

На правах рукописи

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

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

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Филинюк Ольга Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Мордык Анна Владимировна**

(Омский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней)

кандидат медицинских наук, доцент **Пьянзова Татьяна Владимировна**

(Кемеровский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии)

**Ведущая организация:** Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/467>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета

И. В. Куимова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность избранной темы.** По данным ВОЗ в мире достигнута цель развития тысячелетия «Остановить эпидемию туберкулеза и положить начало тенденции к сокращению заболеваемости к 2015 г.». Российская Федерация отнесена к числу стран, в которых наблюдается устойчивое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза (в среднем на 5 % в год) [ВОЗ, 2017; Васильева И. А., 2017]. Новые цели ВОЗ включают в себя прекращение эпидемии туберкулеза к 2030 году [ВОЗ, 2018; Uplekar M. et al., 2015]. При этом наблюдается устойчивый прогресс распространения множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ). В Российской Федерации (РФ) доля впервые выявленных больных с МЛУ ТБ за десятилетие увеличилась в два раза (2006 г. – 11,4 %, 2015 г. – 26,8 %), а уровень МЛУ ТБ среди случаев повторного лечения в 2016 г. составил 65 %, при этом только в 54 % случаев происходит эффективное завершение терапии МЛУ ТБ [ВОЗ, 2017; Стерликов С. А., 2018]. Одной из причин низкой эффективности лечения являются неблагоприятные побочные реакции (НПР) противотуберкулезных препаратов (ПТП), существенно снижающие переносимость химиотерапии туберкулеза и способствующие ее прерыванию. В зарубежных научных источниках развитие у больных МЛУ ТБ НПР при химиотерапии варьируют в широком диапазоне от 60 до 80 % [Bloss E. et al., 2010; Seddon J. A. et al., 2012; Rathod K. B., 2015; Neeta P. N., 2016; Bhushan B. et al., 2014; Prasada R. et al., 2016; Wu S. S. et al., 2016; Zhang Y. et al., 2017; Yang T. W. et al., 2017]. Подобная высокая частота нежелательных явлений подтверждается и в отечественных публикациях [Павлова М. В. и соавт., 2015; Абдуллаев Р. Ю. и соавт., 2017; Токтоногова А. А., 2017; Иванова Д. А., 2018; Чумакова Е. С., 2018]. Результаты исследований показывают, что назначение не менее 5 ПТП в условиях их длительного применения помимо антибактериального воздействия на МБТ оказывают повреждающее воздействие на разные органы и системы больного, так как обладают органотропным действием и вызывают напряжение функционирования печени, почек, желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

**Степень разработанности темы диссертации.** Увеличение спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, уменьшение арсенала эффективных ПТП отрицательно сказываются на результативности терапии МЛУ ТБ, а длительные курсы (20–24 месяца лечения) лекарственными средствами, обладающими определенной токсичностью, вызывают достаточно много НПР и неспособность многих пациентов завершить лечение [Павлова М. В. и соавт., 2015;

Чумакова Е. С., 2017; Seaworth B. J., Griffith D. E. 2017; Павлова Д. А., 2018]. Совершенно очевидно, что возникает потребность в новых лекарственных средствах и в изменении подходов к лечению больных МЛУ ТБ, направленных на увеличение приверженности пациентов к химиотерапии, уменьшение побочных эффектов и сокращение расходов на лечение [Равильоне М. К., Коробицын А. А. 2016; Yong–Soo Kwon, 2017].

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

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

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

#### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту, структуру, степень тяжести и сроки возникновения неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении химиотерапии без и с включением бедаквилина.

2. Оценить ассоциативную связь между наличием фоновых заболеваний, применяемыми противотуберкулезными препаратами и развившимися неблагоприятными побочными реакциями у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в процессе лечения.

3. У больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью установить влияние неблагоприятных побочных реакций на длительность и исходы проводимой химиотерапии.

4. Проанализировать эффективность лечения у больных туберкулезом легких

с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от включения в химиотерапию бедаквилина.

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

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

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

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

**Теоретическая и практическая значимость.** Установлено, что включение бедаквилина в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ приводит к росту частоты развития НПР. Сравнительно при применении бедаквилина увеличивалось среднее количество НПР на одного пациента в режимах лечения МЛУ ТБ: без включения – пять, с применением бедаквилина – семь. Наиболее часто развиваются гепатотоксические, аллергические НПР и периферические нейропатии.

