

## ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ИХ РАЗВИТИЮ, У БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**А. Кондря**<sup>1</sup>,

**А. Мордык**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**С. Руденко**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Омский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Клинический противотуберкулезный диспансер №4, Омск

**E-mail:** a.kondria@mail.ru

*В исследование были включены 214 пациентов с длительно текущим туберкулезом органов дыхания, у которых проведение химиотерапии (ХТ) в 78,0% случаев осложнилось неблагоприятными побочными реакциями. Побочные реакции на препараты, развивающиеся в процессе ХТ у больных с длительным течением туберкулеза, препятствуют излечению.*

**Ключевые слова:** фтизиатрия, туберкулез, длительное течение туберкулеза, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, неблагоприятные побочные реакции, клиническое излечение.

**П**роблема туберкулеза по-прежнему актуальна [1]. Приоритетное направление борьбы с туберкулезом как инфекционным заболеванием – излечение впервые выявленных больных для предотвращения дальнейшего распространения инфекции [2, 3]. Однако эффективность их лечения по критериям закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения – 65–70%. У каждого 3-го впервые выявленного больного 1-й курс лечения признается неэффективным; при отсутствии эффекта от лечения в течение 24 мес наблюдения должно быть принято решение о переводе пациента во II группу диспансерного учета [4]. Пациенты с длительным и хроническим течением туберкулеза, наблюдающиеся в группах диспансерного учета ПА и ПБ [4], составляют основной резервуар туберкулезной инфекции и способствуют ее дальнейшему распространению. При этом в публикациях этим больным практически не уделяется внимания. Между тем их излечение – крайне сложная задача по разным причинам, к наиболее значимым из которых относят лекарственную устойчивость возбудителя заболевания [5].

Непереносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) является одним из факторов, снижающих эффективность терапии и препятствующих полноценному излечению больных [2, 6–8]. Частота нежелательных побочных реакций (НПР) на ПТП колеблется от 5 до 87% [2, 3, 7–9]. При этом с каждым годом увеличивается число больных, у которых химиотерапия (ХТ) затруднена из-за побочных явлений [3, 10,

11]. Сведения о частоте НПР у разных категорий больных туберкулезом, о факторах, способствующих их развитию, влиянии НПР на эффективность лечения заслуживают внимания. Представляется целесообразным рассмотреть отдельные аспекты переносимости ХТ у пациентов с длительным течением туберкулеза, которые могут быть излечены при интенсивном комплексном лечении.

Нами изучены частота НПР на ПТП и факторы, влияющие на их развитие, у больных с длительным течением туберкулеза органов дыхания, входящих в группу ПА диспансерного учета. Проспективное когортное исследование проведено на базе Клинического противотуберкулезного диспансера №4 Омской области.

Критериями включения в исследование были: наблюдение во ПА группе диспансерного учета по поводу длительного течения туберкулеза органов дыхания (в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.03 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ») [4]; стационарное лечение; возраст старше 18 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: наличие ВИЧ-инфекции, внелегочных форм туберкулеза, генерализованного и полиорганного туберкулеза, злокачественных новообразований, наркозависимости; длительное лечение глюкокортикоидными гормонами и цитостатиками; отказ от участия в исследовании.

В исследование включили 214 пациентов с длительным течением туберкулеза органов дыхания в возрасте от 18 до 61 года. Большинству их (198 – 92,5%) поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких, у всех – в фазе распада легочной ткани; у 9 (4,2%) больных диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез, который был представлен процессом в пределах 1 доли легкого; у 4 (1,9%) – диссеминированный туберкулез в фазе распада легочной ткани; у 3 (1,4%) – множественные туберкулемы в фазе распада. Все пациенты, включенные в исследование, являлись бактериовыделителями. При этом у 166 человек зарегистрирована множественная лекарственная устойчивость возбудителя заболевания, у 19 – лекарственная устойчивость к изониазиду и другим ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина; у 29 больных чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП была сохранена.

Лечение на всех этапах исследования соответствовало стандартным режимам ХТ туберкулеза (основные положения Приказа Минздрава России от 21.03.03 №109; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, 2014) и проводилось на фоне патогенетической (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия, витамины) и симптоматической терапии [4, 12, 13].

Большая часть пациентов, включенных в исследование (166 – 77,6%), получали ХТ в соответствии с IV режимом, 29 (13,6%) – с I, 19 (8,9%) – со II.

