

На правах рукописи

ЧУМАКОВА ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА

ВЛИЯНИЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ
ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
С МЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Абдуллаев Ризван Юсиф оглы**

Официальные оппоненты: Шовкун Людмила Анатольевна

доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО

"Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой туберкулеза.

Челнокова Ольга Германовна,

доктор мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 13 » февраля 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В последнее время наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации (РФ). Ощутимый вклад в процесс стабилизации эпидемической ситуации в РФ внесла фтизиатрическая служба Ставропольского края (СК). В 2016 году по сравнению с 2008 годом в РФ заболеваемость туберкулезом снизилась с 85,1 до 53,3, а в СК - с 70,5 до 31,6 на 100 тысяч населения. Вместе с тем, отмечается рост заболеваемости туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Удельный вес туберкулеза с МЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) среди впервые выявленных больных, прошедших тест определения лекарственной чувствительности МБТ в 2016 году по сравнению с 2008 годом увеличился с 14,2% до 27,3% в РФ и с 3,6% до 23,3% в СК. [Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы РИО ЦНИИОИЗ, 2016; Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016гг., РИО ЦНИИОИЗ, 2017].

Основными факторами, снижающими эффективность лечения больных туберкулезом легких, являются МЛУ МБТ и побочные реакции (ПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) [Комиссарова О.Г. и соавт., 2011; Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г., 2017]. В 2014 году эффективность лечения впервые выявленных больных с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ в РФ составила 74,3%, тогда как среди больных с МЛУ МБТ – лишь 50,8%. Аналогичные показатели в Ставропольском крае составили соответственно – 91,9% и 65,2% [Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы РИО ЦНИИОИЗ, 2016; Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016гг., РИО ЦНИИОИЗ, 2017].

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя во многом зависит от своевременного определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ с использованием быстрых методов диагностики и назначения адекватных режимов химиотерапии (ХТ). В литературе имеется достаточный объем информации о влиянии быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя [Дауров Р.Б., 2011; Самойлова А. Г., 2016; Weyer K. et al., 2013; Metcalfe J.Z. et al., 2016].

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ также взаимосвязана с переносимостью противотуберкулезных препаратов, которые используются в лечении данной категории пациентов. Однако, данных о частоте и выраженности побочных реакций при применении различных подходов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ недостаточно. Кроме того, влияние побочных реакций ПТП на эффективность лечения этой категории

пациентов остается не изученным. Особый интерес представляет ежемесячный мониторинг в сравнительном аспекте гепатотоксических и нефротоксических реакций на ПТП при применении исходно 4 режима ХТ и при назначении изначально 1, а затем 4 режима ХТ. Также представляет большой интерес и остается малоизученным исследование закономерностей изменения уровня электролитов, мочевой кислоты и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в процессе лечения по 4 стандартному режиму ХТ.

Степень разработанности исследования. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ во многом зависит от двух важных факторов. Первым из них является своевременное определение спектра лекарственной устойчивости МБТ с использованием быстрых методов диагностики и назначение адекватных режимов химиотерапии. Вторым и не менее важным фактором, снижающим эффективность лечения этой категории пациентов, являются побочные эффекты противотуберкулезных препаратов. К настоящему времени влияние первого фактора на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя достаточно изучено. Однако исследование частоты и характера побочных эффектов противотуберкулезных препаратов при применении различных подходов к лечению и их влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ остается не изученным. В этой связи изучение частоты и выраженности нежелательных явлений при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя и их своевременная диагностика, и коррекция могут способствовать повышению эффективности комплексного лечения этой категории пациентов. Эти соображения обусловили актуальность темы и послужили основанием для постановки цели и задач исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя на основе изучения частоты и выраженности побочных реакций, вызываемых противотуберкулезными препаратами, и разработки подходов к их своевременной диагностике и коррекции при различных вариантах назначения химиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-рентгенологические и лабораторные проявления впервые выявленного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае.
2. Изучить в сравнительном аспекте частоту и выраженность гепатотоксических и нефротоксических реакций впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по 4 режиму химиотерапии и при назначении изначально 1, а затем 4 режима химиотерапии.

3. Изучить частоту и выраженность нарушений электролитного обмена при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему капреомицин.
4. Изучить частоту и выраженность повышения уровня мочевой кислоты при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему пиразинамид.
5. Изучить частоту и выраженность нарушений функции щитовидной железы при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему этионамид/протионамид и парааминисалициловую кислоту.
6. Оценить влияние гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.
7. Провести сравнительный анализ эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя исходно при лечении по 4 режиму химиотерапии и при назначении изначально 1, а затем 4 режима химиотерапии.

Научная новизна

Впервые изучены в сравнительном аспекте частота и выраженность гепатотоксических и нефротоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по 4 режиму химиотерапии и при назначении вначале 1, а затем 4 режима химиотерапии.

Впервые изучены частота и выраженность нарушений электролитного обмена при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему капреомицин, в течение 6 месяцев ежемесячно.

Впервые изучены частота и выраженность повышения уровня мочевой кислоты ежемесячно в течение 6 месяцев при лечении мужчин и женщин впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, по 4 режиму химиотерапии, включающему пиразинамид.

Впервые изучены частота и выраженность нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) ежемесячно в течение 6 месяцев при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему этионамид/протионамид (Eto/Pto) и парааминисалициловую кислоту (PAS) по показателям тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СвТ4) и трийодтиронина (СвТ3), антител к тиреоглобулину (Ат-ТГ) и антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) в сыворотке крови.

Впервые изучено влияние гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по 4 режиму химиотерапии и при назначении вначале 1, а затем через 2-3 месяца 4 режима химиотерапии в Ставропольском крае.

Теоретическая и практическая значимость

Было установлено, что гепатотоксические реакции у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, не имеющих исходных нарушений функции печени и изначально получавших лечение по 4 режиму ХТ, возникали в 2,8 раза реже по сравнению с больными, которых вначале лечили по 1 режиму, а спустя 2-3 месяца (после получения результатов посева мокроты) – по 4 режиму ХТ. Это обстоятельство способствовало проведению адекватного и непрерывного курса химиотерапии, и тем самым, значительному повышению эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Кроме того, установлено, что в процессе лечения с использованием в схеме терапии пиразинамида у больных с исходно нормальными значениями мочевой кислоты первичное повышение ее уровня легкой степени выраженности в сыворотке крови наблюдалось на протяжении всего срока исследования, чаще - через 1 и 2 месяца ХТ. Также было выявлено, что при лечении больных по 4 стандартному режиму ХТ, включающему Eto/Pto и PAS, с исходно нормальными значениями маркеров функционального статуса ЩЖ проявление гипотиреозидизма наблюдалось на протяжении первых 5 месяцев, чаще через 1 и 2 месяца ХТ. В подавляющем большинстве случаев (90,0%) проявление гипотиреозидизма было легкой степени выраженности и не требовало коррекции. Раннее выявление современными методами спектра лекарственной устойчивости МБТ, научно-обоснованный подход мониторинга побочных реакций на противотуберкулезные препараты с целью их своевременной коррекции позволяет повысить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленных в работе задач обследовали 261 больного, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 164 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, исходно получавшие лечение по 4 стандартному режиму ХТ. Вторую группу составили 97 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, которые получали лечение по 1 режиму ХТ, а спустя 2-3 месяца (после получения результатов посева мокроты) – по 4 режиму. Для оценки частоты и выраженности побочных реакций на противотуберкулезные препараты проводился комплекс специальных исследований. Оценка функции печени осуществляли по показателям активности ферментов аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамил-транспептидазы (ГГТП), содержанию общего билирубина и тимоловой пробы (ТП). Оценка функционального состояния почек проводили по показателям пробы Реберга