В подавляющем большинстве случаев при химиотерапии МЛУ ТБ как с включением бедаквилина, так и без него, развивались НПР 1-й или 2-й степени тяжести, и они не были сопряжены с неблагоприятным исходом заболевания. Неэффективная химиотерапия наблюдалась у пациентов с НПР 3-4-й степени тяжести

без включения бедаквилина. Тяжелые гепатотоксические НПР возникали при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов. Критического удлинения интервала QT и проявлений аритмий ни у одного больного не выявлено. Сроки наступления диспепсии, гипокалиемии и нейротоксических НПР значительно раньше у пациентов с бедаквилином.

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

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

**Методология и методы диссертационного исследования.** Цель и задачи исследования обусловили проведение анализа клинических данных 523 больных с МЛУ ТБ, которые были разделены на 2 группы. В первую группу (1) ретроспективно вошли пациенты, у которых химиотерапия проводилась без включения бедаквилина (n = 500). При этом данные больные были разделены на две подгруппы: 1а (n = 437) – пациенты, лечение которых осложнялось развитием НПР при химиотерапии по IV режиму, и 1б (n = 63) – больных с хорошей переносимостью ПТП при лечении по IV режиму, без НПР. Вторую группу (2) составили больные ТБ легких с МЛУ МБТ (n = 23), у которых в лечении по IV режиму применялся бедаквлин. При наборе пациентов во вторую группу использован проспективный метод.

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

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Химиотерапия больных туберкулезом легких с множественной

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

2. В целом, частота развития неблагоприятных побочных реакций 3-4-й степени тяжести, при использовании режимов лечения с включением бедаквилина и без него, не отличается. Однако в группе получающих бедаквилин чаще выявляются тяжелые гепатотоксические реакции, в большинстве случаев связанные с совместным применением бедаквилина и фторхинолонов; жизнеугрожающие неблагоприятные побочные реакции и кардиотоксические побочные эффекты на прием бедаквилина не зафиксированы. Неустраняемые гастроинтестинальные неблагоприятные побочные реакции, потребовавшие прекращения химиотерапии или временной отмены противотуберкулезных препаратов, встречались в единичных случаях в группе больных, не получавших бедаквилин.

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

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

**Степень достоверности.** Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, формированием контрольных групп пациентов, использованием сертифицированных лабораторных методов, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных данных.

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

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни (пульмонология, фтизиатрия, сочетанные формы патологий внутренних органов)» ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, 2019).

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

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

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

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

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

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение исследования одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета. Объектом исследования были больные туберкулезом легких, выделяющие МЛУ возбудителя. Из исследования исключались ВИЧ-инфицированные пациенты.

Побочные реакции на химиотерапию МЛУ ТБ определялись у больных клиническими критериями и/или лабораторными данными такими, как креатинин и мочевины сыворотки крови, сывороточный калий, ферменты печени (АСТ, АЛТ), тимоловая проба, билирубин, мочевиная кислота, тиреотропный гормон (ТТГ). Все эти исследования проводились до начала лечения и далее ежемесячно (при необходимости чаще) с помощью биохимического анализатора со стандартными наборами реактивов. Больные консультировались оториноларингологом, офтальмологом, психиатром-наркологом, обязательным было проведение аудиотометрии, остроты зрения, цветового восприятия. Традиционно проводились микробиологические (микроскопия, посев мокроты на плотные и жидкие питательные среды с определением лекарственной чувствительности МБТ к ПТП, молекулярно-генетические методы), общеклинические лабораторные исследования

(общий анализ крови и мочи), рентгенологическое исследование легких (при необходимости КТ ОГК), ЭКГ.

По тяжести развившихся НПР были классифицированы методикой (СТСАЕ), условно делились по степеням тяжести: малосимптомные (1-я степень, легкие), не влияющие на повседневную деятельность человека (2-я степень, умеренные), ограничивающие ежедневные действия больного (3-я степень, тяжелые) и жизнеугрожающие (4-я степень). Регистрировались сроки появления НПР и время купирования. Результаты химиотерапии больных МЛУ ТБ фиксировались согласно принятым нормативам, которые включали пять исходов – «эффективный курс химиотерапии», «неэффективный курс химиотерапии», «умер», «прерывание курса химиотерапии», «выбыл», кроме того в анализ были включены данные сроков прекращения бактериовыделения по микроскопии мазка мокроты и посевам на плотные питательные среды.

Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения парных количественных признаков (при повторных измерениях) использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Частота развития НПР при химиотерапии больных МЛУ ТБ первой группы составила 87,4 % (у 437 человек из 500). Всего было зарегистрировано 2 504 различных симптомов и данных лабораторных показателей, указывающих на развитие той или иной побочной реакции. Среднее количество побочных реакций на одного больного составило  $5,73 \pm 3,50$  в основном со стороны 3 систем организма. Наиболее распространенными были гастроинтестинальные (у 293 пациентов, 58,6 %, [95 % ДИ 54,3; 62,9]) и метаболические НПР (у 297, 59,4 [55,0; 63,6]), связанные с повышением в сыворотке крови уровня мочевого кислоты (без или с артралгиями) и снижением калия. Нейротоксические и гепатотоксические НПР встречались почти у каждого второго-третьего пациента (у 222, 44,4 %, [95 % ДИ 40,1; 48,8] и 175, 35,0 %, [95 % ДИ 30,9; 39,3]). Аллергические проявления, ототоксичность, гипотиреоз и нефротоксичность наблюдались у 123 (24,6 %, [95 % ДИ 21,0; 28,6]), 114 (22,8 %

[95 %, ДИ 19,3; 26,7]), 72 (14,4 %, [95 % ДИ 11,6; 17,7] и 56 (11,2 %, [95 % ДИ 11,6; 17,7]) пациентов соответственно. У 21 (4,2 %, [95 % ДИ 2,8; 6,3]) больного наблюдались НПР, связанные со снижением зрения. Периферические нейропатии проявлялись у 14 (2,8 %, [95 % ДИ 1,7; 4,6]) пациентов. В основном НПР были зафиксированы в первые 6 месяцев лечения (68,61 % от всех НПР). Медиана развития всех видов НПР составила 3 (Q<sub>1</sub> 1; Q<sub>3</sub> 7,5) месяца. Общее количество НПР на одного больного варьировало от 1 до 17, с медианой 5,01 [95 % ДИ 4,67; 5,34]. Установлено, что наименьшее среднее количество НПР на одного пациента (4,29 ± 2,59) отмечено при применении ПТП в схеме, содержащей 5 ПТП (Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E), наибольшее среднее число НПР (8,83 ± 5,34) развилось у больных на схему химиотерапии, где использовались 7 ПТП (Cm/Km Lfx/Mfx Pto Z E PAS Cs). Применение Cs, особенно совместно с PAS и ПТП первого ряда, формировало у больных МЛУ ТБ максимально выраженные полисимптомные НПР (почти в 90 % случаев).

У 339 (77,6 %) из 437 пациентов 1а подгруппы развивались НПР 1-2-й степени тяжести, у 98 пациентов (22,4 %) – 3-4-й степени тяжести (у четырех пациентов (0,9 %) НПР были 4-й степени тяжести). При пересчете на всех включенных в исследование пациентов первой группы (500), доля тяжелых и жизнеугрожающих НПР составила соответственно 19,6 и 0,8 %, а легких и умеренных 79,6 %. Наибольшее абсолютное количество тяжелых реакций выявлялось среди гастроинтестинальных, ототоксических и нейротоксических НПР. Установлено, что в более молодом возрасте чаще встречались НПР 1-2-й степени, у лиц после 40 лет ( $p = 0,044$ ), у людей пенсионного возраста ( $p < 0,001$ ) чаще регистрировались НПР 3-4-й степени. Среди женщин доля пациентов с тяжелыми НПР была больше, чем среди мужчин,  $p = 0,025$ .

Значительное число НПР наблюдалось в нашем исследовании со стороны ЖКТ (у 293 больных в 58,6 % случаев). Ведущим был диспепсический синдром, который проявлялся в двух третьих случаев тошнотой, изжогой, рвотой и болями в эпигастрии. Гастроинтестинальные побочные явления, проявляющиеся данной симптоматикой, возникали фактически у всех пациентов при применении ПТП сгруппированных в схему лечения Cm/Km Cs Lfx/Mfx Pto Z E PAS (у 83,3 %). При рассмотрении данных по химиотерапии всех 500 пациентов первой группы было определено, что сочетание PAS с Z/E значимо увеличивает частоту появления изжоги ( $p = 0,011$ ), тошноты ( $p = 0,010$ ) и рвоты ( $p = 0,003$ ). Присутствие PAS в схемах химиотерапии повышает долю пациентов с диареей в три раза (25,3 % случаев), по

сравнению с больными, где PAS не применялся (8,5 %),  $p < 0,001$ ; сочетание PAS с Z/E значимо увеличивает частоту появления болей в правом подреберье ( $p = 0,021$ ) и повышение трансаминаз в периферической крови ( $p = 0,028$ ).