На каждого пациента, включенного в исследование, заводилась регистрационная карта, дополнения в карту вносили через 2, 6 мес (в некоторых случаях – через 8, 10, 12 мес) после поступления больного в стационар. Средняя продолжительность наблюдения составила  $6,42 \pm 0,45$  мес. В карте обязательно регистрировали все развившиеся НПР; указывали сроки их развития и объем оказанной помощи. Обо всех случаях НПР

на ПТП сообщали в Омский региональный центр по изучению побочного действия лекарств [14].

Для статистической обработки результатов пользовались пакетом программ Biostat для персональных компьютеров. Достоверность различий определяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [15].

ХТ осложнила развитие НПР на ПТП в 78,0% случаев (у 167 человек), в том числе 1 вид побочных реакций зарегистрирован в 28,7% случаев (у 48 больных), 2 – в 36,5% случаев (у 61),  $\geq 3$  – в 34,7% случаев (у 58).

У пациентов с 1 видом НПР среди них преобладали нейротоксические – у 20 (12,0%) больных с НПР, в том числе: реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС) – у 9; периферические невропатии – у 7; поражение VIII пары черепно-мозговых нервов, проявляющееся снижением слуха, – у 3; снижение зрения, связанное с развитием неврита зрительного нерва, – у 1.

Изолированные лекарственные гастриты осложняли проведение ХТ в 6,6% случаев (у 12 больных), лекарственные гепатиты – в 4,8% случаев (у 8). Аллергические реакции развились у 3 (1,8%) пациентов: у 2 они проявлялись диффузными дерматитами с общей реакцией организма в виде повышения температуры тела, депрессии и сопровождались зудом; у 1 пациента аллергическая реакция на капреомицин выразилась в появлении болезненного инфильтрата в месте введения препарата и повышении температуры тела. Изолированные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) появились на фоне проведения ХТ у 3 (1,8%) пациентов: у 2 развился миокардит смешанного генеза с выраженным участием лекарственного компонента, у 1 – миокардиодистрофия. У 1 (0,6%) пациента ХТ осложнилась развитием антибиотикоассоциированной диареи и еще у 1 (0,6%) – токсическим нефритом.

У 61 (36,5%) пациента выявлены 2 вида НПР. Чаще всего (в 20,4% случаев – у 34 больных) лекарственные гастриты сочетались с другими видами НПР: у 10 больных – с гепатитами, у 9 – с разнообразными аллергическими реакциями; у 8 пациентов лекарственный гастрит предшествовал симптомам поражения ССС или протекал одновременно с ними: у 4 больных – с миокардиодистрофиями, у 1 больного – с миокардитом, у 2 – с симптомами соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, у 1 – с повышением АД. В 5 случаях у больных лекарственный гастрит сочетался с токсической периферической невропатией. У 2 пациентов лекарственный гастрит предшествовал развитию антибиотикоассоциированной диареи.

Из пациентов с 2 видами НПР у 28 (16,8%) развился токсический гепатит. У 10 он сочетался с гастритом, у 9 – с разнообразными реакциями со стороны нервной системы: у 4 – с поражением ЦНС, у 3 – с периферическими невропатиями, у 2 – со снижением слуха. У 4 больных гепатит сочетался с побочными реакциями со стороны ССС: у 2 – с миокардитом, у 1 – с миокардиодистрофией, у 1 – с повышением АД. У 3 больных развитию токсического гепатита предшествовали аллергические реакции на ПТП; у 2 токсический гепатит сочетался с антибиотикоассоциированной диареей.

У 23 (13,9%) пациентов с 2 видами НПР на ПТП имели место разнообразные реакции со стороны нервной системы: у 9 они сочетались с гепатитами, у 5 – с лекарственными гастритами; у 5 токсическая периферическая невропатия сочеталась с поражением ССС: у 2 – с явлениями соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы по

кардиальному и гипертоническому типу, у 2 — с прогрессирующим течением ишемической болезни сердца, у 1 — с повышением АД. У 2 больных отмечено сочетание 2 видов нейротоксических реакций: у 1 — симптомов поражения ЦНС с токсической периферической невропатией, у другого — снижение слуха с симптомами центральной нейротоксической реакции. У 2 пациентов ХТ последовательно осложнялась аллергическими и центральными нейротоксическими реакциями.

У 29 (17,4%) пациентов с  $\geq 3$  НПР преобладали лекарственные гастриты на прием ПТП. Гастриты часто сочетались с аллергическими реакциями на ПТП (у 12 больных): у 9 третьим видом побочной реакции были симптомы витаминной недостаточности, у 2 — центральные нейротоксические реакции, у 1 — парестезии. У 11 больных лекарственные гастриты сочетались с гепатитами, причем у 4 из этих больных 3-й реакцией была периферическая невропатия, у 3 — антибиотикоассоциированная диарея, у 2 — снижение слуха, у 2 — периферическая невропатия и 4-я побочная реакция — поражение суставов. В 6 случаях лекарственные гастриты сопровождали лекарственное поражение ССС и сочетались с еще 1 видом НПР: у 2 больных токсическая миокардиодистрофия сочеталась с периферической невропатией, у 2 — соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы с артралгиями, у 1 — миокардит с центральной нейротоксической реакцией, у 1 — повышение АД с вестибулярными расстройствами.