(величине клубочковой фильтрации, реабсорбции воды в канальцах, по содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови). Оценку состояния электролитного обмена проводили по показателям уровня калия (K), магния (Mg) и натрия (Na) в сыворотке крови. Также определяли уровень мочевой кислоты. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по уровням ТТГ, СвТ4 и СвТ3, Ат-ТГ и Ат-ТПО в сыворотке крови. Исследование проводили при поступлении больных в клинику, а затем ежемесячно в течение 6 месяцев. Выраженность побочных реакций проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ($p < 0,05$).

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые выявленный туберкулез легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае чаще выявлялся у мужчин в виде инфильтративного туберкулеза и характеризовался наличием бактериовыделения и распадом в легочной ткани размером до 2 см.
2. Гепатотоксические реакции у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, не имевших исходных нарушений функции печени и изначально получавших лечение по 4 режиму химиотерапии, возникали достоверно реже по сравнению с больными, лечение которых проводили вначале по 1, а спустя 2-3 месяца (после получения результатов посева мокроты) – по 4 режиму химиотерапии.
3. Признаки повреждения печени у больных, изначально получавших лечение по 4 режиму химиотерапии, чаще возникали в первые 2 месяца лечения, тогда как у больных, получавших лечение по 1 режиму, а затем по 4 режиму – на протяжении первых 4 месяцев химиотерапии.
4. Частота нарушения функции почек при отсутствии исходных нарушений у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, получавших исходно лечение по 4 режиму химиотерапии, достоверно не отличалась от больных, изначально получавших лечение по 1 режиму химиотерапии.
5. Гиперурикемия в процессе терапии, включавшей пиразинамид, у пациентов мужчин с исходно нормальными значениями мочевой кислоты в сыворотке крови выявлялась чаще через 1 и 2 месяца химиотерапии, а у женщин - чаще через 1,2 и 6 месяцев.
6. Проявления гипотиреозидизма при лечении больных по 4 стандартному режиму химиотерапии с исходно нормальными значениями маркеров функционального статуса ЩЖ наблюдались на протяжении первых 5 месяцев химиотерапии (чаще через 1 и 2 месяца лечения) и в подавляющем большинстве случаев не требовали медикаментозной коррекции.

7. Развитие тяжелых гепатотоксических реакций, приводящих к временным отменам химиотерапии, значительно снижает эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.
8. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае, которым изначально проводили лечение по 4 режиму химиотерапии, как по прекращению бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада была достоверно выше по сравнению с больными, исходно леченными по 1, а затем по 4 режиму химиотерапии.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 261 пациента, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании ГБУЗ СК «Краевого клинического противотуберкулезного диспансера» и кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, а также в ФГБНУ «Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза».

Основные положения диссертации представлены на конференциях и конгрессах в виде устных и стендовых докладов: научно-практическая конференция «Персоналифицированная медицина – современный вектор научного развития», посвящённая 90-летию со дня рождения академика РАМН М. И. Перельмана, Москва 09–11 декабря 2014; X съезд Российского общества фтизиатров, Воронеж, 26-28 мая 2015; XXV национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 13- 16 октября 2015; VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 28–30 марта 2016; XXVI национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 18-21 октября, 2016; V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, Санкт-Петербург, 17–19 ноября 2016; IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 27–29 марта 2017;

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки) и области исследования: пунктам 1, 2, 3.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», используются в процессе лечения больных в отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», а также в лекционном материале в процессе последипломного обучения

клинических ординаторов, интернов, на циклах повышения квалификации в Учебном центре ЦНИИТ.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР «Нежелательные явления при индивидуализированных режимах химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя» (уникальный номер 0515-2016-0017), выполняемых в отделе фтизиатрии и лаборатории биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертации на соискание ученых степеней.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 128 источников, в том числе 56 иностранных. Диссертация иллюстрирована 11 рисунками и документирована 57 таблицами, 4 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 261 впервые выявленный больной с различными клиническими формами туберкулеза легких с МЛУ возбудителя, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь в период с 2010 по 2016 годы. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, сахарный диабет, а также беременные женщины. Мужчин было 191 (73,2%), женщин - 70 (26,8%). Возраст больных колебался в пределах от 18 до 73 лет, но большинство (76,3%) составили лица молодого и среднего возраста - от 18- 49 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (основная – «4 режим ХТ») вошли 164 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, у которых при поступлении в стационар методом

GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (пиразинамид, канамицин/амикацин/капреомицин, фторхинолоны, циклосерин/теризидон, протионамид, ПАСК). Во вторую группу (группа сравнения – «1/4 режим ХТ») включили 97 впервые выявленных больных туберкулезом легких, у которых МЛУ МБТ диагностировалась методом посева мокроты на плотные питательные среды. До получения данных лекарственной устойчивости МБТ этим больным назначали лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии ((изониазид, рифампицин, пиразинамид, этабутол/стрептомицин)). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2-3 месяца лечения) проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4 режим ХТ. При поступлении в стационар, а также в процессе лечения всех пациентов обследовали с применением общеклинических методов обследования, лучевых методов диагностики (в том числе рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, линейная томография, при необходимости - компьютерная томография), микробиологических методов исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы - *GeneXpertMTB/RIF*), клинического анализа крови и мочи, биохимических методов исследования, ЭКГ. Для выявления побочных реакций на применение противотуберкулезных препаратов проводили исследование функционального состояния печени, почек и щитовидной железы (ЩЖ), а также электролитного обмена и уровня мочевой кислоты. Оценку функции печени осуществляли по показателям активности ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), содержанию общего билирубина и тимоловой пробы. Оценку функционального состояния почек проводили по показателям пробы Реберга (величине клубочковой фильтрации, реабсорбции воды в канальцах) и по содержанию креатинина и мочевины в крови, а также белка в моче. Оценку состояния электролитного обмена проводили по показателям уровня калия, магния и натрия в сыворотке крови. Для выявления гиперурикемии проводили определение уровня мочевой кислоты. Все эти исследования проводили до начала лечения и далее ежемесячно с помощью биохимического анализатора со стандартными наборами реактивов. Функциональное состояние ЩЖ оценивали по уровням ТТГ, СвТ4 и СвТ3, Ат-ТГ и Ат-ТПО в сыворотке крови. Исследования проводили до начала лечения и далее ежемесячно с помощью иммуноферментного анализа. Мониторинг и оценка тяжести побочных реакций проводились по принятой в международной практике пятибалльной шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 - Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений, версия 4).