Лекарственно-индуцированное поражение печени при химиотерапии МЛУ ТБ встречалось в исследовании у 175 пациентов (35,0 %). В основном гепатотоксические реакции проявлялись в легкой и умеренной степени выраженности. У большинства (у 113 пациентов, 64,6 %) наблюдалось повышение уровня трансаминаз. Признаки цитолиза у больных МЛУ ТБ развивались во время интенсивной фазы лечения (Me 69, (Q1 25; Q3 193) дней). Доля пациентов в первой группе, у которых повышение трансаминаз превысило норму в 3–5 раз, составила 6,4 % (32), более 5,1 раза по АСТ 1,4 % (7), по АЛТ 2,8 % (14). При рассмотрении данных по химиотерапии всех 500 пациентов было установлено, что количество больных с гепатотоксическими НПР уменьшается, если в схемах лечения с резервными ПТП нет совместного применения препаратов первого ряда; сочетание PAS с Z/E значимо увеличивает частоту появления болей в правом подреберье ( $\chi^2 = 5,32$ ,  $p = 0,021$ ) и повышение трансаминаз ( $\chi^2 = 4,80$ ,  $p = 0,028$ ). Для выявления предикторных факторов риска развития тяжелых гепатотоксических НПР были проанализированы клиничко-anamнестические (возраст, пол пациентов, а также наличие сопутствующей патологии) и лабораторные данные пациентов. Только маркер состояния детоксикационной функции печени – АЛТ обладал в исследовании предикторной ролью. Если до лечения у больного определялось двукратное превышение верхней границы референсных значений уровня АЛТ, то его концентрация у больных МЛУ ТБ в процессе химиотерапии возрастала в пять и более раз ( $p = 0,006$ ). При этом сроки купирования, аналогично, увеличивались в два раза (до трех месяцев),  $p = 0,023$ .

У больных первой группы наблюдения в 85,4 % (427) случаях применялся Z, повышенный уровень мочевой кислоты наблюдался в 39,6 % случаев (у 198 пациентов). У 160 больных (80,8 %) концентрация мочевой кислоты увеличивалась от исходных значений не более чем в 1,5 раза, у 34 (17,1 %) не более чем в два раза. Медиана уровня мочевой кислоты по данным лабораторных исследований до начала лечения составляла 357, на фоне химиотерапии МЛУ ТБ достигала уровня 455 (Q1 432; Q3 500) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом в 19,2 % случаев у пациентов была выявлена толерантность к гиперурикемии, так как у них не отмечалось наличие суставного синдрома. Гиперурикемия развивалась в среднем на 1,1 месяце лечения. Прием пипразинамида является наиболее распространенной

причиной гиперурикемии и артралгии на фоне химиотерапии туберкулеза. Среди пациентов, принимавших Z, доля больных с гиперурикемией составила 42,9 %, среди больных, не принимавших Z – 23,2 % ( $p = 0,002$ ).

Электролитные нарушения в виде гипокалиемии, которые, в том числе, проявлялись миалгиями и судорожными мышечными сокращениями, регистрировались в 10,6 % случаев. Средний уровень калия в сыворотке крови при развитии побочной реакции был значительно ниже (3,2 ммоль/л), чем исходный (4,5 ммоль/л),  $p < 0,001$ . Медиана появления гипокалиемии в сыворотке крови у больных МЛУ ТБ, составила 6,3 месяцев. Кроме того, прием Cm в схемах лечения МЛУ ТБ ассоциировался с более выраженной и частой гипокалиемией, чем при лечении канамицином и PAS, соответственно 16,82 %, 5,49 % и 12,2 %. При этом на фоне гипокалиемии, возникающей вследствие приема Cm, фактически все больные отмечали и мышечные спазмы. При применении Km в схемах лечения данная клиническая ситуация регистрировалась в три раза реже, при приеме PAS ни у одного пациента,  $p < 0,001$ . Средние значения калия у больных с дополнительными факторами выведения калия из организма (рвота и диарея) сопоставимы с аналогичным показателем у больных без данных НПР, то есть рвота, и диарея не усугубляли тяжесть гипокалиемии у больных МЛУ ТБ на фоне химиотерапии.

