

На правах рукописи

ИВАНОВА ДИАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ
ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ:
ПРОФИЛАКТИКА, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И КУПИРОВАНИЕ**

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный консультант:

Доктор мед. наук, профессор Борисов Сергей Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заведующий кафедрой фтизиатрии

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующая кафедрой туберкулеза

Баласанянц Гоар Сисаковна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, доцент кафедры фтизиатрии

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 26 июня 2018 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; www.critub.ru)

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

Автореферат разослан « ____ » марта 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Туберкулез остается одной из самых серьезных мировых медицинских проблем. В России показатель заболеваемости туберкулезом остается на сравнительно высоком уровне, составив в 2016 г. 53,3 на 100 тыс. населения [Нечаева О.Б., 2017]. В то же время эффективность лечения туберкулеза на современном этапе оставляет желать лучшего. Курс противотуберкулезной химиотерапии может быть расценен как эффективный у 64,0% впервые выявленных бактериовыделителей [Стерликов С.А. и соавт., 2017]. Одна из основных причин этого – плохая переносимость химиотерапии вследствие развития нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты; четкие перспективы решения этой проблемы в настоящее время отсутствуют.

Негативное влияние нежелательных реакций на результаты противотуберкулезной химиотерапии реализуется тремя основными путями: 1) у 20-60% больных развитие нежелательных реакций влечет за собой отмену одного и более противотуберкулезных препаратов [Ливчане Э., 2003; Nathanson E. et al., 2004; Breen R. et al., 2006; Мишин В.Ю., 2007], что ведет к неудаче лечения, рецидивам, формированию или амплификации лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*; 2) снижение мотивации больных к лечению вследствие нежелательных реакций [Awofeso N., 2008; Богородская Е.М., 2009; Юранова М.А. и соавт., 2013] также ведет к нарушениям режима химиотерапии; 3) на фоне лекарственного поражения желудочно-кишечного тракта, печени, почек меняется фармакокинетика противотуберкулезных препаратов, снижается их антимикобактериальный эффект, замедляются репаративные процессы [Ливчане Э., 2003; Мишин В.Ю., 2007; Кулес В.Г. и соавт., 2009].

Нежелательные реакции часто имеют системный характер [Мишин В.Ю., 2007], ухудшают качество жизни [Мордык А.В., 2008], при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении способны привести к инвалидизации и смерти [Shishido Y. et al., 2003; Мишин В.Ю., 2007; Shigeto E., 2007; Kumar K. et al., 2010; Obuch-Woszczatyński P. et al., 2013]. Неблагоприятное влияние НР на прогноз связано как с прямой угрозой здоровью и жизни пациента, так и с повышенным риском неудачи лечения туберкулеза [Nahid P. et al., 2011].

Кроме того, развитие нежелательных реакций влечет за собой экономические последствия для системы здравоохранения: удлинение сроков пребывания больного в стационаре [Мордык А.В., 2010; van't Boveneind-Vrubleuskaya N., 2016], необходимость индивидуализации режимов химиотерапии с включением дорогостоящих резервных препаратов, дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования нежелательных реакций; рост риска инвалидизации пациента.

Частота НР среди впервые выявленных больных туберкулезом по результатам публикаций 2003–2014 гг. широко варьирует, составляя 8,3–54,7% в зарубежных исследованиях, 16,7%– 67,8% в публикациях российских авторов. Вместе с тем, современные тенденции – рост числа больных с лекарственной устойчивостью и коморбидной патологией, вынужденная модификация режимов лечения с включением препаратов резерва, повседневный клинический опыт – заставляют предполагать более высокие актуальные показатели частоты нежелательных реакций у российских больных туберкулезом. При анализе спектра реакций у впервые выявленных больных туберкулезом несомненным лидером считают лекарственное поражение печени [Ambreen K., 2014].

Таким образом, улучшение переносимости противотуберкулезной химиотерапии является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Решение данной проблемы возможно за счет совершенствования профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. Исследования, посвященные этим направлениям, являются актуальными и крайне востребованными в современной фтизиатрической практике.

Степень разработанности. Снижение частоты нежелательных реакций возможно за счет их эффективной профилактики, основными компонентами которой являются: а) оценка индивидуального риска их возникновения до начала противотуберкулезной химиотерапии; б) проведение комплекса профилактических мероприятий соответственно степени риска. Данные о перечне основных факторов риска нежелательных реакций, их прогностической значимости, показаниях к проведению профилактических мероприятий и характере этих мероприятий переменчивы и четко не определены [Ливчане Э, 2003; Мордык А.В. и соавт., 2010, Adhvaryu M.R. et al., 2008; Babalik A. et al., 2012; Wu S. et al., 2015]. Доказательства эффективности медикаментозной профилактики в отношении наиболее распространенных реакций (в частности, гепатотоксических) немногочисленны и противоречивы.

Уменьшение негативных последствий развившейся реакции возможно за счет ее эффективного устранения, при максимальном сохранении режима химиотерапии. Эта эффективность зависит от: а) своевременности выявления реакции; б) правильности определения препарата, ее вызвавшего, и показаний для его отмены; в) качества патогенетической и симптоматической терапии нежелательных реакций.

Очевидно, что раннее выявление нежелательных реакций открывает возможность более легкого их купирования. В то же время общепринятые стандарты клиничко-лабораторного обследования в ходе первых двух месяцев противотуберкулезной химиотерапии не предполагают раннюю диагностику нежелательных реакций, наиболее актуальную в группах риска. Эффективность

стандартного подхода вызывает обоснованные сомнения [Agal A. et al., 2005; Singanayagam A. et al., 2012; Hayashi P.H. et al., 2015; Lee C.M. et al., 2016].

Не определены подходы к оценке тяжести нежелательных реакций и показаний для отмены противотуберкулезных препаратов.

Рекомендации по симптоматической терапии нежелательных реакций носят преимущественно эмпирический характер. Наиболее спорным моментом является использование гепатотропных препаратов при лекарственном поражении печени. Их эффективность и безопасность в условиях развившегося поражения не доказаны, целесообразность назначения и критерии выбора препарата не определены [Miyazawa N. et al., 2003; Рейзис А.Р. и соавт., 2009; Суханов Д.С., 2012; Saito Z. et al., 2016].

Цель исследования: совершенствование принципов профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту, спектр и тяжесть НР на фоне различных режимов противотуберкулезной химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

2. Выделить факторы риска и оценить возможности профилактики наиболее частых и значимых НР на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

3. Разработать критерии для выделения групп риска лекарственного поражения печени до начала противотуберкулезной химиотерапии, и в зависимости от степени риска предложить дифференцированную схему профилактики.

4. Модернизировать схему лабораторного мониторинга в целях своевременной диагностики наиболее частых и значимых НР.

5. Разработать научно-обоснованные подходы к оценке тяжести НР и показаний для отмены противотуберкулезных препаратов.

6. Оценить эффективность и безопасность различных схем коррекции лекарственного поражения печени.

7. Разработать алгоритмы ведения пациентов при развитии наиболее частых и клинически значимых НР.

Научная новизна

Впервые определена частота тяжелых НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания; тяжесть НР объективизирована с помощью валидированных международных критериев токсичности.

Впервые выделены факторы риска наиболее частых и значимых НР (гепатотоксических, аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии),

как определяемые до начала ПТХ, так и связанные с назначением определенных препаратов в составе схемы лечения.

Впервые сопоставлена эффективность оценки риска ЛПП с помощью клинических и фармакогенетических данных.

Впервые доказана эффективность медикаментозной профилактики ЛПП в группе высокого риска с помощью длительного приема силимарина.

Впервые доказана необходимость коррекции существующей схемы клиничко-лабораторного мониторинга ПТХ с целью своевременной диагностики НР у больных туберкулезом органов дыхания за счет раннего контроля печеночных тестов (через 1-2 недели терапии в зависимости от индивидуального риска).

Впервые обосновано введение в схему мониторинга регулярного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, получающих пиразинамид, с двукратным плановым определением данного показателя в течение первого месяца химиотерапии в группе риска.

Впервые определены показания для внепланового контроля лабораторных показателей при диагностике нефротоксических и гематологических НР.

Впервые разработана оптимальная тактика при развитии гиперурикемии на фоне ПТХ в зависимости от сывороточной концентрации мочевой кислоты и клинических проявлений; выявлены показания к отмене пиразинамида.

Впервые показано, что оптимальной схемой медикаментозной коррекции ЛПП у больных туберкулезом органов дыхания является внутривенное капельное введение адеметионина.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования разработана и валидирована оригинальная шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП перед началом противотуберкулезной химиотерапии, которая позволяет практикующему врачу определить показания к проведению медикаментозной профилактики лекарственного поражения печени и выбрать оптимальную схему мониторинга печеночных тестов на этапе планирования химиотерапии.

Разработан алгоритм дифференцированной профилактики и мониторинг лекарственного поражения печени, позволяющий снизить частоту развития и оптимизировать раннюю диагностику последнего у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от степени исходного риска.

Предложены критерии формирования групп риска аллергических, гастроинтестинальных НР, гиперурикемии по результатам рутинного обследования до начала противотуберкулезной химиотерапии.

Предложена усовершенствованная схема лабораторного мониторинга НР, с

учетом принадлежности пациента к группе риска определенных НР и показаний к внеплановому мониторингу.

Сформирован перечень показаний к отмене ПТП при разных типах НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания.

Разработан алгоритм ведения гиперурикемии в зависимости от степени повышения мочевой кислоты крови, наличия и характера клинических симптомов.

Разработан комплексный алгоритм ведения лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

Методология и методы исследования

Предметом исследования явилось изучение вопросов частоты, спектра, тяжести и клинических особенностей нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, факторы, ассоциированные с развитием самых частых и значимых реакций, сроки выявления этих реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии (в сопоставлении с общепринятой схемой клинико-лабораторного мониторинга), эффективность существующих методов медикаментозной профилактики и купирования нежелательных побочных реакций.

Объектом исследования являлись впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания.

Все лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для диагностики и мониторинга НР, выполнялись на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям по контролю качества, в условиях клинических и лабораторных подразделений ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации Всемирной организации здравоохранения, российские нормативные документы (Приказы № 109, № 951), Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2015 г.), по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015 г.), рекомендации и руководства ряда зарубежных организаций (включая Британское и Американское торакальные общества, Центры по контролю и профилактике заболеваний США, «Партнеры во имя здоровья», Европейскую ассоциацию клинического питания и метаболизма), многочисленные публикации российских и зарубежных авторов, включая монографии и систематические обзоры по изучаемым проблемам.

Для достижения поставленных задач в рамках единой диссертационной работы было проведено три самостоятельных клинических исследования различного дизайна (проспективное продольное исследование, проспективное

когортное исследование, ретроспективное когортное исследование с контролем). Используются различные методики статистического анализа, включая дескриптивный, различные методы сравнительного анализа, метод логистической регрессии, анализ времени наступления исхода в определенный период времени (с построением кривых Каплана-Мейера). Статистическая обработка данных проведена с помощью программ MedCalc version 17.0.4, Epi Info 7.2.1.0, Microsoft Excel 2003.