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их

нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей проводили путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$. Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты сравнительного анализа показали, что среди пациентов обеих групп преобладали мужчины и достоверные различия между группами по полу отсутствовали (в основной группе мужчин было 72,6%, а в группе сравнения - 74,2%, $p > 0,05$; женщин – соответственно 27,4% и 25,8%, $p > 0,05$). Было установлено, что возраст большинства больных в обеих группах исследования колебался от 18 до 49 лет (соответственно 76,8% и 75,2%). Сравнительный анализ показал, что впервые выявленный туберкулез легких с МЛУ возбудителя в разных возрастных группах, как в основной, так и в сравниваемой группе наблюдался с одинаковой частотой. Анализ частоты встречаемости различных форм туберкулеза легких среди больных впервые выявленным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя показал, что в обеих группах более половины составили больные с инфильтративным туберкулезом (соответственно 57,9% и 58,8%, $p > 0,05$). Вторым по частоте среди форм туберкулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (соответственно 34,8% и 37,1%, $p > 0,05$). Остальные формы туберкулеза легких наблюдались значительно реже. Достоверные различия между сравниваемыми группами по формам туберкулеза легких отсутствовали. В обеих группах у чуть более половины больных наблюдались двусторонние процессы. При этом протяженность процесса в легком у большинства больных обеих групп составила более 1 доли (соответственно 64,6% и 57,7%). Вместе с тем, различия по локализации и распространенности процесса в легком между сравниваемыми группами носили не достоверный характер. Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих сравниваемых групп (соответственно в основной группе - 75,6% и в сравниваемой – 79,4%, $p > 0,05$). При этом у 2/3 пациентов обеих групп размеры полостей распада составили менее 2 см (соответственно 64,5% и 63,6%, $p > 0,05$). Достоверные различия между сравниваемыми группами по наличию полостей распада и размерам каверн не были выявлены. Бактериовыделение было выявлено у подавляющего большинства (93,9%) пациентов в основной группе (у 10 - 6,1% пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК) и у всех (100%) пациентов в группе сравнения. Анализ массивности бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты показал, что скудное, умеренное и обильное бактериовыделение в сравниваемых группах наблюдалось с одинаковой частотой. Обращает на себя внимание тот факт, что у более 14% пациентов в обеих группах выявлялось обильное бактериовыделение. У большинства больных обеих групп наблюдалась слабо

выраженная туберкулезная интоксикация (соответственно в основной группе 63,4% и в сравниваемой группе 73,1%, $p > 0,05$). Резко выраженная туберкулезная интоксикация в обеих группах встречалась в небольшом числе случаев. Достоверные различия между сравниваемыми группами по выраженности туберкулезной интоксикации отсутствовали.

Исследования гепатотоксических и нефротоксических побочных эффектов ПТП проводили у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, леченных исходно по 4 стандартному режиму ХТ (164 больных) и пациентов, изначально леченных по 1 стандартному режиму, а затем по 4 стандартному режиму ХТ (97 пациентов).

Частоту и выраженность гепатотоксических реакций в каждой группе мы проанализировали отдельно: у больных с наличием исходных нарушений и у пациентов без исходных нарушений функции печени.

Результаты исследования показали, что нарушение функции печени до начала лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя чаще наблюдались в виде повышения активности АЛТ и АСТ в группах больных как изначально получавших 4 режим ХТ, так и у больных, леченных исходно 1, а затем 4 режимом (табл.1).

Таблица 1 - Частота исходных нарушений функционального состояния печени у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя

Группы обследованных больных	Показатели					
	АЛТ	АСТ	ЩФ	ГГТП	Билирубин	ТП
4 абс режим ХТ %	25 15,2	30 18,3	18 10,9	19 11,6	5 3,0	19 11,6
1 /4 абс режим ХТ %	11 11,3	15 15,4	8 8,2	9 9,3	5 5,1	14 14,4

Средние значения активности АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП, а также общего билирубина у больных с исходными нарушениями функции печени были достоверно выше по сравнению с нормой. При этом у подавляющего большинства больных в обеих группах повреждение печени было легкой степени выраженности (I степень по шкале СТСАЕ). В процессе лечения повышение маркеров повреждения печени в основной группе у больных с исходными нарушениями выявлялись чаще через 1-2 месяца ХТ, а в сравниваемой группе – на протяжении первых 4 месяцев ХТ, достигая максимума через 4 месяца ХТ.

Самостоятельный интерес представляло изучение частоты изменений показателей функции печени у больных без исходной ее патологии. Результаты мониторинга частоты впервые возникших изменений в показателях функции печени в динамике 6 месячной ХТ показали, что в

обеих группах, в процессе лечения выявлялись гепатотоксические реакции, документированные повышением активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, а также показателя тимоловой пробы. Среди исследованных показателей патологические изменения чаще всего наблюдались со стороны активности АЛТ, АСТ и ГГТП. У 10 (6,1%) пациентов в основной группе и у 15 (15,4%) в группе сравнения нарушение функции печени выявлялось только в виде повышения активности ГГТП. Рост показателей активности ЩФ и значения тимоловой пробы наблюдались реже. Повышение содержания общего билирубина выявлялось существенно реже по сравнению со всеми изученными показателями. Раздельный анализ показал, что в группе больных, изначально получавших 4 режим ХТ гепатотоксические реакции чаще всего, наблюдались первые 2 месяца ХТ, далее число таких больных снижалось, а на 5 и 6 месяцах ХТ такие больные не выявлялись. В группе больных, получавших сначала 1 режим ХТ, а спустя 2-3 месяца - 4 режим ХТ, эти изменения выявлялись с высокой частотой на протяжении первых 4 месяцев ХТ. Лишь к концу 5 месяца ХТ количество таких больных начинало снижаться. На всех сроках наблюдения число пациентов с повышенными значениями показателей функции печени было больше в группе сравнения.

Анализ изменения количественных показателей функции печени показал, что у больных, как основной, так и сравниваемой группы средние значения показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и ТП) на всех сроках наблюдения превышали нормальные значения. Вместе с тем, на всех сроках наблюдения средние значения этих показателей в группе сравнения были достоверно выше по сравнению с основной группой. Кроме того, амплитуда увеличения изученных показателей была существенно значительнее у пациентов, леченых сначала первым, далее 4-ым режимом ХТ. В основной группе наиболее высокие значения показателей функции печени наблюдали через 1 месяц ХТ, но в дальнейшем диапазон патологических отклонений в показателях функции печени сузился. В группе сравнения максимальные значения показателей функции печени мы наблюдали через 2 и 3 месяца ХТ, а в дальнейшем (через 4,5 и 6 месяца ХТ) у больных этой группы с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями патологические изменения были менее выражены (амплитуда патологических изменений существенно снизилась). Изучение безопасности гепатотоксических реакций показало, что в обеих группах в большинстве случаев повышение показателей функции печени (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) оценивалось как легкая степень (I степень по шкале СТСАЕ). Тем не менее, тяжелые гепатотоксические реакции (III степень по шкале СТСАЕ) в основной группе наблюдались только через 1 месяц ХТ, а в группе сравнения в течение первых 3 месяцев ХТ.