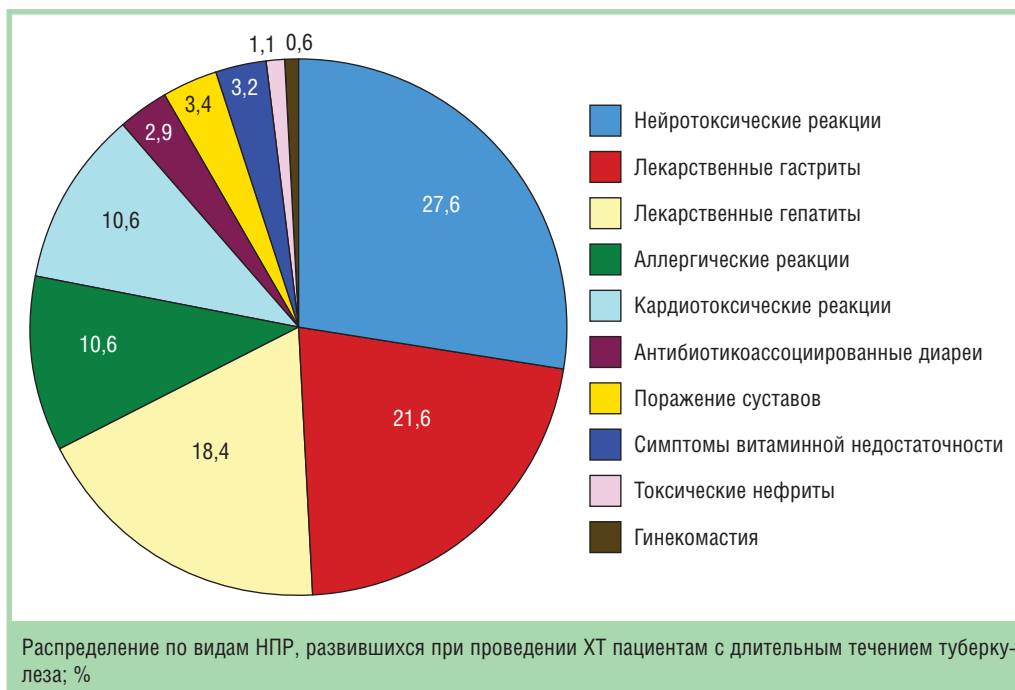
Из пациентов с  $\geq 3$  НПР на ПТП у 28 (16,8%) был лекарственный гепатит. Сочетание лекарственного гепатита с гастритом и другими побочными реакциями отмечено у 11 больных, у 15 — с разнообразными нейротоксическими реакциями и другими видами НПР на ПТП, в том числе у 6 — реакции со стороны ССС; у 2 — лекарственный гепатит, симптомы поражения ЦНС и явления соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы; у 2 — гепатит, центральная нейротоксическая реакция, миокардиодистрофия, артралгии; у 2 — лекарственный гепатит, центральная нейротоксическая реакция, прогрессирующее течение ишемической болезни сердца. У 3 из 15 больных ХТ последовательно осложнялась лекарственным гепатитом, периферической невропатией, поражением суставов; у 2 зарегистрировано развитие токсического гепатита, периферической невропатии и гинекомастии; у 2 токсическому гепатиту предшествовали аллергические реакции, а одновременно с ним развивались центральные нейротоксические реакции; у 2 лекарственный гепатит сочетался со снижением слуха, периферической невропатией, поражением суставов. У 1 пациента зарегистрированы токсический гепатит, аллергическая реакция и антибиотикоассоциированная диарея, у 1 — лекарственный гепатит, нефрит, аллергическая реакция на ПТП.

У 12 пациентов с 3 видами НПР на ПТП имели место нейротоксические реакции, у 3 развились центральные и периферические нейротоксические реакции и поражение суставов; у остальных пациентов это были самые разнообразные сочетания НПР:

- аллергическая реакция, центральная нейротоксическая и миокардиодистрофия;
- аллергическая реакция, центральная нейротоксическая и миокардит;
- центральная и периферическая нейротоксические реакции и миокардит;
- снижение слуха, токсическая реакция со стороны ЦНС и прогрессирующее течение ишемической болезни сердца;
- аллергическая, центральная нейротоксическая реакция и явления соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы;
- снижение зрения, центральная нейротоксическая реакция и дерматит;
- центральная нейротоксическая, аллергическая реакция и дисбактериоз;
- центральная нейротоксическая реакция, токсический нефрит и дерматит;
- центральная и периферическая нейротоксические реакции и токсический нефрит.