Положения, выносимые на защиту

1. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания сопровождается развитием НР более чем в 90% случаев; наиболее частыми и значимыми нежелательными реакциями являются лекарственное поражение печени, аллергические, гастроинтестинальные реакции и гиперурикемия.

2. Включение в режим лечения препаратов резервного ряда ведет к увеличению частоты НР и связанной с ними отмены противотуберкулезных препаратов. Это способствует удлинению сроков интенсивной фазы лечения и требует комплексных мер по совершенствованию профилактики, своевременной диагностики и купирования наиболее частых и значимых НР.

3. Риск развития наиболее частых и значимых реакций определяется наличием индивидуальных факторов риска и характеристиками проводимого медикаментозного лечения.

4. Факторами риска лекарственного поражения печени служат женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного табакокурения; при использовании шкалы балльной оценки с учетом данных факторов до начала химиотерапии могут быть определены принадлежность больного к группе высокого или низкого риска ЛПП и показания к медикаментозной профилактике с помощью длительного приема препаратов силимарина.

5. Первые две недели противотуберкулезной химиотерапии являются периодом наибольшего риска развития неблагоприятных вариантов ЛПП, что требует модификации существующей схемы мониторинга печеночных тестов с учащением их планового контроля в первые два месяца химиотерапии в зависимости от степени индивидуального риска.

6. С целью своевременной диагностики гиперурикемии и предупреждения ее осложненного течения всем пациентам, получающим пипразинамид, показан ежемесячный мониторинг сывороточной концентрации мочевой кислоты (пациентам с исходным уровнем креатинина сыворотки более 80 мкмоль/л – раз в 2 недели в течение первого месяца, далее ежемесячно).

7. С учетом типовых проявлений ЛПП и результатов сравнительного исследования эффективности гепатотропных препаратов предложен алгоритм купирования лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии, основанный на оценке типа и тяжести последнего.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично, за исключением фармакогенетических исследований, проводимых в сотрудничестве со специалистами отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 25 международных и национальных конгрессах и конференциях, в том числе: 6th Conference of The Union Europe Region (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 4-6 July 2012, London, United Kingdom); 46th and 47th Union World Conferences on Lung Health (2-6 December 2015, Cape Town, South Africa, and 26-29 October 2016, Liverpool, United Kingdom); ERS International Congresses (1-5 September 2012, Venna, Austria, and 8-13 September 2017, Milan, Italy); XVIII и XX Российских Национальных Конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 11-15 апреля 2011 г., 15-19 апреля 2013 г.); II, III, V, VI Конгрессах Национальной Ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2016, 2017 гг.); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием: «Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туберкулезом» (Москва, 18-20 апреля 2012 г.), «Туберкулёз и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы» (Москва, 1-2 июня 2017 г.); IX, XII, XVI Московских Ассамблеях «Здоровье столицы» (Москва, 16-17 декабря 2011 г., 21-22 ноября 2013 г., 30 ноября - 1 декабря 2017 г.); I-V Ежегодных конференциях московских фтизиатров (Москва, 2012-2017 гг.), ряде научно-практических семинаров, городской научно-практической конференции «Обеспечение полноценной этиотропной терапии больных туберкулезом» (Москва, 11 апреля 2013 г.), научно-практической конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом (Москва, 16 апреля 2014 г.).

Диссертационная работа является фрагментом комплексной темы НИР «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза» (регистрационный номер И130923144244), выполняемых в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» 22 ноября 2017 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.16 – фтизиатрия, как области медицинской науки, направленной в том числе на изучение методов лечения туберкулеза.

Работа соответствует следующей области исследований (согласно паспорту специальности): 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в лечебную работу клиник и филиалов ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», используются в педагогической деятельности при обучении врачей-специалистов на циклах повышения квалификации по специальности «Фтизиатрия» на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», в образовательном курсе «Школа московского фтизиатра» (в рамках непрерывного профессионального образования). Изданы методические рекомендации: «Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов», «Персонализированный подход в лечении больных туберкулезом на основе результатов фармакогенетического тестирования», предназначенные для врачей-фтизиатров, терапевтов, гастроэнтерологов, клинических фармакологов, врачей общей практики и сотрудников специализированных лабораторий. Результаты исследования использованы при составлении национальных клинических рекомендаций по фтизиатрии (2015 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе 13 – в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 методические рекомендации для практического здравоохранения.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 335 страницах м

ашинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 130 отечественных и 332 иностранных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 51 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования. В исследование включено 512 впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ) органов дыхания 18 лет и старше, госпитализированных в стационарные отделения ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) в период с января 2010 г. по январь 2016 г. Для решения поставленных задач в рамках единой диссертационной работы было проведено три клинических исследования различного дизайна (одно основное и два дополнительных).

Основным являлось *проспективное наблюдательное исследование*, включившее 435 впервые выявленных больных ТБ органов дыхания в возрасте $35,5 \pm 16,0$ лет (от 18 до 80 лет, медиана 30 лет), 215 мужчин (49,4%) и 220 женщин (50,6%). В его задачи входили: определение частоты, спектра и тяжести нежелательных реакций (НР), факторов риска их развития, разработка прогностических моделей, изучение методов профилактики, оптимальных сроков лабораторного мониторинга, эффективности различных схем коррекции НР и показаний к отмене препаратов. *Критериями включения* в основное исследование являлись впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и старше; *критериями невключения* – диссеминированный туберкулез легких, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, беременность и лактация, прием любого из противотуберкулезных препаратов (ПТП) длительностью более недели на протяжении последнего месяца. *Критерием исключения* служил срок пребывания в стационаре менее 60 дней.

Основные характеристики больных представлены в таблице 1.

У 294 больных (67,6%) интенсивная фаза ПТХ была начата по I режиму, у 112 (25,7%) – по II б режиму, у 29 (6,7%) – по IV или индивидуальному режиму. В дальнейшем коррекцию схемы проводили у 348 больных (80,0%); у 316 больных (60,7%, 75,3% всех случаев коррекции) – в связи с развитием НР. ПТП резервного ряда получали 311 больных (71,5%).

Частоту, характер и сроки возникновения НР оценивали с помощью стандартных клиничко-лабораторных исследований, проводимых регулярно в ходе ПТХ. Показатели клинического и биохимического анализов крови определяли с интервалом 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. Тяжесть НР оценивали с помощью модифицированных Критериев токсичности Отдела микробиологии и инфекционных болезней Национального Института аллергических и инфекционных болезней США (DMID, 2007) и Национального Института рака (NCI CTCAE, версия 4.0). Оценивали частоту отмены ПТП в связи с НР. Причинно-следственную связь НР с каждым из препаратов в составе ПТХ определяли с помощью шкалы Наранжо [Naranjo S. A. et al., 1981] и экспертной оценки. Тактику ПТХ в каждом случае НР определял

лечащий врач (при необходимости врачебный консилиум).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики 435 больных,
включенных в основное исследование

Показатель	Значение		
	Абс.	%	95%ДИ
Мужской пол	215	49,4	44,7-54,1
Возраст, лет (медиана, интерквартильный размах)	30,0 (23,0-45,0)		
Лица европеоидной расы	396	91,0	87,9-93,4
Инфильтративный туберкулез	299	68,7	64,2-72,9
Наличие деструкции легочной ткани	189	43,4	38,9-48,1
в т.ч. полость распада > 3 см в диаметре	71	16,3	13,1-20,1
Поражение обоих легких	84	19,3	15,9-23,3
Бактериовыделение (любыми методами)	242	55,6	50,9-60,2
Лекарственная устойчивость	89	20,5	16,9-24,5
в т.ч. множественная	37	8,5	6,2-11,5
Наличие симптомов интоксикации	259	59,6	54,9-64,0
Дефицит питания ¹	151	34,7	30,4-39,3
Избыточное потребление алкоголя ²	63	14,5	11,5-18,1
Курение	171	39,9	34,8-43,9
Сопутствующие заболевания	362	83,2	79,4-86,4
Заболевания печени	64	14,7	11,7-18,4
в т.ч. вирусные гепатиты	35	8,0	5,8-11,0
Любое повышение АЛТ до начала лечения	40	9,2	6,8-12,3
Аллергические реакции в анамнезе	110	25,3	21,4-29,6

¹ Критерии дефицита питания: индекс массы тела <18,5 кг/м², альбумин <35 г/л, потеря массы тела ≥5% от исходной за последние 3 месяца

² Избыточным считали потребление этанола более 40 г/сут в сутки для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года.

Медиана длительности наблюдения составила 145 дней, интерквартильный размах (ИКР) 111 – 201 дней.

Второе исследование (проспективное когортное) проводили с целью изучения генетических факторов риска лекарственного поражения печени (ЛПП). Оценивали частоту ЛПП в каждой из наблюдаемых когорт. *Критериями включения* служили впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и старше, интенсивная фаза ПТХ с включением изониазида, согласие

пациента на участие в исследовании; *критерии невключения и исключения* соответствовали указанным для основного исследования.

Всем пациентам при включении в исследование выполняли анализ крови с определением генетического полиморфизма N-ацетилтрансферазы 2 (в отделе проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»), с помощью тест-системы «ПФ-БИОЧИП» («БИОЧИП-ИМБ», Россия). Идентифицировали последовательности «медленных» аллелей– S1 (NAT2*5), S2 (NAT2*6), S3 (NAT2*7), и «быстрого» аллеля N (NAT2*4). При наличии «быстрого» аллеля пациента относили в группу «быстрых ацетиляторов», при наличии только «медленных» – в группу «медленных ацетиляторов», с последующим наблюдением в течение всей интенсивной фазы ПТХ. Тип ацетилирования не учитывали при выборе схем и дозировок ПТХ.

Оценивали частоту ЛПП в каждой когорте. Случай ЛПП определяли с использованием критериев American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Международной группы экспертов по лекарственному поражению печени (2011): 1) повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) в 3 раза и более от верхней границы нормы ($\geq 3N$) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, абдоминальных болей) и/или повышении уровня общего билирубина $\geq 2N$); 2) повышение АЛТ $\geq 5N$ независимо от наличия симптомов и уровня билирубина; 3) повышение щелочной фосфатазы $\geq 2 N$, особенно в сочетании с повышением других показателей холестаза [Saukonen J.J. et al., 2006., Aithal G.P. et al., 2011]. В каждом случае исключали нелекарственные причины нарушений.

В исследование включено 49 человек (из числа участников основного исследования): 25 «медленных» и 24 «быстрых ацетилятора», 24 мужчины и 25 женщин, в возрасте 19–75 лет (средний возраст $33,7 \pm 13,5$ лет, медиана 30 лет); 87,8% составляли лица европеоидной расы. Характеристики выборки были сопоставимы с таковыми для основного исследования, при сравнении когорт по клиничко-демографическим признакам значимых межгрупповых различий не получено.

Задачей *третьего исследования (ретроспективного когортного с контролем)* было изучение эффективности и безопасности различных схем гепатотропной терапии ЛПП.