Доля больных с нейротоксическими НПР в исследовании составила 44,4 %. Нейротоксические реакции проявлялись в виде нарушения сна (64,9 %), головной боли (31,5 %), снижения эмоциональной реактивности (подавленность, плаксивость, повышенная тревога, снижение памяти) (62,6 %) и повышенной возбудимости (раздражительность, приступы истерики) (8,1 %) вплоть до психотических расстройств (7,7 %). В первую очередь в начале интенсивной терапии появляется раздражительность (медиана 65 дней), возбуждение и нарушение сна (конец третьего месяца лечения), затем присоединяются подавленность (на 110-й день), тревога и головная боль (от 118 до 132 дней). Психотические расстройства развивались позже – в конце интенсивной или в начале поддерживающих фаз лечения (между 7 и 8 месяцами лечения). Выявлена прямая зависимость между расстройством сна, головной болью и подавленностью у больных, где в схемах химиотерапии применялся Cs ( $p = 0,050$ ,  $p = 0,035$ ,  $p = 0,023$  соответственно).

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

Гипотиреоз встречался в 14,4 % случаев (у 72 пациентов). Концентрация ТТГ в 13,8 % случаев не превышала значения нормы более чем в два раза, у остальных пациентов (86,1 %) значения ТТГ в периферической крови в процессе лечения были 11 мкМЕ/мл и более. Значения ТТГ 20 мкМЕ/мл и выше были зарегистрированы у 3 пациентов. Обращает на себя внимание то, что больные первоначально в большинстве случаев (84,1 %) не имели исходно нарушенную функцию щитовидной железы. Развитие гипотиреоза при применении ПТП резервного ряда происходило, в основном, в интенсивную фазу лечения, но были и отсроченные случаи регистрации повышенного уровня ТТГ (в конце поддерживающей фазы лечения). Установлено, что среднее значение сывороточного ТТГ было значимо выше у больных при применении PAS (без Pto) ( $15,61 \pm 2,73$ ) мкМЕ/мл, по сравнению с терапией, где использовался Pto (без PAS) ( $13,30 \pm 2,35$ ), ( $p = 0,016$ ). Значения ТТГ более 18 мкМЕ/мл были зарегистрированы у 10 пациентов (15,7 %), 9 из которых получали оба препарата.

Нефротоксичность на фоне приема ПТП была диагностирована в 11,2 % случаев. У большинства (55 пациентов из 56) ее проявление соответствовало первой степени тяжести. Инъекционные ПТП с одинаковой частотой и степенью тяжести (по медиане сывороточного креатинина) вызывают нефротоксические проявления. Значимых различий в частоте появления нефротоксичности при применении в схемах лечения Z ( $p = 0,202$ ), а также сочетаний Z + Cm или Z + Km не обнаружено ( $p = 0,110$ ).

Ототоксические НПР при химиотерапии пациентов МЛУ ТБ наблюдались в 22,8 % случаях. Минимальное время появления жалоб на снижение слуха было зарегистрировано в конце первого месяца лечения (28-й день), медиана на 5-м. Снижение слуха чаще всего происходило при применении Km (в 23,14 % случаев из 255, применявших этот ПТП). Все случаи тяжелой ототоксической реакции развились при применении Km ( $p = 0,0003$ ).

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

Развитие периферических нейропатий отмечалось у 12 пациентов, 2,8 %. По степени тяжести они были умеренными, возникали в конце интенсивной фазы лечения, со средним сроком купирования 12 дней.