Общее число побочных реакций, зарегистрированных нами при лечении пациентов с хроническими формами туберкулеза, — 348. Распределение их по видам представлено на рисунке.

Среди НПР на ПТП, зарегистрированных у пациентов с длительным течением туберкулеза, самыми частыми оказались нейротоксические (96 — 27,6%), лекарственные гастриты (75 — 21,6%) и лекарственные гепатиты (64 — 18,4%). Одинаково часто регистрировались реакции со стороны ССС и аллергические (по 37 — 10,6%). Реже отмечались поражение суставов (12 — 3,4%), явления витаминной недостаточности (11 — 3,2%), антибиотикоассоциированные



диареи (10 – 2,9%), лекарственные нефриты (4 – 1,1%), гинекомастия (2 – 0,6%).

Большая часть (77,6%) пациентов, включенных в исследование, получали лечение по IV режиму ХТ, и подавляющее большинство побочных реакций (77,0%) связаны именно с ним (табл. 1). По I режиму лечились 29 (13,6%) больных, на этом фоне зарегистрировано 47 (13,5%) НПР, по II режиму – 19 (8,8%) человек с общим числом НПР 33 (9,5%). Таким образом, у пациентов с длительным течением туберкулеза независимо от режима ХТ часто развивались НПР.

Наиболее часто НПР были связаны с приемом протионамида (18,1%), комбинации резервных препаратов (17,8%), парааминосалициловой кислоты (ПАСК) – 14,9%, фторхинолонов (10,1%), а также пиразинамида (7,2%) и изониазида (7,2%; табл. 2). С приемом всей комбинации основных или резервных препаратов мы связывали развитие лекарственных гепатитов, миокардитов, нефритов. В части случаев раз-

вития аллергических реакций препарат-виновник установить не удалось.

Препарат, вызвавший побочную реакцию, отменяли в 43,7% случаев и вернуться к его применению удалось в 24,3% случаев. Из общего числа развившихся побочных реакций 115 (33,0%) признаны неустраиваемыми.

Пациенты с длительным течением туберкулеза были распределены на 2 группы: без НПР и с НПР (табл. 3).

Всего в исследование были включены 146 (68,2%) мужчин и 68 (31,8%) женщин. НПР развились у 95,6% женщин и 69,9% мужчин, включенных в исследование ( $p < 0,05$ ). Группы с НПР и без НПР различались по числу мужчин и женщин ( $\chi^2=23,930$ ;  $p=0,000$ ); доля женщин в группе с НПР была значительно выше, чем в группе без НПР.

Группы с НПР и без НПР достоверно различались и по возрасту пациентов ( $\chi^2=19,152$ ;  $p=0,000$ ). В группах с НПР была достоверно больше доля лиц старше 40 лет.

У пациентов с длительным течением туберкулеза органов дыхания практически всегда (в 98,6% случаев) имела место сопутствующая патология. В группу больных без НПР вошли 4 пациента без сопутствующей патологии, а в группе с НПР у всех пациентов диагностирована сопутствующая патология ( $\chi^2=12,904$ ;  $p=0,0002$ ).

Эффективность лечения больных с длительным течением туберкулеза по результатам 6-месячного наблюдения оказалась невысокой: закрытие полостей распада наблюдалось у 81 (37,5%) больного, абациллировано 139 (64,9%) больных.

Таким образом, у пациентов с длительным течением туберкулеза органов дыхания, состоявших на учете в противотуберкулезном диспансере и входивших в группу учета ПА, НПР при проведении ХТ развивались в 78,0% случаев, при этом >1 НПР зарегистрировано у 71,3% пациентов. Большая часть побочных реакций развивались при лечении по IV режиму ХТ; это связано с тем, что у подавляющего большинства больных имела множественная лекарственная устойчивость возбудителя. ПРН часто развивались в ответ на прием протионамида, ПАСК, фторхинолонов, а также пиразинамида. Препараты отменяли в 43,7% случаев. НПР признаны неустраиваемыми в 33,0% случаев, чаще они развивались у женщин. У больных с длительно текущим туберкулезом практически всегда имела сопутствующая патология (в 98,6% случаев), что способствовало развитию НПР на ПТП. Развивающиеся в процессе ХТ больных с длительным течением туберкулеза НПР – один из факторов, препятствующих клиническому излечению пациентов.