Для решения этой задачи больные с развившимся ЛПП (определение случая ЛПП см. выше) были разделены на 4 группы; пациенты трех групп получали гепатотропную терапию одним из исследуемых препаратов, четвертой – только базисную терапию (группа контроля, см. таблицу 2).

Схемы гепатотропной терапии в группах исследования

Группа	N	Название и дозировка препарата	Режим применения
Базисная терапия* адеметионин	40 чел.	Гептор (ОАО «Верофарм», Россия), лиофилизат для приготовления раствора, 800 мг	в/в капельно ежедневно № 10-14
Базисная терапия* + ЭФЛ	38 чел.	Эссенциале (Sanofi-Aventis S.A, Испания), раствор для внутривенного введения, 250мг/5 мл	в/в капельно ежедневно № 10-14
Базисная терапия* + ЭФЛ/глицирризин	22 чел.	Фосфоглив (ОАО «Фармстандарт», Россия), лиофилизат для приготовления раствора, 2,5 г	в/в капельно ежедневно № 10-14
Базисная терапия (контрольная группа)	30 чел.	---	---

Примечание: базисная терапия включает мероприятия по дезинтоксикации (инфузии 5% раствора глюкозы, изотонического раствора), назначение спазмолитиков, антиэметиков, ферментных препаратов по показаниям.

ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды.

Критериями включения являлись впервые выявленный туберкулез органов дыхания, возраст 18 лет и старше, развитие ЛПП на фоне интенсивной фазы химиотерапии; диапазон повышения АЛТ от 5 до 20 N; назначение одной из исследуемых схем гепатотропной терапии; мониторинг печеночных тестов (АЛТ, АСТ и билирубин) не реже, чем раз в 7 дней. *Критериями невключения* служили диссеминированный туберкулез легких, внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, беременность и лактация, злоупотребление алкоголем, хроническая патология печени, назначение исследуемых препаратов одновременно с другими гепатотропными средствами, длительность клинико-лабораторного мониторинга на фоне ЛПП менее 14 дней, нерегулярный мониторинг.

Сбор данных проводили с помощью ретроспективного анализа историй болезни. Критериям отбора соответствовали 130 пациентов (53 из них также включены в анализ данных основного исследования), 40 мужчин (30,8%) и 90 женщин (69,2%) в возрасте $36,8 \pm 15,3$ лет (медиана 34 года). Доминировали случаи гепатоцеллюлярного ЛПП (114 больных, 87,7%); доля пациентов с

уровнем АЛТ 5-10 N составила 61,5% (80 чел., 95%ДИ 52,9-69,5%), АЛТ 10-20 N – 38,5% (50 чел., 95%ДИ 30,5-47,1%).

Оценивали динамику клинических и лабораторных данных в течение 14 и более дней после развития ЛПП. В качестве первичных «переменных интереса» выбраны: 1) доля пациентов с нормализацией АЛТ к 14 суткам наблюдения (АЛТ₁₄ = N); 2) доля пациентов с АЛТ 2N и менее к 14 суткам наблюдения (АЛТ₁₄ ≤ 2N); 3) срок нормализации АЛТ. Вторым показателем выбран в качестве порогового для безопасного возобновления ПТХ [Saukonen J.J. et al., 2006.].

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов статистических программ MedCalc version 17.0.4, Epi Info 7.2.1.0. Использовали описательный (дескриптивный) анализ. Значимость различий количественных переменных оценивали по критериям Манна-Уитни, Стьюдента, Краскелла-Уоллеса, качественных - критерий χ^2 (точный критерий Фишера); для оценки различий по вероятности наступления события применяли лог-ранговый критерий, с построением кривых Каплана-Майера.

Для определения факторов риска НР проводили одномерный анализ (с расчетом отношения шансов и его 95% доверительного интервала) и метод бинарной логистической регрессии. Для разработки шкалы риска ЛПП использовали методику Д. А. Чичеватова (2007), модифицированную по образцу исследования С. Glümer et al. (2004). Контроль качества прогноза осуществляли методами бутстрепа и ROC-анализа в обучающей и тестовой выборках. Рассчитывали операционные характеристики полученных шкал по общепринятым формулам. При анализе эффективности медикаментозной профилактики рассчитывали показатели абсолютного и относительного риска НР в основной и контрольной группах, а также показатель ЧБНЛ (число больных, которым нужно назначить препарат для предотвращения одного случая НР). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота НР при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания составила 93,3% (406 больных, 95% ДИ 90,6-95,4%); всего зарегистрировано 1079 ННР (от одной до шести на каждого пациента, 2,91 на 100 пациенто-дней интенсивной фазы).

В общем спектре НР лидировали четыре основных типа реакций: гепатотоксические (ЛПП) – у 258 чел. (59,3%, 95% ДИ 54,6-63,8%); гиперурикемия – у 268 чел. (61,6%, 95%ДИ 57,0-66,1%); аллергические – у 220 чел. (50,6%, 95%ДИ 45,9-55,2%) и гастроинтестинальные реакции – у 139 (32,0%, 95%ДИ 27,7-36,5%) пациентов. Данные типы реакций составляли 74,9% спектра НР (см. рисунок 1).



Рис. 1. Спектр нежелательных реакций при лечении 435 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (в %).

НР 3-4 степени тяжести отмечены у 236 из 435 больных (54,3%, 95%ДИ 49,6-58,9%), всего 334 случая НР (30,9% всех зарегистрированных НР). В спектре тяжелых НР преобладали те же типы реакций: лекарственное поражение печени (29,8%), гиперурикемия и артропатии (26,5%), аллергические реакции (20,8%). Клинико-лабораторные симптомы поражения печени у 25,3% пациентов (110 чел., 95% ДИ 21,4-29,6%) отвечали критериям Международной группы экспертов по ЛПП (2011 г.) и в соответствии с рекомендациями ATS требовали отмены ПТХ.

Частота НР, повлекших за собой отмену как минимум одного ПТП, составила 69,2% (у, 95%ДИ 64,7-73,3%). Всего отмечено 534 случая таких НР, что составило 48,6% от всех побочных реакций в исследуемой выборке (95%ДИ 45,6-51,5%).

Факт отмены ПТП (в 54,7% случаев - рифампицина и пиперазинамида) в течение интенсивной фазы ассоциировался со значимым удлинением сроков интенсивной фазы и длительности пребывания в стационаре (в среднем на 34,1 дня, $p < 0,001$ по критерию Манна-Уитни), не влияя на итоговую частоту прекращения бактериовыделения ($p > 0,05$).

Включение в стартовый режим ПТХ как минимум одного ПТП резервного ряда ассоциировалось:

а) с более высокой частотой НР - 96,0% (95% ДИ 92,8-97,9%) по сравнению с 89,6% у пациентов, получавших только основные ПТП ($p=0,01$ по точному критерию Фишера);

б) с особенностями спектра НР – значимым преобладанием аллергических ($p=0,000$), гастроинтестинальных ($p=0,017$), гематологических ($p=0,04$) и ототоксических ($p=0,005$) осложнений;

в) с более частой отменой ПТП в связи с НР - 76,2% по сравнению с 59,6% среди получавших только основные ПТП ($p=0,000$ по точному критерию Фишера).

Лекарственное поражение печени доминировало по частоте и тяжести, чаще других реакций сопровождалось отменой препаратов (у 89,1% пациентов с данным типом НР) и прерыванием химиотерапии (36,9% пациентов). Это определило ЛПП как основную мишень для разработки профилактических, диагностических и лечебных стратегий, наряду с тремя другими самыми частыми и значимыми типами НР (гиперурикемией, аллергическими и гастроинтестинальными реакциями).

В качестве основных направлений для **совершенствования профилактики** были выбраны оценка исходного риска (прогнозирование) НР и медикаментозная профилактика.

Целью **прогнозирования НР** перед началом химиотерапии являлся отбор пациентов из группы высокого риска, нуждающихся в индивидуальном подходе к формированию схемы лечения, в назначении медикаментозной профилактики и более тщательном мониторинге. Для реализации этой цели были изучены факторы риска для каждого из основных типов НР, с использованием методов одномерного анализа и бинарной логистической регрессии.

Для ЛПП вычисления проводили на обучающей выборке (250 больных, включенных в исследование до 1 января 2013 г.); оставшиеся 185 из 435 больных составили тестовую выборку, предназначенную для валидации полученных результатов.

В качестве факторов риска ЛПП при анализе обучающей выборки выделены женский пол, аллергические реакции на лекарственные препараты в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного табакокурения. Дополнительным фактором, который не мог быть учтен до начала ПТХ, являлось отсутствие профилактического приема гепатопротекторов. С целью исключить его влияние дальнейшие расчеты проводили в группе пациентов, не получавших гепатопротекторы с профилактической целью (85 из 250 чел.); ЛПП развилось у 27 из них (31,8%).

В таблице 3 представлены результаты одномерного и регрессионного анализа в виде отношения шансов (ОШ), его 95% ДИ и статистической значимости, а также

коэффициенты (В) уравнения бинарной логистической регрессии для факторов риска.

Таблица 3

Факторы риска лекарственного поражения печени у впервые выявленных больных туберкулезом (85 чел.)

Фактор	Одномерный анализ			Регрессионный анализ			
	ОШ	95%ДИ	p	В	ОШ	95%ДИ	p
Женский пол	4,49	1,62-12,45	0,004	1,07	2,92	0,86-9,93	0,087
Лекарственная аллергия в анамнезе	8,39	2,80-25,18	0,000	2,79	16,30	3,45-77,10	0,000
Дефицит питания	3,10	1,15-8,33	0,022	1,48	4,41	1,16-16,76	0,030
Отсутствие курения	4,40	1,45-13,32	0,008	2,04	7,72	1,65-36,20	0,010

Примечание: серым цветом выделены значения регрессионных коэффициентов (В). ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал

Эти коэффициенты были выбраны в качестве весовых значений для создания шкалы риска. Для каждого из факторов был определен его балл с помощью умножения соответствующего коэффициента регрессии на 10 и округления до целых. Таким образом была создана основа для шкалы риска.

Шкала балльной оценки риска лекарственного поражения печени

№ п/п	Фактор	Значение	Баллы
1	Пол пациента	женский	+ 11
2	Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	Есть	+ 28
3	Курение	Не курит	+ 20
4	Дефицит питания: - любая потеря массы тела в течение последних 6 месяцев, - и/или индекс массы тела $<18,5\text{кг/м}^2$, - и/или альбумин менее 35 г/л	Есть	+ 15

В зависимости от наличия каждого из четырех факторов риска и соответствующих этим факторам баллов каждый пациент набирал

индивидуальный суммарный балл. В качестве порогового определено значение 35 баллов; фактическая частота ЛПП у больных с суммой баллов до 35 и более 35 (включительно) составила соответственно 12,0% и 67,7%.

Пороговый балл позволял разделить пациентов на две противоположные группы – с высоким (≥ 35 баллов) и низким (< 35 баллов) риском развития ЛПП, что представлялось удобным для принятия решения в клинической практике. Использование шкалы в обучающей выборке позволяло правильно прогнозировать ЛПП у 80,2% пациентов (95%ДИ 70,2-87,6%). Площадь под ROC-кривой составила 0,796 (95%ДИ 0,69-0,91), что соответствовало хорошему качеству прогноза (рис. 2, а).