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 41 (15,7%) из 261 больных: у 14 (8,5%) больных, леченных исходно по 4 стандартному режиму ХТ и у 27 (27,8%) пациентов, изначально лечившихся по 1 режиму, а затем по 4 режиму ХТ ($\chi^2=4,11$; $p=0,042$). Они проявлялись болями и тяжестью в правом подреберье, тошнотой, рвотой и расстройствами стула, в

некоторых случаях - иктеричностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек. В целом, в группе больных, изначально получавших 4 режим ХТ, впервые гепатотоксические реакции возникли у 42 (31,3%) из 134 пациентов, а в группе больных получавших сначала 1, а спустя 2-3 месяца - 4 режим ХТ, нарушение функции печени выявлялось у 72 (87,8%) из 82 пациентов ($\chi^2= 12,8$; $p=0,001$). Больным с впервые возникшими гепатотоксическими реакциями была назначена гепатопротекторная, спазмолитическая, желчегонная и дезинтоксикационная терапия, которая позволила в подавляющем большинстве случаев в обеих группах устранить клинические и лабораторные проявления повреждений печени или значительно их уменьшить и продолжить ХТ без отмены ПТП. В группе больных, исходно получавших лечение по 4 режиму ХТ из-за развития гепатотоксических реакций, возникала необходимость временно отменить ХТ в 17,6% случаев, а в группе пациентов изначально получавших лечение по 1, а затем по 4 режиму ХТ – в 42,3% случаев ($p<0,01$).

Исследование функции почек проводили отдельно в виду того, что величина клубочковой фильтрации и значения креатинина в сыворотке крови у здоровых мужчин и женщин существенно различаются. До начала лечения противотуберкулезными препаратами признаки нарушения функции почек наблюдались у 57 (34,7%) больного основной (мужчин 34, женщин – 23) и у 32 (32,9%) пациентов в группе сравнения (20 мужчин и 12 женщин). У всех вышеуказанных пациентов наблюдались патологические изменения в виде снижения значения клубочковой фильтрации. Реабсорбция воды в канальцах почек исходно была снижена у 15 (9,1%) пациентов основной группы и у 8 (8,2%) больных группы сравнения. Повышение содержания креатинина в сыворотке крови до начала комплексного лечения в основной группе выявлялись у 6 (3,65%) больных. Из них у 4 мужчин и у 2 женщин. Повышение уровня мочевины до начала лечения имело место у 2 больных в основной группе. Белок в моче исходно определялся у 35 (21,3%) больных основной и у 15 (15,5%) – сравняемой группы. Анализ частоты изменений показателей функционального состояния почек у больных без исходной патологии в процессе ХТ показал, что в обеих группах снижение клубочковой фильтрации наблюдалось, начиная со второго месяца ХТ. Среди мужчин основной группы в разные периоды лечения частота снижения клубочковой фильтрации колебалась от 5,0% до 19,3%, а в группе сравнения – от 6,9% до 16,7%. Наиболее часто снижение значения этого показателя наблюдали через 2 и 3 месяца ХТ в обеих группах. Среди женщин снижение уровня клубочковой фильтрации в обеих группах наблюдались через 2,3,4 и 5 месяцев лечения. Снижение уровня реабсорбции воды в канальцах нефрона в обеих группах больных наблюдалось только через 2 и 3 месяца лечения приблизительно с одинаковой частотой. Новые случаи повышения уровня креатинина как у мужчин, так и у женщин в обеих группах наблюдались в течение первых 5 месяцев ХТ. Среди мужчин чаще такие случаи выявлялись через 1 и 2 месяца, а среди женщин – через 3 и 4 месяца ХТ. Повышение уровня мочевины в сыворотке крови в обеих группах больных наблюдались в

единичных случаях через 3 и 4 месяца ХТ. Протеинурия наблюдалась в обеих группах больных примерно с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения, чаще в первые 3 месяца ХТ. Достоверные различия между сравниваемыми группами по частоте снижения уровня клубочковой фильтрации, реабсорбции воды, повышения уровня креатинина и протеинурии на разных сроках наблюдения отсутствовали.

В целом, у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя нарушение функции почек при отсутствии исходной патологии при применении исходно 4 режима ХТ возникло у 49 (45,8%) из 107 пациентов, при применении изначально 1, а затем 4 режима ХТ – у 29 (44,8%) из 65 больных. При оценке безопасности нарушений функции почек (по шкале СТСАЕ) было установлено, что имевших место до начала лечения, а также возникших в процессе химиотерапии нарушения функции почек имели легкую степень выраженности. Эпизодов развития острой почечной недостаточности у обследованных больных не было.

При применении 4 режима ХТ у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя возможно возникновение побочных реакций, которые могут привести к перерывам в лечении, и тем самым, способствовать снижению эффективности ХТ. Капреомицин, кроме нефротоксического эффекта и аллергических реакций, может способствовать нарушению электролитного обмена по типу вторичного альдостеронизма с одновременной потерей организмом магния. Результаты проведенных исследований показали, что в целом нарушение обмена электролитов (гипокалиемия и гипомагниемия) в процессе лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя 4 режимом ХТ в течение 6 месяцев возникло у 53,7% пациентов, получавших капреомицин. Снижение уровня К наблюдалось через 1 и 2 месяца после начала лечения у 2,8% и 2,8 % больных соответственно. Снижение уровня Mg в сыворотке крови происходило чаще, и уже через 1 месяц после начала лечения выявлялось у 19,4% больных. По ходу лечения число пациентов со сниженным уровнем Mg уменьшалось и к 6-му месяцу лечения составило 4,6%. При этом гипокалиемия и гипомагниемия на всех сроках наблюдения были слабо выраженными по шкале СТСАЕ.

При лечении впервые выявленного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя больные длительное время в составе режима ХТ получали пипразинамид, который способен нарушать выведение мочевой кислоты почками и повышать ее уровень в сыворотке крови. Учитывая, что при высоких концентрациях в крови МК может откладываться в различных тканях и вызывать нежелательные эффекты, изучение частоты и выраженности гиперурикемии в процессе лечения этой категории пациентов представлял большой интерес. В виду того, что нормальные значения мочевой кислоты у здоровых мужчин и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при исследовании больных, проводили отдельно для мужчин и женщин. Ежемесячный мониторинг уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у 134 впервые выявленных больных

туберкулезом легких с МЛУ возбудителя до начала и в процессе лечения показал, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови исходно был повышен у 1/3 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Этот факт представляет большой интерес, поскольку применение пиразинамида у этой категории пациентов может привести к дальнейшему росту уровня мочевой кислоты. И действительно, результаты исследования показали, что именно у этой категории пациентов при приеме пиразинамида уровень МК достигал максимального значения. При лечении пиразинамидом больных с исходно нормальными значениями мочевой кислоты первичное повышение ее уровня наблюдалось на протяжении всего срока наблюдения (рис.1). При этом у мужчин увеличение содержания мочевой кислоты чаще наблюдалось в первые 2 месяца ХТ. У женщин повышение уровня МК чаще наблюдали через 1, 2 и 6 месяцев ХТ. Средние значения МК у пациентов с исходно нормальными значениями на всех сроках наблюдения достоверно превышали нормальные значения, как у мужчин, так и у женщин. Наиболее высокие значения МК у мужчин наблюдались в первые 2 месяца ХТ. У женщин максимальные значения МК наблюдались в первые 3 месяца и на 6 месяце ХТ. У 21 (37,5%) из 56 мужчин и у 3(8,6%) из 35 женщин до и на протяжении всего периода лечения уровень МК находился в пределах вариантов нормы. Повышение уровня МК чаще не вызывало значимых клинических изменений и не требовало коррекции.