Таким образом, при анализе данных больных первой группы наблюдения была

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

Лечение больных МЛУ ТБ первой группы в 65,2 % случаев было эффективным. В целом НПР, одни или в различных сочетаниях, значимо не увеличивали доли больных с неэффективным исходом заболевания. Только НПР 3-4 степени тяжести были ассоциированы с неудачами в лечении больных МЛУ ТБ. Это подтверждается тем, что у больных с эффективным курсом лечения в 73,6 % случаев регистрировались НПР 1-2-й степени тяжести по сравнению с больными, у которых регистрировались НПР 3-й степени тяжести ( $p = 0,024$ ). НПР в виде периферической нейротоксии втрое чаще встречались у больных при неэффективном лечении: 2,1 %, и 6,7 % соответственно ( $p = 0,023$ ). Доли умерших пациентов не различались в группах пациентов с развитием у них в процессе лечения НПР или их отсутствием (6,41 % и 6,35 % соответственно,  $p = 0,986$ ). При этом время купирования всех видов НПР в группах больных с эффективным курсом и неэффективностью лечения было одинаковым. При анализе сроков лечения установлено, что они удлинялись у пациентов с МЛУ ТБ, имеющих одновременно несколько типов НПР (три и более).

Далее был проведен сравнительный анализ антибактериального действия и безопасности многомесячного применения бедаквилина в составе многокомпонентной схемы этиотропного лечения больных МЛУ ТБ (вторая группа наблюдения). Из 23 пациентов второй группы мужчин было 15 (65,2 %), женщин 8 (34,8 %), средний возраст ( $37,39 \pm 10,91$ ) лет. Туберкулезный контакт был установлен у половины пациентов (47,8 %), повторное лечение или рецидив заболевания наблюдались в 65,3 % случаев. Фиброзно-кавернозный туберкулез превалировал в клинических формах заболевания (52,17 %), у 22 (95,65 %) пациентов наблюдались полости распада. Почти в 70 % случаев у больных МЛУ ТБ данной группы были сопутствующие заболевания. При сравнительном анализе по основным характеристикам заболевших первая и вторая группы наблюдения были сопоставимы. Различались они по превалированию у пациентов, где был использован бедаквилин, фиброзно-кавернозного туберкулеза и преобладанию у них из сопутствующей патологии тугоухости и артериальной гипертензии.

В 95,7 % случаев было зарегистрировано развитие НПР. Имеющиеся различия

между группами по частоте развития НПР не выявлены (87,4 % в первой группе,  $p = 0,238$ ). Среднее число эпизодов НПР на одного пациента в группе, где был использован новый ПТП, было выше (Me 7,39) по сравнению с больными из группы наблюдения без его применения (Me 5,01),  $p = 0,024$ . При оценке профиля безопасности схем лечения с применением бедаквилина регистрировались, аналогично, как в первой группе, все типы НПР. Во второй группе наблюдения были отмечены следующие НПР: гастроинтестинальные (73,9 % с применением бедаквилина и 58,6 % без данного ПТП), гепатотоксические (у 60,9 % и 35,0 % соответственно,  $p = 0,012$ ), артралгии, гиперурикемия, гипокалиемия (метаболические) (у 69,6 % и 45,2 % соответственно), нейротоксические (у 60,9 % и 44,4 % соответственно), аллергические (у 43,5 % и 24,6 %,  $p = 0,042$ ), ототоксические (у 30,4 % и 22,8 %), периферические нейропатии (у 43,5 % и 2,8 %,  $p < 0,001$ ). Ни у одного пациента, принимающего бедаквилин, не регистрировались НПР со стороны глаз, а явления гипотиреоза и нефротоксичность наблюдались у единиц. При оценке времени возникновения НПР в группе больных, получавших новый ПТП, регистрируемых по появлению первых симптомов или лабораторных данных, было выявлено более раннее появление тошноты, снижение аппетита, центральных нейротоксических реакций (повышенной возбудимости) и гипокалиемии. У трети больных (34,78 %), принимающих бедаквилин, были отмечены НПР 3 степени тяжести. Из них в 26,1 % случаев были зарегистрированы тяжелые эпизоды гепатотоксических реакций. В целом в сравнительном аспекте мы не выявили различий между пациентами двух групп наблюдения по частоте встречаемости у них тяжелых НПР. Из 500 больных МЛУ ТБ первой группы у 98 (19,6 %) развивались НПР 3-4-й степени тяжести, подобные состояния во второй группе встречались в 34,78 % случаев,  $p = 0,082$ . Кардиотоксической реакции в группе пациентов с применением бедаквилина выявлено не было. Интервал QTc у обследованных пациентов в процессе химиотерапии находился в диапазоне межквартильного интервала с 419 до 400,5 мсек, с максимальным значением QTc 438 мсек.