Валидацию шкалы проводили методами кросс-валидации (бутстрепа) и на тестовой выборке (30 чел.). При использовании кросс-валидации расхождение результатов, полученных при расчетах на основе исходного и тестовых наборов данных, было минимальным. При проверке в тестовой выборке параметры эффективности также оказались высокими, почти совпадая с полученными на исходной модели: эффективность прогноза составила 76,7%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 75,0%, прогностическая ценность положительного результата – 61,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,2%, площадь под ROC-кривой – 0,775 (рис. 2, б).

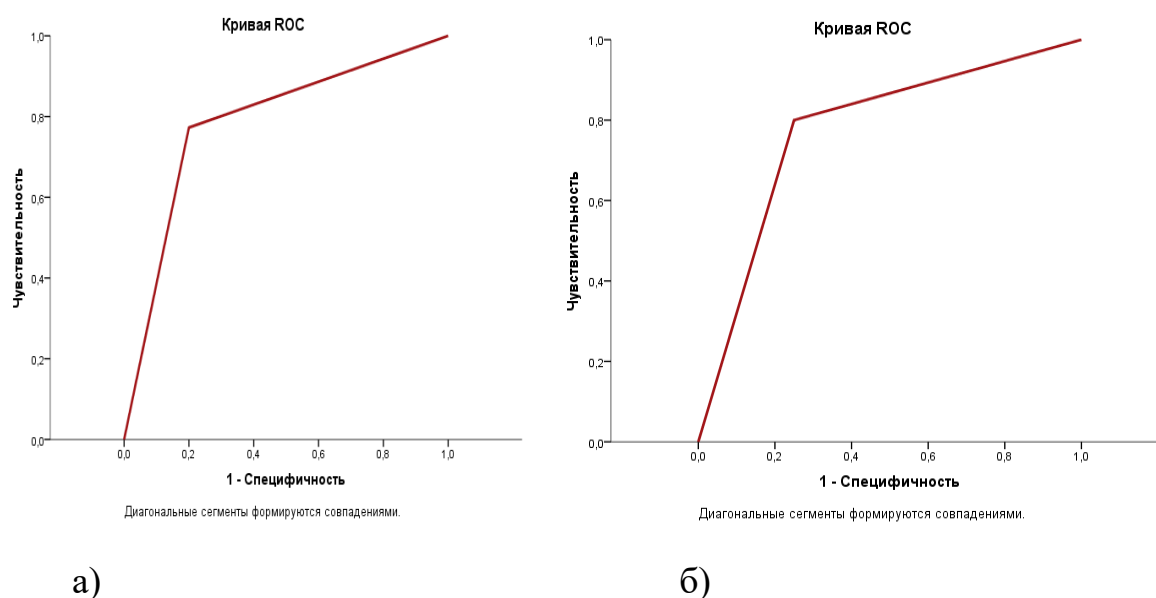


Рис. 2. ROC-кривые прогностической способности шкалы балльной оценки риска лекарственного поражения печени у больных туберкулезом: *а* – в обучающей выборке; *б* – в тестовой выборке.

Таким образом, шкала балльной оценки риска ЛПП подтвердила свою эффективность и может быть использована в клинической практике; аналогов ее по данным анализа отечественных и зарубежных публикаций не существует.

При построении шкалы намеренно не использовали фармакогенетические методы. Роль последних оценили при сравнении частоты ЛПП в группах больных с «быстрым» и «медленным» типом ацетилирования (49 чел.), определенным с помощью фармакогенетического тестирования. В этой же выборке для каждого пациента рассчитали суммарный балл по шкале риска. Показано, что наличие любого из генетических полиморфизмов N-ацетилтрансферазы 2, определяющих «медленный» фенотип ацетилирования, является значимым предиктором ЛПП (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,14-6,31). Эффективность прогноза с помощью фармакогенетического тестирования составила 67,4% (95%ДИ 53,3-78,9%), с помощью только клинической шкалы – 71,7% (95%ДИ 57,3-82,8%), с помощью обоих методов – 72,3% (95%ДИ 58,1-83,2%). Таким образом, при совместном применении методов точность прогноза повышается незначительно; использование шкалы может быть признано самодостаточным инструментом прогнозирования.

В отношении других значимых типов НР также выделены критерии формирования групп риска до начала ПТХ.

Независимым фактором риска гиперурикемии (до начала лечения) служил уровень креатинина крови выше 80 мкмоль/л (ОШ 1,99, 95%ДИ 1,11-3,57); риск развития артралгий на фоне гиперурикемии был выше у женщин (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,36-4,52) и пациентов с ИМТ более 22 кг/м² (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,25-4,10). В группу риска артралгий, не связанных с гиперурикемией (тендинопатий) отнесены пациенты с любой фоновой патологией суставов и наличием пролапса митрального клапана (как маркера синдрома дисплазии соединительной ткани).

Группу риска аллергических реакций формируют пациенты с эозинофилией периферической крови более 300 клеток/мкл (ОШ 3,51, 95% ДИ 1,69-7,29) и/или наличием грибковой ко-инфекции любой локализации (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,28-3,40).

Высокий риск гастроинтестинальных реакций по данным первичного обследования можно предполагать у женщин (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,38-3,32) и/или пациентов с любым заболеванием желудочно-кишечного тракта (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04-2,89).

Кроме того, показано, что для каждого из указанных типов НР существуют независимые факторы риска, ассоциированные с назначением того или иного лекарственного препарата – модифицируемые «факторы лечения».

Так, признанным фактором риска гиперурикемии служил прием пипразинамида (ОШ 6,28, 95% ДИ 2,79-20,49), менее известным и выявленным впервые – прием фторхинолонов (ОШ 1,97, 95% ДИ 1,12-3,49). Риск тяжелой

гиперурикемии был значимо выше у пациентов, принимающих ретинол (ОШ 1,83, 95%ДИ 1,13-2,98).

Независимым фактором риска аллергических реакций служило назначение инъекционных препаратов – аминогликозидов или капреомицина (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,56-3,52); дополнительным фактором тяжелых аллергических реакций при назначении этих препаратов служил отягощенный аллергологический анамнез (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,04-4,56).

Риск любых гастроинтестинальных реакций закономерно повышался при назначении протионамида (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,11-3,05) и ПАСК (ОШ 2,94, 95% ДИ 1,44-5,97). Дополнительным независимым фактором риска диареи служил прием блокаторов желудочной секреции (ОШ 2,17, 95%ДИ 1,04-4,53).

Назначение этих препаратов пациентам с факторами риска соответствующих НР приводило к существенному возрастанию частоты последних. Разработанные методики прогнозирования частых НР являются принципиально новыми, подтвердившими свою эффективность при апробации в условиях терапевтических подразделений ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

При ретроспективной оценке эффективности **медикаментозной профилактики** оценена частота развития ЛПП в двух группах: основной - 204 больных ТБ, получавших препарат силимарина («Карсил», «Софарма», Болгария) в дозе 105 мг/сут, начиная со старта ПТХ, и в контрольной (103 больных ТБ, не получавших с профилактической целью никаких гепатопротекторов). Частота случаев ЛПП в группе силимарина составила 20,1% (41/204 больных, 95%ДИ 15,1-26,1%), в контрольной группе – 33,0% (34/103 больных, 95% ДИ 24,7-42,6%, $p=0,017$ по точному критерию Фишера). Таким образом, прием силимарина снижал риск ЛПП в 1,64 раза (95%ДИ 1,11-2,42). Число пациентов, которым необходимо было назначить препарат для предотвращения одного случая ЛПП (ЧБНЛ), было достаточно большим — 8 чел. В группе силимарина была меньше потребность в отмене препаратов в связи с гепатотоксическими реакциями: 25,0% по сравнению с 40,8% в контрольной группе, $p=0,006$ по точному критерию Фишера.

Результаты сравнения частоты ЛПП на фоне приема силимарина и без гепатопротекторов в группах больных с высоким (94 чел.) и низким (213 чел.) индивидуальным риском ЛПП по шкале балльной оценки представлены на рисунке 3.

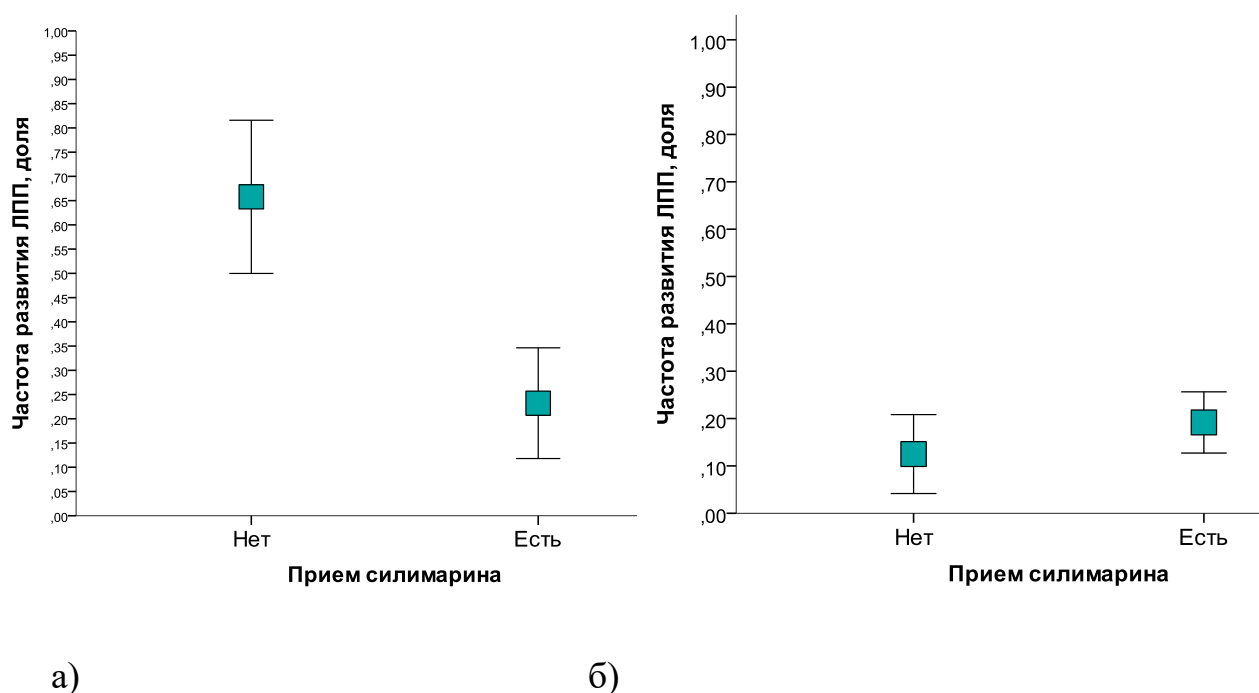


Рис. 3. Эффективность профилактического приема силимарина: а) в группе высокого риска (сумма баллов по шкале риска 35 и более); б) группа низкого риска (сумма баллов менее 35).