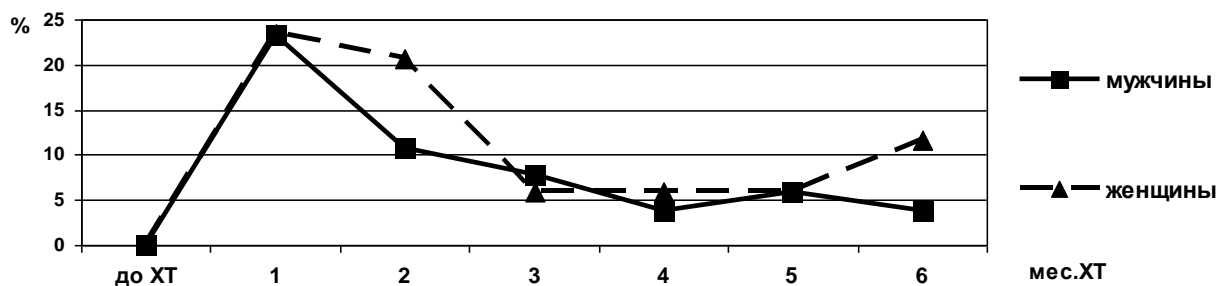


Рис.1 - Частота повышения уровня мочевой кислоты у больных с исходно нормальными значениями в процессе ХТ

Результаты исследования функционального статуса щитовидной железы показали, что нарушение функции щитовидной железы исходно было установлено у 23,3% пациентов. Применение Eto/Pto и PAS у этих пациентов приводило к дальнейшему усугублению ситуации, о чем свидетельствовал значительный рост уровня ТТГ. Анализ частоты изменения показателей функциональной активности ЩЖ у больных с исходно нормальными ее значениями в процессе лечения показал, что патологические сдвиги наблюдались в уровнях ТТГ, СвТ4 и Ат-ТПО. Новые (первичные) случаи изменения уровня этих маркеров наблюдались на протяжении первых 5 месяцев лечения, чаще - в первые 2 месяца ХТ. Анализ средних значений маркеров функциональной активности ЩЖ показал, что уровень ТТГ, начиная с 1 месяца ХТ и на протяжении 5 месяцев ХТ, превышал исходное

(до начала лечения) значение (табл.2). Через 3,4 и 5 месяцев ХТ уровень ТТГ у больных достоверно превышал нормальные значения.

Амплитуда индивидуальных колебаний ТТГ у больных с повышенными его значениями варьировал от 4,3 до 37,1 мМЕ/л. Наиболее высокие значения ТТГ наблюдались через 4 и 5 месяцев ХТ и превышали верхнюю границу нормы соответственно в 8,8 и 6 раз. Средние значения СвТ4 через 1,2,3 месяца ХТ превышали исходные (до начала лечения) значения.

Таблица 2 - Динамика показателей функции щитовидной железы у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в процессе лечения при исходно нормальных ее значениях ($M \pm m$)

№ п/п	Сроки исследования	Показатели и ед. измерения				
		ТТГ, мМЕ/л	СвТ4, пмоль/л	СвТ3, пмоль/л	АтТГ, МЕ/мл	Ат-ТПО, МЕ/мл
1	Норма	0,4-4,2	10-35	2,5-5,8	0-100	0-30
2	До лечения	2,39±0,1	13,2±0,4	4,0±0,04	10,6±2,7	8,0±1,0
	Амплитуда	0,4-4,2	10-18,9	3,6-4,3	4,0-84,5	1,0-20,9
3	Через 1 месяц лечения	3,15±0,4	11,6±0,4 $p_{2-3} < 0,01$	3,9±0,1	10,1±1,2	18,6±2,6 $p_{2-3} < 0,01$
	Амплитуда	0,7-9,4	5,9-18,9	3,1-4,8	2,0-23,9	4,0-52,1
4	Через 2 месяца лечения	3,23±0,4 $p_{2-4} < 0,05$	11,9±0,5 $p_{2-4} < 0,05$	4,1±0,1	11,7±1,5	14,3±1,7 $p_{2-4} < 0,01$
	Амплитуда	0,5-9,9	5,8-14,7	3,3-5,0	2,2-29,6	4,0-46,8
5	Через 3 месяца лечения	4,35±0,9* $p_{2-5} < 0,05$	11,8±0,4 $p_{2-5} < 0,05$	4,0±0,2	12,9±1,7	17,0±2,7 $p_{2-5} < 0,01$
	Амплитуда	0,3-14,2	6,0-15,3	3,4-4,4	1,4-34,8	4,0-30,6
6	Через 4 месяца лечения	5,25±1,0* $p_{2-6} < 0,01$	12,4±0,4	4,2±0,1	13,2±2,9	34,9±7,1* $p_{2,3,4,5-6} < 0,01-0,05$
	Амплитуда	0,5-37,1	10,9-15,4	3,6-4,8	1,0-49,3	1,9-258
7	Через 5 месяцев лечения	4,92±1,0* $p_{2-7} < 0,01$	12,3±0,3	4,0±0,1	14,5±2,7	31,2±6,3* $p_{2,4,5-7} < 0,05-0,01$
	Амплитуда	0,6-25,2	11,2-14,7	3,5-4,9	4,0-50,2	3,0-225
8	Через 6 месяцев лечения	2,71±0,9 $p_{6,7-8} < 0,05$	12,9±0,2	4,1±0,1	11,2±1,4	16,8±5,8 $p_{2,4-8} < 0,01-0,02$
	Амплитуда	1,2-4,2	10,1-15,5	3,3-4,6	2,0-25,6	2,0-28,2