Таблица 1  
Распределение зарегистрированных НПР на ПТП по режимам ХТ; n (%)

Режим ХТ	Число зарегистрированных НПР (n=348)
I	47 (13,5)
II	33 (9,5)
IV	268 (77,0)

*Примечание.* Здесь и в табл. 3: различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Таблица 2  
Распределение зарегистрированных НПР на ПТП по препаратам, вызвавшим данную реакцию; n (%)

ПТП, вызвавший побочную реакцию	Число зарегистрированных НПР (n=348)
Изониазид	19 (5,5)
Феназид	2 (0,6)
Рифампицин	2 (0,6)
Пиразинамид	25 (7,2)
Этамбутол	1 (0,3)
Протионамид	63 (18,1)
Фторхинолоны	35 (10,1)
Циклосерин	16 (4,6)
Канамицин	10 (2,9)
Амикацин	13 (3,7)
Капреомицин	3 (0,9)
ПАСК	52 (14,9)
Рифабутин	7 (2,0)
Комбинированные препараты (изокомб, рифакомб, протиокомб)	11 (3,2)
Комбинация основных препаратов	9 (2,6)
Комбинация резервных препаратов	62 (17,8)
Препарат не установлен	18 (5,2)

Таблица 3  
Распределение по полу и возрасту пациентов с длительным течением туберкулеза органов дыхания в зависимости от наличия у них НПР на ПТП; n (%)

Показатель	Больные	
	без НПР (n=47)	с НПР (n=167)
Пол		
М.	44 (93,6)	102 (61,1)
Ж.	3 (6,3)	65 (38,9)
Возраст, годы		
18–20	3 (6,4)	–
21–39	29 (61,7)	81 (48,5)
40–59	14 (29,8)	83 (49,7)
≥60	1 (2,1)	3 (1,8)

## Литература

1. Стерликов С.А., Смердин С.В., Радина Т.С. Полнота регистрации случаев повторного лечения больных туберкулезом и его результаты // Туберкулез и болезни легких. – 2014; 12: 35–9.
2. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / М.: Компьютербург, 2004; с. 208.
3. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. – 2010; 87 (2): 44–8.
4. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 №109 // КонсультантПлюс: справ.-правовая система. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>
5. Нечаева О.Б., Стерликов С.А., Хуриева Н.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2014; 12: 25–34.
6. Березников А.В., Мордык А.В., Лысов А.В. и др. Антибиотикассоциированные диареи во фтизиатрической практике: стандартизация диагностики, лечения, профилактики, экспертиза качества медицинской помощи // Туберкулез и болезни легких. – 2008; 85 (7): 47–50.
7. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // Вестн. современной клин. медицины. – 2010; 3 (1): 16–21.
8. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М. и др. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом легких // Астраханский мед. журн. – 2014; 9 (4): 66–71.
9. Стрелис А.К., Щегорцева Д.Ю., Буйнова Л.Н. Побочные эффекты при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. Материалы VII Росс. съезда фтизиатров «Туберкулез сегодня», Москва, 3–5 июня 2003; с. 263.
10. Березников А.В., Мордык А.В., Конев В.П. и др. Лекарственные поражения печени с упорным течением у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2010; 87 (4): 43–6.
11. Лепшина С.М., Сердюк О.В., Тищенко Е.В. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных мультирезистентным туберкулезом легких // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014; 15 (2): 219–21.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания / М., Тверь: Триада, 2014; с. 56.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / М., Тверь: Триада, 2014; с. 72.
14. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору / М.: Когито-Центр, 2004; с. 200.
15. Халафян А.А. STATISTICA 6.0. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / М.: Бинوم-Пресс, 2008; с. 512.

### ADVERSE REACTIONS TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS AND THE FACTORS CONTRIBUTING TO THEIR DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH LONG-STANDING PULMONARY TUBERCULOSIS

**A. Kondrya<sup>1</sup>; A. Mordyk<sup>1</sup>, MD; S. Rudenko<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences**

<sup>1</sup>Omsk State Medical University

<sup>2</sup>Clinical Tuberculosis Dispensary Four, Omsk

*The investigation enrolled 214 patients with long-standing pulmonary tuberculosis that was complicated by adverse reactions of chemotherapy (CT) in 78.0% of cases. The adverse reactions occurring during CT in the patients with long-standing tuberculosis prevent their cure.*

**Key words:** phthisiology, tuberculosis, long-standing tuberculosis, chemotherapy, multidrug resistance, antituberculosis drugs, adverse reactions, clinical cure.