В группе высокого риска эффективность препарата была очевидной (рис. 3, а): доля больных с ЛПП среди получавших силимарин (23,2%), была значительно меньше, чем в контрольной группе (65,8%), $p < 0,001$ по критерию Фишера. Препарат снижал риск ЛПП в 2,83 раза (95%ДИ 1,67-4,81), или на 42,6%; число больных, которые нуждались в назначении препарата для предотвращения хотя бы одного случая ЛПП (ЧБНЛ), составило всего 2 человека.

В группе низкого риска ЛПП эффективность силимарина не подтверждена (рис. 3, б). Частота ЛПП на фоне приема препарата была незначимо выше, чем при отсутствии гепатопротекторов (19,2% и 12,8% соответственно, $p = 0,320$).

Сведений об эффективности назначения антигистаминных, антисекреторных препаратов, эубиотиков в целях профилактики соответственно аллергических и гастроинтестинальных НР не получено.

Наиболее простым и эффективным с клинико-экономической точки зрения способом улучшения **ранней диагностики НР** является совершенствование системы мониторинга. При сопоставлении сроков развития основных НР и сроков контроля соответствующих показателей согласно нормативным документам выявлен ряд несоответствий.

Так, обращало на себя внимание преобладающее развитие ЛПП в течение первых двух месяцев химиотерапии. Раннее развитие ЛПП (на сроке до 14 дней от начала ПТХ) отмечено у 45 из 110 пациентов (40,9%, 95%ДИ 33,2-50,3%). «Раннее»

ЛПП отличалось рядом неблагоприятных характеристик: более тяжелым течением, большей частотой манифестных форм, почти 100%-ной потребностью в отмене препаратов. Доля случаев ЛПП с высоким цитолизом (АЛТ > 10N) в группе «раннего» ЛПП составила 62,2%, при более позднем развитии - 36,9% ($p=0,012$). Синдром острой печеночной недостаточности зарегистрирован только в группе «раннего» ЛПП. Частота манифестных форм ЛПП при развитии до 14 дней составила 77,8%, после 14 дней — 55,4% ($p=0,025$). Полное прекращение ПТХ потребовалось у 40% больных с «ранним» ЛПП по сравнению с 20% среди оставшихся, более поздних случаев ($p=0,031$).

У 21 из 39 пациентов с ЛПП без клинической симптоматики (53,8%) изменения печеночных тестов выявлены на сроке до 30 дней от начала ПТХ - ранее контроля, регламентированного в России и ВОЗ (см. рис. 4). Полученные данные согласуются с результатами других авторов [Singanayagam A. et al., 2012; Lee S.M. et al., 2016] и служат основанием для обновления схемы мониторинга печеночных тестов на фоне ПТХ.

Согласно данным, представленным на рисунке 5, пациенты с высоким индивидуальным риском ЛПП (≥ 35 баллов по шкале бальной оценки) демонстрировали более быстрое развитие ЛПП, тогда как в группе низкого риска преобладали отсроченные случаи ($p < 0,0001$ по лог-ранговому тесту).

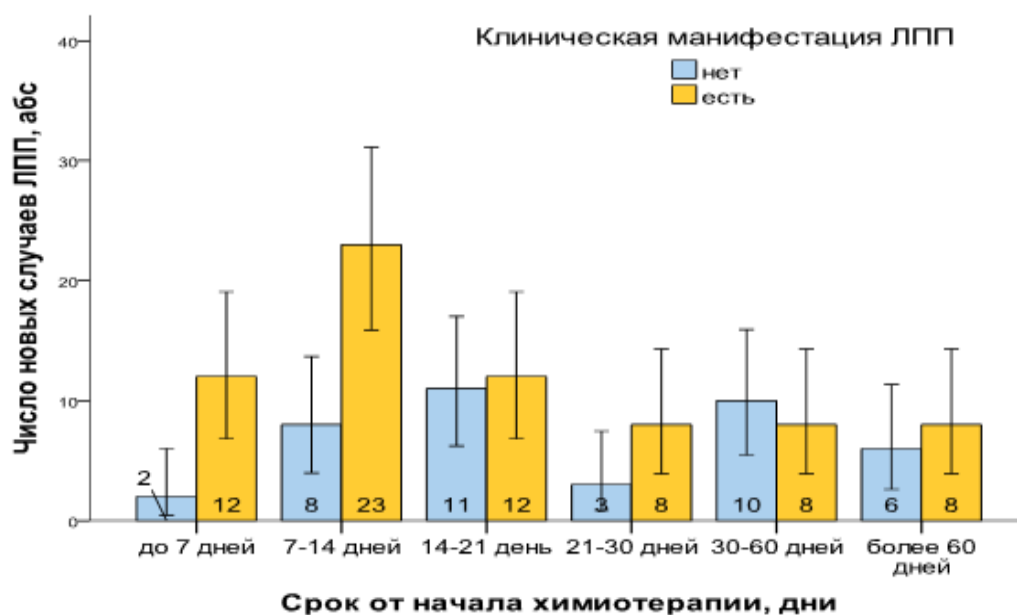


Рисунок 4. Частота развития новых случаев лекарственного поражения печени с наличием и отсутствием клинических симптомов на разных сроках химиотерапии.

Указан 95% ДИ доли случаев от общего числа пациентов с ЛПП.

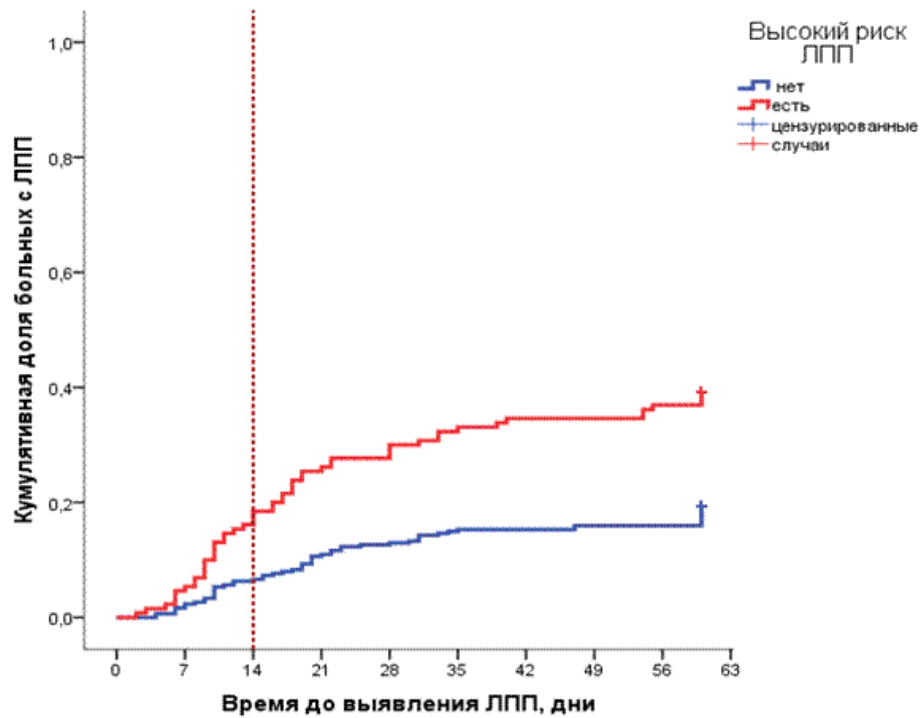


Рис. 6. Темпы выявления новых случаев лекарственного поражения печени в зависимости от степени риска.

Красной линией показан срок 14 дней от начала лечения.

Доля случаев ЛПП с «ранним» дебютом (до 14 дней) в группе высокого риска составила 18,5%, в группе низкого риска — 6,6% ($p=0,02$ по критерию Фишера). Эти факты открывают дополнительные возможности шкалы и обосновывают показания к более частому лабораторному контролю в группе риска (в частности, через неделю от начала ПТХ). Таким образом, схема мониторинга может быть определена до начала ПТХ, на основе ожидаемого риска ЛПП по шкале балльной оценки.

На основе анализа факторов риска, эффективности медикаментозной профилактики и сроков развития ЛПП создан **алгоритм профилактики и мониторинга ЛПП**. Данный алгоритм может быть использован при лечении любого впервые выявленного больного туберкулезом. На основании данных обследования до начала ПТХ, в зависимости от первичного риска ЛПП он позволяет определить показания к индивидуализации режима ПТХ, выбрать оптимальную схему медикаментозной профилактики и планового мониторинга. Кроме того, алгоритм содержит рекомендации по коррекции схемы мониторинга при появлении различных вариантов патологии печеночных тестов, вплоть до этапов отмены и возобновления ПТХ при состоявшемся ЛПП.

Обоснована необходимость коррекции схемы мониторинга мочевой кислоты с целью своевременной диагностики гиперурикемии. Максимум случаев гиперурикемии зарегистрирован в течение первых 1-1,5 месяцев лечения

(медиана времени до выявления гиперурикемии 33 дня, ИКР 15,1-57,8 дней), см. рис. 7. Среди пациентов с исходным уровнем креатинина более 80 мкмоль/л частота гиперурикемии нарастала быстрее ($p=0,003$ по лог-ранговому тесту, рис. 8).

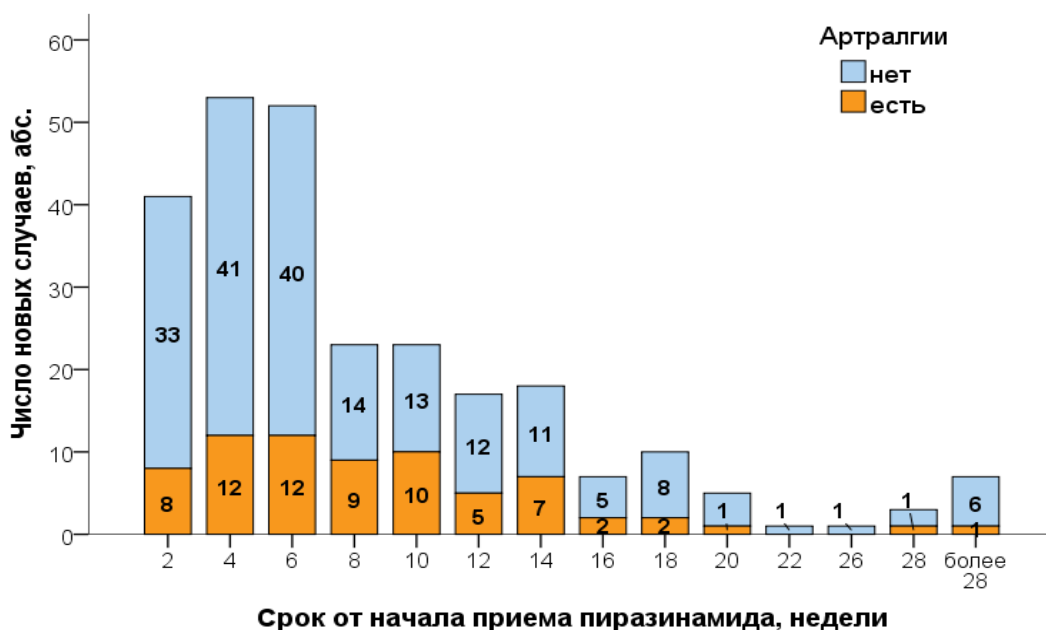


Рис. 7. Сроки развития гиперурикемии и артралгий у пациентов, получающих противотуберкулезную химиотерапию (268 чел.).

