связи с ними прерывали соответственно у 3,7%, 13,0% и 5,0%. Примечательно, что внедрение в практику моксифлоксацина и бедаквилина не привело к росту кардиотоксических НПР, чего опасались многие иностранные авторы [16, 19].

**Гематологические** НПР развились у 3,7% пациентов I группы и в два раза чаще – у пациентов II (7,8%) и III (8,8%) группы,

что может быть связано с приемом линезолида (но разница статистически недостоверна,  $p > 0,05$ ). При этом у большинства пациентов потребовалась отмена тех или иных ПТП (в общей сложности у 12 из 16 чел.) вследствие развития лейкопении (менее  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопении (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) либо выраженной анемии (гемоглобин – менее 70 г/л).

**Нарушения зрения** – редкая нежелательная реакция, но, учитывая влияние состояния зрительных функций на качество жизни и высокий риск инвалидизации пациента вследствие значительных нарушений, она требует особого внимания. Мы отметили нарушения зрения только у одного пациента во II группе (1,3%, связано с приемом этамбутола) и 3 пациентов (3,8%) в III группе (в 2 случаях связаны с приемом этамбутола и в одном – линезолида).

**Местные реакции** угрозы жизни практически не представляют и развиваются при внутримышечном, реже – при внутривенном введении препарата. Их негативное влияние обусловлено тем, что они ограничивают возможность применения препаратов с исключительно инъекционным способом введения (аминогликозидов, капреомицина). Таких реакций в I группе зарегистрирована одна (1,2%), во II – три (3,9%), в III группе – одна (1,3%).

### Заключение

Проведенное у полностью сопоставимых по характеру туберкулезного процесса и коморбидному фону пациентов исследование нежелательных побочных эффектов химиотерапии показало, что включение в режимы химиотерапии новых ПТП не приводит к учащению НПР, в т.ч. и выраженных, и не становится причиной более частых перерывов в лечении. Отсутствуют и достоверные различия в частоте развития тех или иных видов НПР, которая одинаково характерна как для традиционных режимов химиотерапии [15, 21], так и для режимов с включением новых ПТП. Исследование использования бедаквилина и линезолида показало, что опасения, связанные с кардиотоксическим [19] действием первого, нейротоксическим и миелотоксическим действием второго [18], не подтверждаются в условиях повседневной практики. Это указывает на возможность максимально широкого применения новых режимов химиотерапии.

### Литература

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 28-42. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
2. Васильева И.А., Белюловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-17. doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5-15. doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.

4. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. – 2020. – 121 с. [Электронный ресурс] URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/943> (Дата обращения 29.03.2020).
5. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2018).
6. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). Лицензия: CC BY-NC-SA 3 IGO/ – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2018/2018-08-28-WHO\\_MDRTB\\_ru.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf). (Дата обращения 11.12.2018).
7. Противотуберкулезная работа в г. Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – С. 95-105.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 3-е изд. – М., 2015. – 68 с.
9. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva, World Health Organization, 2018. – P. 95-96.
10. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.
11. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and infectious diseases clinical research policies, guidance, and tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf>. (Дата обращения: 09.07.2013).
12. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [Электронный ресурс] URL: [http://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1) (Дата обращения: 09.02.2020).
13. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question // Eur. Respir. Rev. – 2018. – Vol. 27. – N. 149. – 180080. doi: 10.1183/16000617.0080-2018: 180080.
14. Implementing the End TB strategy: the essentials. World Health Organization 2015 WHO/HTM/TB/2015.31 [Электронный ресурс] URL: [http://www.who.int/tb/publications/2015/The\\_Essentials\\_to\\_End\\_TB/en/](http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/) (Дата обращения: 09.02.2020).
15. Merid M.W., Gezie L.D., Kassa G.M. et al. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19. – P. 286. doi.org/10.1186/s12879-019-3919-1.
16. Ndjeka N., Schnippel K., Master I. et al. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 52. – N. 6:1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018.
17. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf). (Дата обращения 29.03.2015).
18. Singh B., Cocker D., Ryan H., Sloan D.J. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – Vol. 3. – N. 3:CD012836. doi: 10.1002/14651858.CD012836.pub2.
19. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
20. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. – Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Дата обращения 29.03.2019).
21. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // American J. Ther. – 2016. – Vol. 23. – N. 2: e521–e530. doi: 10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a.
22. Yamaguti V., Rijo R., Crepaldi N. et al. Charlson Comorbidities Index importance evaluation as a predictor to tuberculosis treatments outcome in the state of São Paulo, Brazil // Procedia Computer Science. – 2018. – Vol. 138. – P. 258-263. doi.org/10.1016/j.procs.2018.10.037.

### Сведения об авторах

**Родина Ольга Викторовна** – заведующая туберкулезным легочным отделением № 1 Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (903) 748-05-70

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

**Борисов Сергей Евгеньевич** – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 268-50-10, факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: sebarsik@gmail.com

**Иванова Диана Александровна** – ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (499) 269-14-10, факс 8 (495) 964-86-37

e-mail: d-ivanova@list.ru