* - различия с нормой достоверны

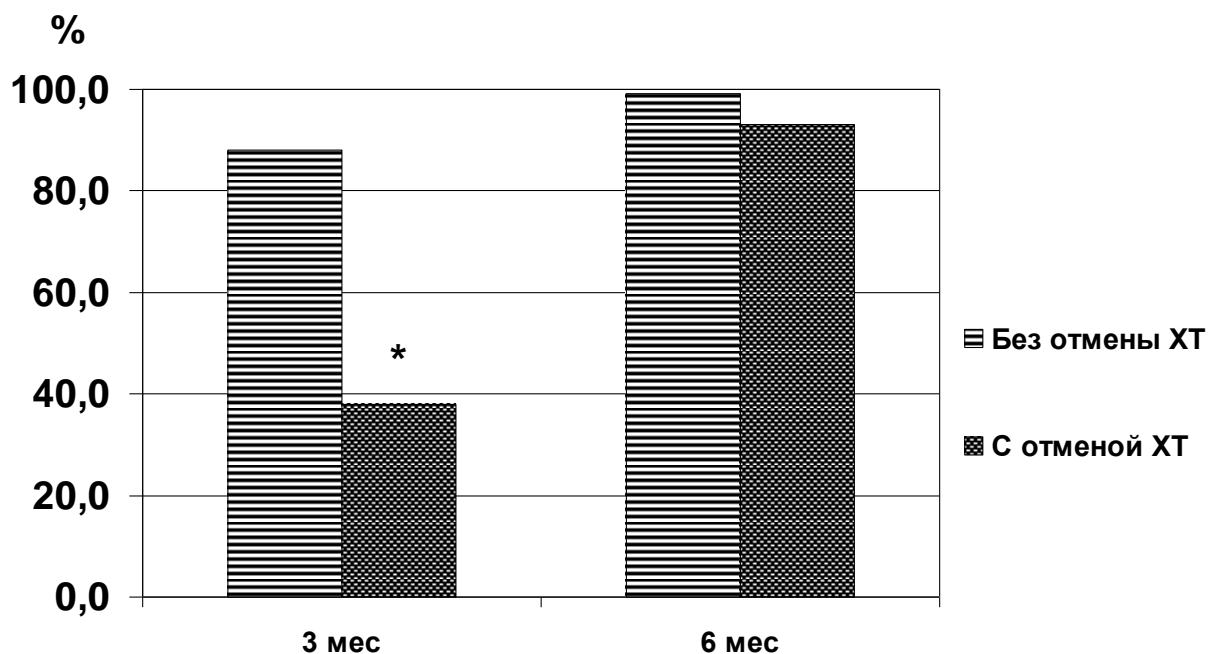
Амплитуда индивидуальных колебаний СвТ4 у больных со сниженными его значениями в течение первых 3 месяцев ХТ варьировала от 5,8 до 9,9 пмоль/л. Начиная с 4-го месяца значения СвТ4 находились в пределах вариантов нормы. Повышение уровня Ат-ТПО наблюдалось через 1,2,4 и 5 месяцев лечения. В эти периоды средние значения Ат-ТПО достоверно превышали исходный (до начала лечения) уровень. Наиболее высокие индивидуальные значения Ат-ТПО наблюдались через 4 и 5 месяцев и превышали верхнюю границу нормы соответственно 8,6 и 7,5 раз. Анализ безопасности нарушений функции ЩЖ (по шкале СТСАЕ) показал, что в подавляющем большинстве случаев (90,0%) гипотирозидизм был слабо выраженным (I степень) и у оставшихся 10,0% - умеренно выраженным (II – степень). В целом, повышение уровня ТТГ у пациентов с исходно нормальным его значением в разные периоды ХТ наблюдалось в 61,5% случаев (у 16 из 26 больных). Снижение уровня СвТ4 в процессе лечения наблюдалось у 4 (14,8%) из 27 пациентов. Повышение уровня Ат-ТПО в разные периоды ХТ наблюдалось у 7 (25%) из 28 пациентов. У 10 (33,3%) из 30 больных уровни всех маркеров функционального состояния ЩЖ во все периоды наблюдения находились в пределах вариантов нормы. Лишь в 11,5% случаев, когда уровень ТТГ превышал 10 мМЕ/л, проводили медикаментозную коррекцию по назначению эндокринолога. При этом отмены противотуберкулезных препаратов не проводилось.

С целью выявления влияния гепатотоксических реакций на эффективность комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя нами было проведено сравнение эффективности лечения пациентов, у которых в результате развития тяжелых побочных реакций возникла необходимость временной отмены ХТ, и больных, у которых не потребовалось отмены ХТ. Тяжелые нефротоксические побочные реакции, нарушение обмена электролитов, гиперурикемия и гипотиреоз, требующие отмены ХТ не наблюдались. Вместе с тем, возникающие гепатотоксические реакции в ряде случаев имели тяжелую степень выраженности, что потребовало временной отмены ХТ. В связи с этим, сравнительный анализ эффективности лечения был нами проведен только у этой категории пациентов.

В группе больных, исходно получавших 4 режим, временная отмена ХТ из-за возникших гепатотоксических реакций (у больных со средней степенью выраженности с клиническими проявлениями, а также при тяжелой степени выраженности) была произведена у 29 (18,8%) из 154 пациентов с бактериовыделением. В группе сравнения таких было 41(42,3%) из 97 больных. Срок отмены ПТП колебался от 14 до 21 дня, в среднем составил 17 дней.

Для оценки влияния гепатотоксических реакций, приводящих к отмене ХТ, на эффективность лечения обследованные больные в основной группе и в группе сравнения были разделены на 2 подгруппы: пациенты, у которых развитие гепатотоксических реакций потребовало временной отмены ХТ и у которых ХТ не прерывалась. По клинико-рентгенологическим и