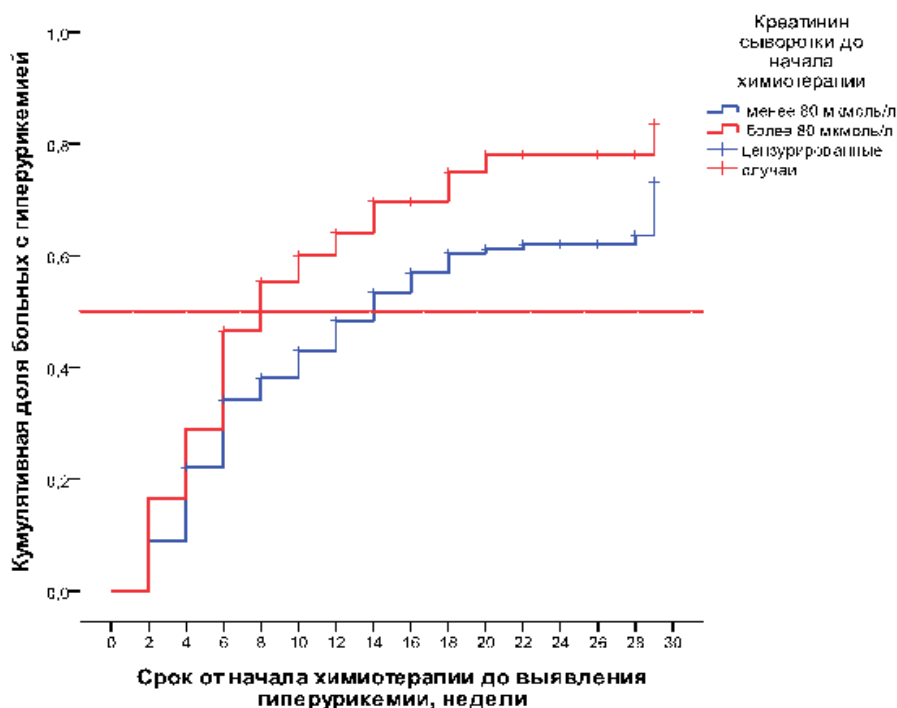


Рис. 8. Сроки развития гиперурикемии в зависимости от исходного уровня креатинина сыворотки.

Красной линией показан порог, при котором кумулятивная доля больных с гиперурикемией достигает 50%.

Эти различия проявлялись уже через 2 недели от начала терапии: доля новых случаев в группах пациентов с креатинином сыворотки 80 мкмоль/л и менее составляла 8,8%, более 80 мкмоль/л – 16,7% ($p=0,047$). Влияния других факторов риска на данный показатель не отмечено. В связи с этим предложен дифференцированный подход к мониторингу МК у больных, получающих пипразинамид: в группе риска (креатинин сыворотки до начала лечения более 80 мкмоль/л) - раз в 2 недели в течение первого месяца ПТХ, далее ежемесячно, у остальных — ежемесячно в течение всего срока интенсивной фазы лечения. Отсутствие лабораторного контроля в эти сроки может способствовать несвоевременной диагностике случаев высокой гиперурикемии, что особенно актуально для пациентов с нарушением функции почек.

Выявлено, что в 56,8% случаев (95%ДИ 42,2%-70,3%) нефротоксические НР развиваются на фоне приема ПТП только первого ряда, что расширяет целевую популяцию для мониторинга показателей функции почек. С учетом сроков развития острого почечного повреждения в исследуемой группе (медиана 62 дня, ИКР 29,8 — 99,8 дней) достаточным может быть признан ежемесячный контроль этих тестов. В более частом мониторинге (определении уровня МК крови через 2 недели от начала лечения) нуждались пациенты с фоновой патологией почек как доказанным фактором риска нефротоксичности. С учетом вариантов манифестации почечного повреждения предложены показания к внеплановому контролю азотемии и анализа мочи.

Сроки выявления лекарственной эозинофилии (лабораторного маркера аллергических реакций), гематологических реакций также соответствовали общепринятой схеме мониторинга.

На основе полученных данных сформирована усовершенствованная **схема лабораторного мониторинга переносимости ПТХ**. Схема содержит перечень показателей, нуждающихся в контроле, дифференцированные (с учетом факторов риска) показания и сроки этого контроля, показания к внеплановому мониторингу.

Рассмотрены различные аспекты **купирования НПР**, в частности, показания к отмене препаратов в связи с НПР, вопросы коррекции гиперурикемии и ЛПП.

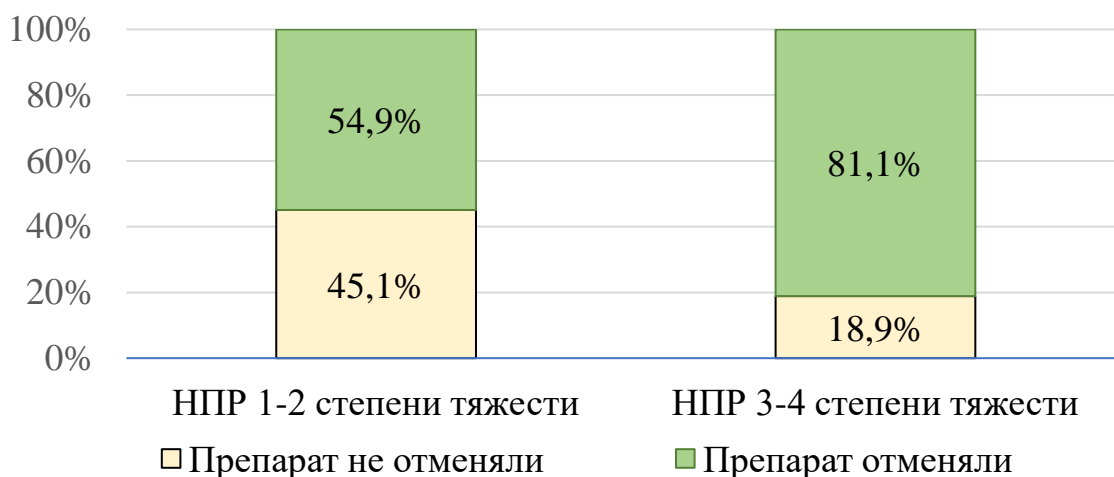


Рис. 9. Частота отмены препаратов в группах пациентов с нежелательными реакциями различной степени тяжести.

При сопоставлении факта отмены ПТП и тяжести НР по Критериям токсичности (рис. 9) выяснено, что в 17,0% случаев НР отмены препарата можно было избежать; в 20,9% случаев она была необходима в связи с риском осложнений и необратимого повреждения органов, при соответствии симптомам 2 степени тяжести по Критериям токсичности. Продолжение приема ПТП при НР 3-4 степени тяжести сопровождалось неблагоприятной динамикой в 20 случаях из 62 (32,2%).

В результате проведенного анализа выявлена необходимость отмены ПТП при НР 3-4 степени тяжести по Критериям токсичности DMID/NCI CTCAE; при гепатотоксических, аллергических, ото- и вестибулотоксических НР, поражении органа зрения и тендинопатиях, соответствующих 2 степени тяжести (с учетом риска необратимого поражения органа и жизнеопасных осложнений); относительным показанием к отмене препарата (-ов) является неэффективность всех доступных консервативных мероприятий при менее тяжелых НР. Приоритетными являются усилия по сохранению полноценного режима ПТХ в каждом случае НР.

На основе результатов исследования, анализа ряда отечественных и международных руководств и рекомендаций сформирован перечень показаний к отмене ПТП при разных типах НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом.

Анализ спектра НР 1-2 степени тяжести, послуживших поводом к отмене ПТП (см. рис. 10) показал необходимость совершенствования алгоритмов симптоматической коррекции гастроинтестинальных, гепатотоксических, аллергических реакций, гиперурикемии во избежание необоснованной отмены ПТП. Наиболее актуальными и недостаточно разработанными являются вопросы коррекции гепатотоксических реакций и гиперурикемии.

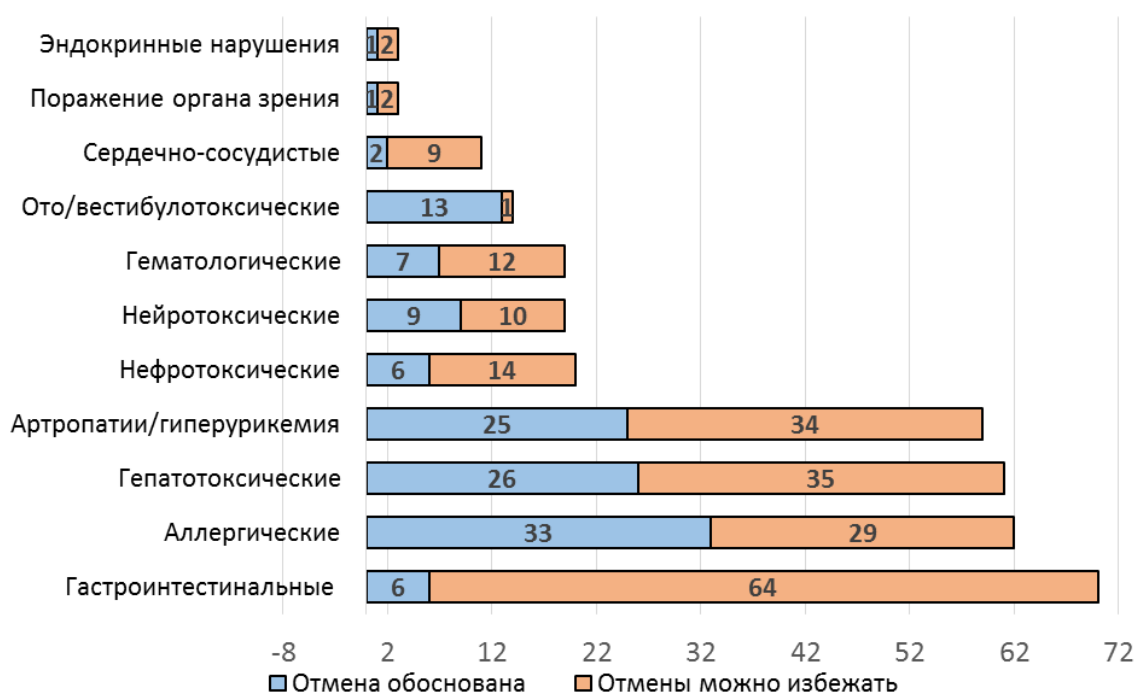


Рис. 10. Спектр нежелательных реакций 1-2 степени тяжести по Критериям токсичности, послуживших поводом к отмене противотуберкулезного препарата (-ов).