Гепатотоксические, аллергические НПР и проявления периферических нейротоксий чаще наблюдались при одновременном сочетании в схемах лечения бедаквилина и фторхинолонов. При сравнительном анализе картина токсического медикаментозного гепатита с применением нового ПТП, а также сроки возникновения и время купирования ничем не отличались у больных, в лечении которых он не использовался.

Общий срок лечения больных МЛУ ТБ с применением Vq составил

18,6 мес. При этом медианы химиотерапии больных МЛУ ТБ двух групп наблюдения не различались и фактически были одинаковыми (550 и 558 соответственно). Прекращение бактериовыделения у больных МЛУ ТБ при использовании в схемах лечения бедаквилина по микробиологическому критерию (прекращение бактериовыделения по микроскопии и посеву мокроты) достигалось в 100 % случаев, причем у большинства (94,7 %) в первые три месяца лечения (в группе без включения бедаквилина в 63,8 % случаев по посеву,  $p = 0,013$ ). Благоприятный исход лечения (излечен) в группе больных МЛУ ТБ, где был использован бедаквилин, наблюдался в 82,61 % случаях (в первой группе 65,20 %). Максимальная эффективность лечения (92,31 %) достигалась в случаях при применении в химиотерапии МЛУ ТБ бедаквилина и фторхинолонов. В группе, где были совместно использованы бедаквилин и инъекционные ПТП, но без фторхинолонов, случаев с успешным курсом лечения было меньше (75,0 %). В целом у пациентов второй группы наблюдения не было ни одного случая неэффективного лечения, двое умерли не от туберкулеза (8,7 %) и двое прервали лечение (8,7 %).

Таким образом, включение бедаквилина в режим этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ приводит к росту частоты развития гепатотоксических, аллергических НПР и периферических нейропатий, но не к увеличению степени их тяжести. В большинстве своем они возникают при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов. Использование бедаквилина в схемах лечения подтверждает высокую эффективность химиотерапии больных МЛУ ТБ.

## **ВЫВОДЫ**

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

2. Наиболее часто осложняют химиотерапию больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя без включения бедаквилина гастроинтестинальные (58,6 %), гепатотоксические (35,0), центральные нейротоксические (44,4 %) неблагоприятные побочные реакции и гиперурикемия (39,6 %). Аллергические и ототоксические неблагоприятные побочные реакции встречаются в 24,6 % и 22,8 % случаев соответственно. К редким неблагоприятным

побочным реакциям при лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью отнесены случаи гипокалиемии (14,4 %), снижение зрения (12,5 %), гипотиреоза (14,4 %), нефротоксичности (11,2 %) и периферической нейропатии (2,8 %).

3. Химиотерапия больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина осложняется появлением неблагоприятных побочных реакций в 95,7 % случаев. При этом в сравнении с группой больных не получавших бедаквилин, увеличивается количество эпизодов неблагоприятных побочных реакций на одного пациента (7,39 и 5,01 соответственно,  $p = 0,024$ ), возрастает частота развития гепатотоксических ( $p = 0,012$ ), аллергических ( $p = 0,042$ ) неблагоприятных побочных реакций и периферических нейропатий ( $p < 0,001$ ). При совместном применении бедаквилина и фторхинолонов увеличивается частота и тяжесть гепатотоксических реакций. Доли пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими неблагоприятными побочными реакциями и продолжительность лечения не имели значимых различий в исследуемых группах. Критического удлинения интервала QT при приеме бедаквилина либо аритмий не выявлено.

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

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

группе без приема бедаквилина – в 65,2 % случаев.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

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

6. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина возрастает, если в схемах лечения совместно назначаются фторхинолоны.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Множественно лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения / О. В. Филинюк [и др., в том числе Д. Ю. Щегерцов ] // **Проблемы туберкулеза и болезней**

легких. – 2008. – № 8. – С. 23–28.

2. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / А. К. Стрелис [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Грудная и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2008. – № 2. – С. 48–53.

3. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS / А. К. Стрелис [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2009. – № 1. – С. 85–91.

4. Буйнова Л. Н. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам / Л. Н. Буйнова, И. Г. Фелькер, **Д. Ю. Щегерцов** // **Туберкулез и болезни легких**. – 2011. – № 4. – С. 73–74.

5. Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исходы лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS / **Д. Ю. Щегерцов** [и др.] // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2011. – № 1. – С. 132–136.