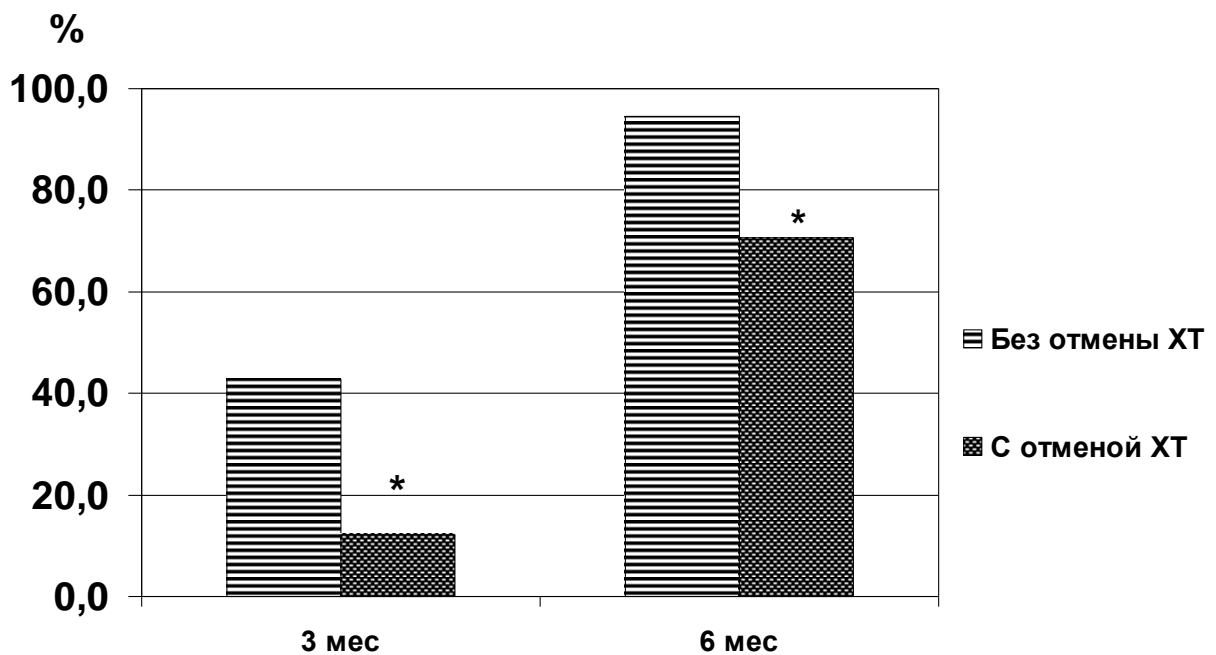
лабораторным характеристикам подгруппы больных, у которых развитие гепатотоксических реакций потребовало временной отмены ХТ и у которых ХТ не прерывалась (как в основной, так и в группе сравнения) были сопоставимы, что позволило нам сравнивать эффективность лечения у этих пациентов. Эффективность лечения изучали по частоте и срокам прекращения бактериовыделения, а также по частоте и срокам закрытия полостей распада в легких. Частота и сроки прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты у больных сравниваемых групп показал, что в основной группе прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты через 3 месяца лечения в подгруппе пациентов, у которых развитие гепатотоксических реакций потребовало временной отмены ХТ, наблюдалось в 41,3%, а среди больных у которых ХТ не прерывалась - в 91,2% случаев ($p < 0,01$). Похожие результаты были получены при анализе данных о негитивации мокроты по посеву - соответственно 37,9% и 88,0%; $p < 0,01$ (рис.2). Через 6 месяцев лечения эти различия в основной группе нивелировались в обеих подгруппах и прекращение бактериовыделения как по микроскопии, так и по посеву мокроты наблюдалось у подавляющего большинства пациентов. Вероятно, это было связано с тем, что в этой подгруппе отмена ХТ производилась только в первые 3 месяца ХТ, когда наблюдались тяжелые гепатотоксические реакции.



* - различия между группами достоверны

Рис.2 - Влияние гепатотоксических побочных реакций на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ по 4 режиму ХТ по посеву мокроты

В группе сравнения прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты через 3 месяца лечения в подгруппе пациентов, у которых развитие гепатотоксических реакций потребовало временной отмены ХТ, удалось добиться в 17,1%, а среди больных, у которых ХТ не прерывалась - в 48,2%; ($p < 0,01$) случаев (рис.3). Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения в этих подгруппах составило соответственно 70,7% и 94,6% ($p < 0,01$). Сохранение разницы в эффективности лечения через 6 месяцев ХТ в сравниваемых подгруппах возможно связано с тем, что в этой группе тяжелые гепатотоксические реакции, из-за которых проводилась отмена специфической терапии, наблюдались, в том числе, после 3-х месяцев ХТ.



* - различия между группами достоверны

Рис.3 - Влияние гепатотоксических побочных реакций на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ по 1/4 режиму ХТ по посеву мокроты

Достоверных различий по частоте закрытия полостей распада через 6 месяцев лечения в сравниваемых подгруппах пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения не наблюдалось.

Результаты анализа эффективности комплексного лечения больных, леченных изначально по 4-му режиму (основная) и больных, исходно леченных по 1-ому, а затем по 4-му режиму химиотерапии (группа сравнения) показал, что прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты уже через 1 месяц от начала химиотерапии среди больных изначально лечившихся по 4-му режиму ХТ было достигнуто у 58,4% больных, тогда как среди больных исходно леченных по 1-му, а затем по 4-

му режиму этот показатель составил лишь 10,0% ($p < 0,01$). Похожие результаты были получены при анализе данных о прекращении бактериовыделения по посеву мокроты (соответственно 56,5% и 8,2%; $p < 0,01$). Через 3 месяца лечения в основной группе больных, негативации мокроты по методу микроскопии удалось добиться в 81,7%, а среди больных группы сравнения - лишь в 35,0% случаев ($p < 0,01$). Схожие данные были получены при анализе частоты прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты сравниваемых групп пациентов (соответственно 78,5% и 30,9%; $p < 0,01$). Через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения по микроскопии мокроты было достигнуто у 99,3% больных основной группы, и у 85,5% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Близкие данные были получены при анализе данных по прекращению бактериовыделения методом посева в сравниваемых группах пациентов (соответственно 98,5% и 84,5%; $p < 0,05$). Результаты оценки эффективности лечения больных сравниваемых групп по частоте и срокам закрытия полостей распада показали, что частота закрытия полостей распада через 6 месяцев лечения в основной группе больных была достоверно выше, чем в группе сравнения (соответственно - 70,2% и 52,6%; $p < 0,02$).

ВЫВОДЫ

1. Впервые выявленный туберкулез легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае чаще выявляется у мужчин (73,2%) в виде инфильтративного туберкулеза (58,1%), характеризуется наличием бактериовыделения (96,2%) и распадом в легочной ткани (77%) размером до 2 см.
2. Гепатотоксические реакции у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без исходных нарушений функции печени при исходном назначении 4 режима химиотерапии возникали в 31,3% случаев, при применении изначально 1 режима с последующей коррекцией на 4 режим - в 87,8% случаев ($\chi^2 = 12,8$; $p = 0,001$).
3. В процессе лечения признаки повреждения печени у больных, изначально получавших 4 режим химиотерапии, чаще возникали в первые 2 месяца лечения, тогда как у больных лечившихся исходно по 1 режиму с последующей коррекцией на 4 режим - на протяжении первых 4 месяцев.
4. В подавляющем большинстве случаев гепатотоксические реакции, оцениваемые по активности ферментов АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и γ -глутамил-транспептидазы, были легкой степени выраженности как у больных, изначально получавших лечение по 4 режиму химиотерапии, так и у больных при исходном назначении 1 режима с последующей коррекцией на 4 режим.
5. Нарушение функции почек при отсутствии исходной патологии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, получавших лечение исходно по 4 режиму химиотерапии,