С целью определения оптимальной лечебной тактики при гиперурикемии прослежено течение данной НР у 211 пациентов: без вмешательства у 100 чел., на фоне симптоматической терапии у 30 чел., снижения дозы пиразинамида или его полной отмены у 81 пациента. Проанализирована эффективность каждой из этих стратегий в зависимости от степени повышения мочевой кислоты (МК).

Определен порог бессимптомного повышения МК – 600 мкмоль/л, ниже которого в связи с высокими шансами спонтанной нормализации (ОШ 3,23, 95%ДИ 1,50-6,97) оправдана консервативная тактика (немедикаментозные методы коррекции), при условии лабораторного контроля. В других случаях варианты стратегии включали медикаментозное купирование, снижение дозы пиразинамида или его отмену.

Роль медикаментозных методов коррекции (приема аллопуринола) признана дискуссионной: эффект препарата прослежен у 23 пациентов; у 10 был неудовлетворительным (у шести - недостаточным, у двух - с рецидивом гиперурикемии на фоне продолжающегося приема, еще у двух - с нарастанием болевого синдрома при удовлетворительном контроле уровня МК). Максимальный эффект препарата отмечен у пациентов с повышением МК в интервале 600–714 мкмоль/л.

Снижение дозы пиразинамида являлось наиболее эффективным методом при повышении МК более 714 мкмоль/л; гиперурикемия более 900 мкмоль/л

(независимо от наличия артралгий) в связи с риском поражения почек признана основанием для отмены препарата. На основании полученных данных разработан единый алгоритм ведения гиперурикемии. Согласно алгоритму, выбор метода коррекции осуществляется с учетом степени повышения МК, наличия артралгий или подагрического артрита. Показаниями к отмене пиразинамида служат: 1) клиническая картина подагрического артрита; 2) уровень МК сыворотки крови более 900 мкмоль/л; 3) выраженные артралгии, некупируемые консервативными методами.

Изучена сравнительная эффективность трех часто используемых схем гепатотропной терапии при ЛПП у больных туберкулезом.

При попарном сравнении с контрольной группой эффективность согласно выбранным критериям подтверждена только в отношении адеметионина (см. рисунок 11, таблица 4).

Таблица 4.

Доля пациентов с положительной динамикой АЛТ
на разных сроках от начала наблюдения

Показатель	Базисная терапия (n=30)	ЭФЛ (n=38)	ЭФЛ/глицирризин (n=22)	Адеметионин (n=40)	P*
АЛТ ₇ ≤ 2 N	0%	0%	9,1%	5,0%	0,191
АЛТ ₁₄ ≤ 2 N	26,7%	15,8%	45,5%	60,0%	0,000
АЛТ ₁₄ = N	0%	0%	0%	10,0%	0,037

* - по критерию χ^2 . АЛТ₇ и АЛТ₁₄ — уровень аланиновой трансаминазы через 7 и 14 дней от начала наблюдения; ЭФЛ - эссенциальные фосфолипиды.

В отличие от других схем, введение данного препарата в 2,25 раза повышало вероятность снижения АЛТ до 2 норм (и возобновления ПТХ) к 14-му дню наблюдения по сравнению с контрольной группой (95%ДИ 1,18-4,29).

Полученные данные в сочетании с анализом ряда отечественных и международных рекомендаций и исследований, собственным опытом ведения пациентов с тяжелым ЛПП позволили разработать алгоритм купирования лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

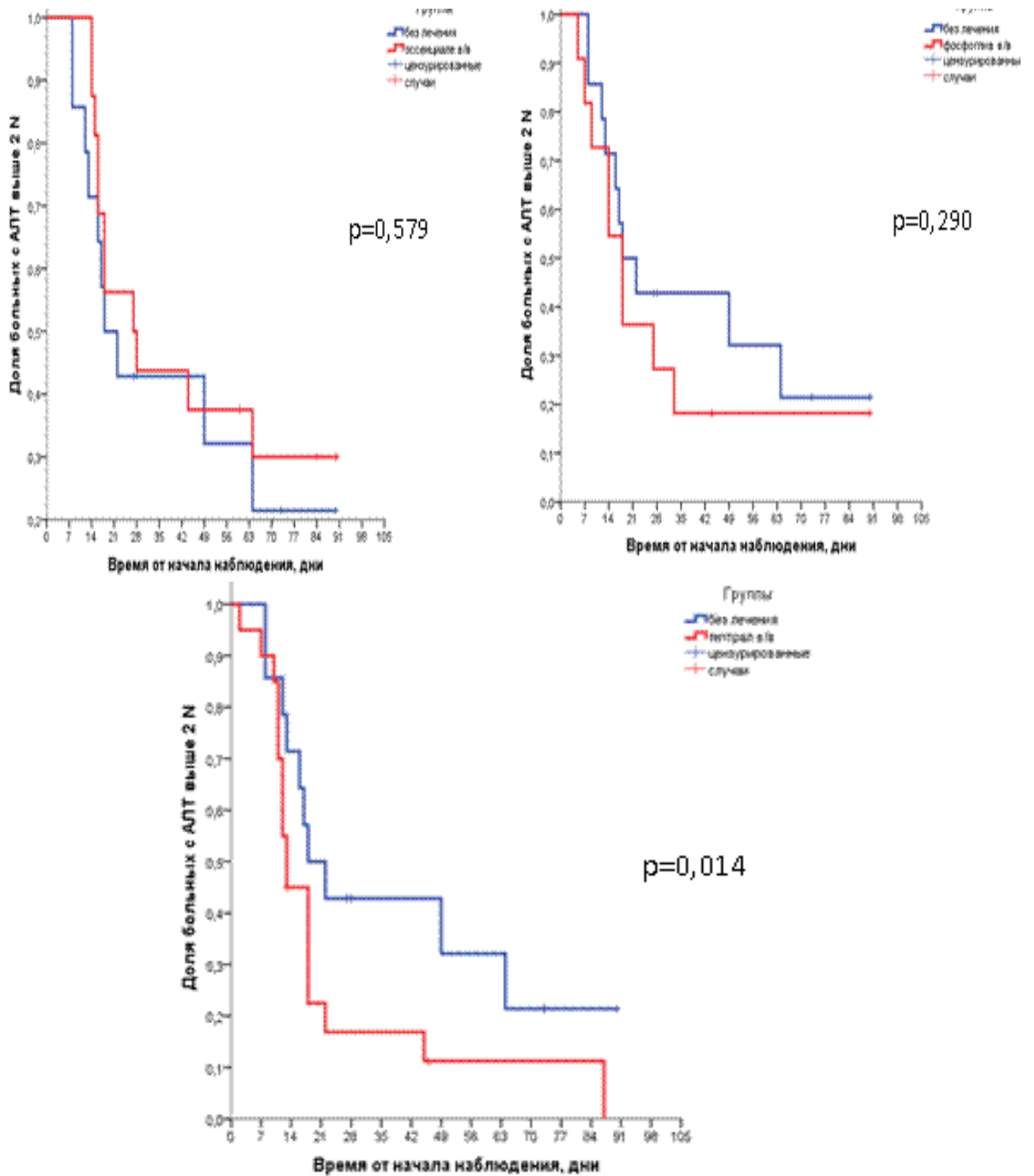


Рис. 11. Темпы достижения порогового уровня АЛТ ($<2N$) на фоне разных схем гепатотропной терапии по сравнению с контрольной группой:

- а — в группе, получавшей эссенциальные фосфолипиды;
- б — в группе, получавшей эссенциальные фосфолипиды/ глицирризин;
- в — в группе, получавшей адеметионин.

Красным цветом показана динамика в основной группе (среди получавших соответствующий препарат), синим – в контрольной. Указано значение p по лог-ранговому критерию.

Согласно алгоритму, развитие в ходе ПТХ клинико-лабораторной симптоматики, соответствующей диагностическим критериям ЛПП, является показанием к одновременным действиям в трех направлениях: 1) отмене ПТП (с решением вопроса о назначении альтернативного режима) и гепатотоксичных препаратов сопровождения; 2) дообследованию (с целью исключения альтернативных причин поражения печени, уточнению его типа и тяжести); 3) назначению базисных мероприятий по ведению острого гепатита.

При выявлении тяжелого ЛПП показано ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с комплексом мероприятий согласно симптомам острой печеночной недостаточности.

Если ЛПП не является тяжелым, приоритетным для определения лечебной тактики (в условиях стационара) является тип нарушений печеночных тестов. При гепатоцеллюлярном или смешанном типе в дополнение к базисной терапии оправдано парентеральное назначение адеметионина (в дозе 800-1200 мг/сут курсом 10-14 дней, с перспективой перехода на пероральный прием). При холестатическом типе основным является назначение препарата УДХК, адеметионин может быть назначен дополнительно к УДХК или монотерапии при наличии противопоказаний к последнему.

При купировании клинико-лабораторных проявлений ЛПП (снижении трансаминаз до 2 N и менее, регрессе симптомов, восстановлении нарушенных функций печени) решается вопрос о возобновлении ПТХ, с поэтапным введением препаратов из прежней схемы (за исключением наиболее вероятного виновника) и/или формированием альтернативного режима (из ПТП с низким потенциалом гепатотоксичности). Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют решить проблему профилактики, своевременной диагностики и купирования нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты и улучшить переносимость противотуберкулезной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания сопровождается НР в 93,3% (95%ДИ 90,6-95,4%) случаев; включение в режим лечения препаратов резервного ряда ведет к существенному увеличению частоты НР (до 96,0% по сравнению с 89,6% на фоне приема препаратов только первого ряда) и связанной с ними отмены противотуберкулезных препаратов.

2. Тяжелые НР (3-4 степени тяжести) развиваются у 54,3% (95%ДИ 49,6-58,9%) больных независимо от режима терапии; у 69,2% пациентов (95%ДИ 64,7-73,3%) НР сопровождаются отменой как минимум одного противотуберкулезного препарата в составе схемы, что ассоциируется со значимым удлинением сроков интенсивной фазы и длительности пребывания в

стационаре (в среднем на 34,1 дня).

3. В общем спектре НР, среди НР 3-4 степени тяжести и случаев, потребовавших отмены препаратов, преобладают гепатотоксические реакции, гиперурикемия, аллергические и гастроинтестинальные реакции.

4. Независимыми факторами риска НР являются: для гиперурикемии - креатинин сыворотки крови до лечения более 80 мкмоль/л (ОШ 1,99, 95%ДИ 1,11-3,57); для аллергических реакций - эозинофилия крови более 300 клеток/мкл до лечения (ОШ 3,51, 95% ДИ 1,69-7,29), грибковая ко-инфекция (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,28-3,40), отягощенный аллергологический анамнез (для тяжелых аллергических реакций, ОШ 1,90, 95% ДИ 1,12-3,27); для гастроинтестинальных реакций - женский пол (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,38-3,32), сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,04-2,89).