6. Корреляционные связи лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с основными показателями гомеостаза при развитии побочных эффектов у пациентов, пролеченных по программе DOTS-PLUS / **Д. Ю. Щегерцов** [и др.] // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2012. – № 6. – С. 221–223.

7. Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом / И. Г. Фелькер [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Бюллетень Сибирской медицины**. – 2012. – № 4. – С. 171–172.

8. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / **Д. Ю. Щегерцов** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – № 3. – С. 35–43.

9. Клинико-рентгенологическая инволюция туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ в процессе лечения по программе DOTS-PLUS / А. К. Стрелис [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Туберкулёз сегодня : материалы 7-го Российского съезда фтизиатров**. – Москва. – 2003. – С. 82.

10. Побочные эффекты при лечении больных с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью *M.tuberculosis* / А. К. Стрелис [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Туберкулёз сегодня : материалы 7-го Российского съезда фтизиатров**. – Москва, 2003. – С. 263.

11. Клинические аспекты туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью / Л. Н. Буйнова [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // **Туберкулёз сегодня : материалы 7-го российского съезда фтизиатров**. – Москва, 2003. – С. 126.

12. Клинико-лабораторная характеристика туберкулёза лёгких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ / Л. Н. Буйнова [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // Проблемы туберкулёза и современные пути их решения. – Томск, 2004. – С. 81.

13. Спектр побочных эффектов у больных с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом при применении препаратов резервного ряда / **Д. Ю. Щегерцов [и др.]** // Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении: матер. 2-й Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова. – Томск, 2007. – С. 46.

14. Эндокринные нарушения у больных с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне препаратов резервного ряда / **Д. Ю. Щегерцов [и др.]** // Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении: матер. 2-й Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова. – Томск, 2007. – С. 48.

15. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / Л. Н. Буйнова [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении: матер. 12-й Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова. – Томск, 2007. – С. 40.

16. Побочные реакции на офлоксацин у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью при лечении по программе DOTS-PLUS / **Д. Ю. Щегерцов** [и др.] // Туберкулёз в России. Год 2007 : материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М. : ООО «Идея», 2007. – С. 531.

17. Медико-социальные особенности течения множественно лекарственно-устойчивого инфильтративного туберкулеза легких / О. В. Филинюк [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 287–291.

18. Основные характеристики и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / Л. Н. Буйнова [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 23–26.

19. Корреляционные взаимодействия противотуберкулезных препаратов и побочных эффектов при лечении больных с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом легких / **Д. Ю. Щегерцов** [и др.] // Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 85–89.

20. Медико-социальные особенности пациентов, пролеченных по программе DOTS-PLUS с исходом неудача в лечении / И. Г. Фелькер [и др., в том числе **Д. Ю. Щегерцов** ] // Инновации в медицине. Социально значимые инфекции : материалы 8-й Российско-

германской научно-практической конференции. Форум имени Коха-Мечникова / под ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. – Новосибирск, 2009. – С. 222–225.

21. Medico-social features of patients treated under DOTS-PLUS programme with outcome failure / I. G. Felker [etc., including **D.U. Schegertsov**] // Abstract book 41st World Conference of Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 2010. – Vol. 14 (11). – P. 329.

22. Влияние сопутствующей патологии на купирование побочных реакций противотуберкулезных препаратов у пациентов с множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS / **Д.Ю. Щегерцов** [и др.] // Материалы межрегиональной конференции к 40-летию кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии. Омск, 2009 // Омский научный вестник. Приложение. – 2009. – № 1 (84). – С. 141–144.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|  |   |
|--|---|
| АЛТ  | – аланинаминотрансфераза                        |
| АСТ  | – аспартатаминотрансфераза                      |
| ВОЗ  | – Всемирная организация здравоохранения         |
| МЛУ  | – множественная лекарственная устойчивость      |
| НПР  | – неблагоприятные побочные реакции              |
| ПТП  | – противотуберкулезные препараты                |
| ТТГ  | – тиреотропный гормон                           |
| Bq   | – бедаквилин                                    |
| Cm   | – капреомицин                                   |
| Cs   | – циклосерин                                    |
| СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) | – критерии оценки тяжести нежелательных явлений |
| E  | – этамбутол                                     |
| Eto  | – этионамид                                     |
| Km   | – канамицин                                     |
| Lfx  | – левофлоксацин                                 |
| PAS  | – пара-аминосалициловая кислота                 |
| Z  | – пипразинамид                                  |