- наблюдалось в 45,8%, при применении изначально 1 режима с последующей коррекцией – в 44,6% случаев ($p > 0,05$).
6. Нарушение обмена электролитов в процессе лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму ХТ, включавшему капреомицин в течение 6 месяцев, возникло в 53,7% случаев и носило слабо выраженный характер. Гипомагниемия наблюдалась в 8,5 раз чаще по сравнению с гипокалиемией.
 7. Гиперурикемия в процессе терапии, включавшей пиразинамид, у пациентов мужчин с исходно нормальными значениями мочевины в сыворотке крови выявлялась чаще через 1 и 2 месяца химиотерапии, а у женщин - чаще через 1,2 и 6 месяцев.
 8. При лечении больных по 4 стандартному режиму химиотерапии, включающему этионамид/протионамид и ПАСК, с исходно нормальными значениями маркеров функционального статуса щитовидной железы, проявление гипотиреоза наблюдалось на протяжении первых 5 месяцев химиотерапии, чаще через 1 и 2 месяца. В подавляющем большинстве случаев (88,5%) проявления гипотиреоза были слабовыраженными.
 9. В группе пациентов, исходно леченных по 4 режиму ХТ, эффективность лечения через 3 месяца по прекращению бактериовыделения методом посева мокроты при временной отмене ХТ составила 37,9%, а в подгруппе без отмены ХТ – 88,0% ($p < 0,01$), через 6 месяцев ХТ – соответственно – 93,1 и 99,2%. В группе пациентов исходно леченных по 1, а затем по 4 режиму ХТ эффективность лечения через 3 месяца по прекращению бактериовыделения методом посева мокроты при временной отмене ХТ составила 12,1%, а в подгруппе без отмены ХТ – 42,8% ($p < 0,01$), через 6 месяцев ХТ – соответственно – 70,7 и 94,6%, ($p < 0,01$).
 10. Эффективность комплексного лечения впервые выявленного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае по прекращению бактериовыделения методом посева мокроты через 3 месяца лечения в группе больных, изначально лечившихся по 4 режиму химиотерапии, составила 78,5%, а у больных, исходно леченных по 1, а затем по 4 режиму - 30,9% ($p < 0,01$), через 6 месяцев лечения - соответственно 98,5% и 84,5% ($p < 0,05$). Частота закрытия полостей распада через 6 месяцев лечения в группе больных, изначально лечившихся по 4 режиму химиотерапии, составила 70,2%, в группе сравнения - 51,9% ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя рекомендуется проводить мониторинг индикаторов нарушений функции печени по показателям активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и γ -глутамил-

- транспептидазы до начала лечения и далее ежемесячно на срок применения 4 режима химиотерапии.
2. Рекомендуются проводить исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя до начала лечения и далее ежемесячно на весь срок применения пиразинамида.
 3. При лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму ХТ, включающему этионамид/протионамид и/или ПАСК, рекомендуется исследование уровня тиреотропного гормона до начала лечения и далее ежемесячно в течение 5 месяцев с целью выявления случаев, требующих медикаментозной коррекции.
 4. С целью соблюдения непрерывного лечения рекомендуется проводить своевременную коррекцию побочных реакций на основе их мониторинга.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Чумакова, Е.С. Лечение больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в Ставропольском крае /Е.С.Чумакова, В.С.Одинец, О.Г.Комиссарова //Фтизиатрия и пульмонология – 2015- №2. – С.50-51.
2. Чумакова, Е.С. Особенности течения и эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Ставропольском крае /Е.С.Чумакова, В.С.Одинец, О.Г.Комиссарова //Туберкулез и болезни легких. – 2015.- №5. – С.192-193
3. Эффективность лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в Ставропольском крае /Р.Ю.Абдуллаев, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец, О.Г.Комиссарова //XXV национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2015. - С.24.
4. Чумакова, Е.С. Значение раннего определения лекарственной устойчивости при лечении больных с впервые выявленным МЛУ туберкулезом в Ставропольском крае /Е.С.Чумакова, В.С.Одинец, О.Г.Комиссарова //Научно-практическая конференция Республики Дагестан посвященной 90-летию противотуберкулезной службы РД и 40-летию кафедры фтизиатрии ДГМА: Материалы. - Махачкала, 2015. - С.109-111
5. Мониторинг частоты гепатотоксических реакций в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких с исходными нарушениями функции печени /Р.Ю.Абдуллаев, Е.С.Чумакова, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //Инфекционные болезни – 2016. - Том 14, Приложение №1.-С.2
6. Частота исходных нарушений функций печени среди больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в Ставропольском крае

- /Е.С.Чумакова, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //Инфекционные болезни – 2016.- Том 14, Приложение №1.- С.307
7. Побочные реакции противотуберкулезных препаратов на печень при лечении больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких / Р.Ю.Абдуллаев, Е.С.Чумакова, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //Фтизиатрия и пульмонология – 2016- №1. – С.34-35.
 8. Чумакова, Е.С. Клинические проявления и эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с Ставропольского края / Е.С.Чумакова, В.С.Одинец, О.Г.Комиссарова //Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения: тезисы всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – М.,2016. – С.61-62
 9. Гепатотоксические реакции в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких с исходными нарушениями функции печени /Е.С.Чумакова, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //IX конгресс евро-азиатского респираторного общества и VII конгресс пульмонологов центральной Азии: Материалы – 2016, Ташкент – С.70
 - 10.Мониторинг уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в процессе лечения / Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //Клиническая лабораторная диагностика, 2016 – том 61, №.9- С. 559-560
 - 11.Гепатотоксические реакции в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких /Е.С.Чумакова, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //XXVI национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. трудов конгресса – М., 2016. - С.153
 - 12.Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в процессе лечения /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (17–19 ноября 2016 г., Санкт-Петербург) [Электронный ресурс]: тезисы докладов / под ред. П. К. Яблонского. — СПб., 2016. – С.17-18
 - 13.Гепатотоксические реакции в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких /Е.С.Чумакова, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров [Электронный ресурс]: тезисы докладов /под ред. П. К. Яблонского. — СПб., 2016. – С.269-270
 - 14.Маркеры функциональной активности щитовидной железы у больных туберкулезом легких с впервые выявленной множественной лекарственной устойчивостью / Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //Лаборатория – 2017. - №2. – С.1

15. Частота изменений показателей функциональной активности щитовидной железы у больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких / Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //Инфекционные болезни – 2017. - Том 15, Приложение №1 - С.4
16. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //Туберкулёз и болезни лёгких – 2017 - Том 95, №4 – С.31-36
17. Функция щитовидной железы у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью /Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, Е.С.Чумакова, В.С.Одинец //Врач – 2017 – №8 – С.67-70.
18. Изменения функциональной активности щитовидной железы при лечении больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких /Е.С.Чумакова, Р.Ю.Абдуллаев, О.Г.Комиссарова, В.С.Одинец //Лабораторная служба – 2017. – Т.16, №3. – С.84-85

Список сокращений

АЛТ	- аланин-аминотрансфераза
АСТ	- аспартат-аминотрансфераза
Ат-ТГ	- антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	- антитела к тиреопероксидазе
ГГТП	- γ - глутамил-транспептидаза
К	- калий
ЛУ	- лекарственная устойчивость
МБТ	- микобактерии туберкулеза
МК	- мочевая кислота
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
ПТП	- противотуберкулезные препараты
ПАСК	- парааминисалициловая кислота
РФ	- Российская Федерация
СвТ4	- свободный тироксин
СвТ3	- свободный трийодтиронин
СК	- Ставропольский край
ТТГ	- тиреотропный гормон
ХТ	- химиотерапия
ЩЖ	- щитовидная железа
ЩФ	- щелочная фосфатаза
СТСАЕ	- общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений
Mg	- магний
Na	- натрий