5. Дополнительными независимыми факторами риска НР, связанными с особенностями лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, являются: для гиперурикемии - прием пиразинамида (ОШ 6,28, 95% ДИ 2,79-20,49), фторхинолонов (ОШ 1,97, 95% ДИ 1,12-3,49), ретинола как препарата сопровождения (риск тяжелой гиперурикемии, ОШ 1,83, 95%ДИ 1,13-2,98), для аллергических реакций — назначение аминогликозидов или капреомицина (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,56-3,52), для гастроинтестинальных реакций — прием протионамида (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,11-3,05) и ПАСК (ОШ 2,94, 95% ДИ 1,44-5,97), препаратов, блокирующих желудочную секрецию (риск диареи, ОШ 2,17, 95%ДИ 1,04-4,53). Назначение этих препаратов пациентам из группы исходного риска соответствующих НР приводит к существенному возрастанию частоты последних.

6. Факторами риска лекарственного поражения печени служат женский пол (ОШ 2,92, 95% ДИ 0,86-9,93), лекарственная аллергия в анамнезе (ОШ 16,30, 95% ДИ 3,45-77,10), дефицит питания (ОШ 4,41, 95% ДИ 1,16-16,76) и отсутствие активного табакокурения (ОШ 7,72, 95% ДИ 1,65-36,20).

7. При использовании шкалы балльной оценки на основе указанных факторов может быть определена принадлежность больного к группе высокого или низкого риска ЛПП до начала химиотерапии с чувствительностью 80%, специфичностью 75%. Точность прогноза сопоставима с результатами фармакогенетического исследования (прогноз по типу ацетилирования); совместное применение методов повышает эффективность прогнозирования.

8. Медикаментозная профилактика лекарственного поражения печени с помощью длительного приема препаратов силимарина эффективна только в группе высокого риска. Доказательств эффективности медикаментозной профилактики аллергических и гастроинтестинальных НР не получено.

9. Первые две недели противотуберкулезной химиотерапии являются периодом наибольшего риска развития неблагоприятных вариантов ЛПП (40,9% всех случаев ЛПП, 95%ДИ 33,2-50,3%). В группе высокого риска короче

латентный период и неблагоприятнее сценарий ЛПП, что обуславливает необходимость дифференцированной схемы мониторинга печеночных тестов.

10. Максимум случаев гиперурикемии отмечается в течение первых 1,5 месяцев приема пипразинамида, с превышением порога сывороточной концентрации мочевой кислоты 714 мкмоль/л (12 мг/дл) у трети пациентов с гиперурикемией; при дальнейшем нарастании повышается риск нефрологических осложнений. Среди пациентов группы риска частота гиперурикемии нарастает быстрее, что проявляется уже через 2 недели от начала лечения, и обуславливает необходимость дифференцированного подхода к мониторингу уровня мочевой кислоты крови у всех пациентов, получающих пипразинамид.

11. Отмена противотуберкулезных препарата (-ов) в интенсивной фазе лечения показана при развитии нежелательной реакции 3-4 степени по Критериям токсичности и/или риске необратимого поражения органа (снижение зрения, слуха, нарушение равновесия) и жизнеопасных осложнений; может обсуждаться при менее тяжелых реакциях только в случае неэффективности всех доступных консервативных мероприятий.

12. Оптимальной схемой гепатотропной терапии при ЛПП средней степени тяжести у больных туберкулезом органов дыхания является применение внутривенных инфузий адеметионина. В отличие от других схем, введение данного препарата в 2,25 раза повышает вероятность снижения трансаминаз до 2 норм (и возобновления противотуберкулезной химиотерапии) к 14-му дню наблюдения по сравнению с контрольной группой (относительный риск 2,25, 95%ДИ 1,18-4,29).

13. Алгоритмы ведения лекарственного поражения печени и гиперурикемии у больных туберкулезом органов дыхания, сформированные на основе анализа типа и тяжести клинико-лабораторных проявлений данных нежелательных реакций, позволяют объективизировать принятие решений о необходимости отмены препарата (-ов), выборе варианта медикаментозной коррекции и схемы мониторинга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По результатам обследования перед началом химиотерапии у каждого впервые выявленного больного туберкулезом органов дыхания рекомендуется определить риск лекарственного поражения печени по шкале балльной оценки, оценив в баллах наличие каждого из четырех факторов риска (женский пол — 11 баллов, аллергия на лекарственные препараты в анамнезе — 28 баллов, дефицит питания — 15 баллов, отсутствие курения в течение последних 6 месяцев - 20 баллов). При сумме баллов 35 и более, наличии любого активного заболевания печени пациент может быть отнесен в группу высокого риска лекарственного

поражения печени.

2. Дополнительным критерием риска является генотип N-ацетилтрансферазы 2, соответствующий «медленному» типу ацетилирования (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,14-6,31); при совместном учете результатов фармакогенетического тестирования и шкалы балльной оценки эффективность прогноза достигает 75%.

3. Пациентам с высоким риском лекарственного поражения печени рекомендован профилактический прием силимарина в дозе 105 мг в сутки в течение всей интенсивной фазы химиотерапии. При заболевании печени силимарин может быть заменен на другой гепатотропный препарат с доказанной эффективностью при соответствующей патологии.

4. Мониторинг аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, билирубина рекомендован в группе высокого риска – еженедельно в течение первого месяца, раз в 2 недели в течение второго месяца интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно; в группе низкого риска – раз в 2 недели в течение первых двух месяцев лечения, далее ежемесячно. Внеплановый контроль показан при появлении тошноты, рвоты, немотивированной слабости, абдоминального дискомфорта, желтухи.

5. Пациентам с исходным риском аллергических реакций (эозинофилия более 300 клеток/мкл, грибковая ко-инфекция, отягощенный аллергологический анамнез) следует по возможности избегать назначения аминогликозидов или капреомицина.

6. Пациентам с исходным риском гиперурикемии (креатинин крови более 80 мкмоль/л) дозу пиразинамида и других препаратов следует корректировать с учетом функции почек, при совместном приеме пиразинамида и фторхинолонов избегать назначения ретинола (витамина А) в составе терапии сопровождения.

7. Пациентам с исходным риском гастроинтестинальных реакций (женщины с патологией желудочно-кишечного тракта) следует избегать назначения протионамида или ПАСК; при необходимости назначения использовать принцип постепенного наращивания суточной дозы.

8. Мониторинг сывороточной концентрации мочевой кислоты рекомендуется проводить у всех пациентов, получающих пиразинамид: в группе риска гиперурикемии (креатинин крови более 80 мкмоль/л) — раз в 2 недели в течение первого месяца лечения, далее ежемесячно, остальным — ежемесячно, до завершения приема пиразинамида. Показания к внеплановому контролю — боли в суставах и клинико-лабораторные признаки поражения почек.

9. Мониторинг креатинина и мочевины крови рекомендуется проводить у всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: ежемесячно в течение интенсивной фазы химиотерапии, при хронической болезни почек - не реже чем раз в 2 недели в течение первого месяца лечения, далее не реже чем ежемесячно, в зависимости от степени нарушений. Внеплановый контроль показан при развитии системной аллергической реакции, нарушении диуреза,

болях в пояснице, гиперурикемии более 714 мкмоль/л, поражении печени.

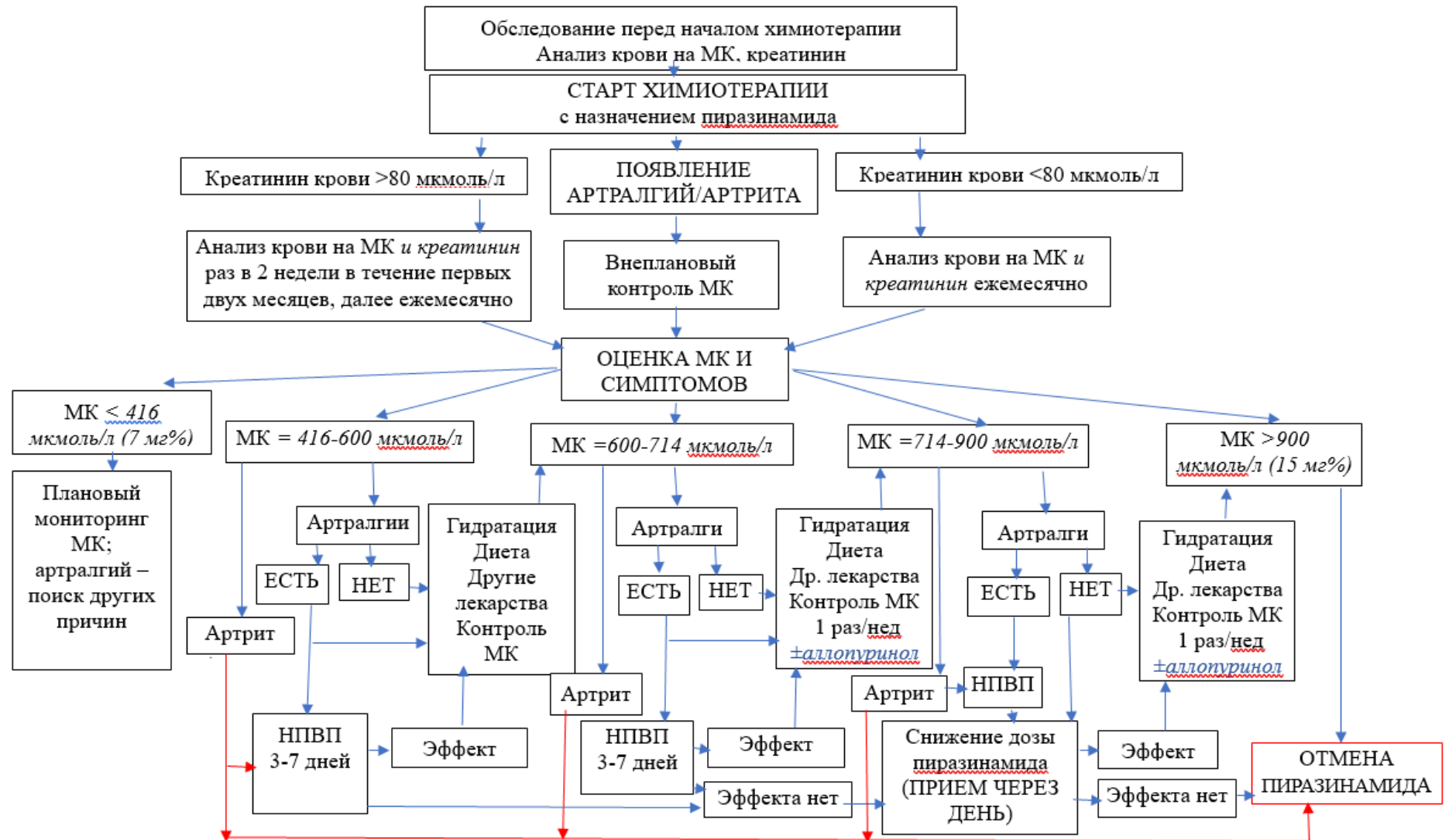
10. Контроль показателей общего анализа крови с целью диагностики гематологических и аллергических реакций рекомендуется проводить ежемесячно в течение интенсивной фазы лечения. Внеплановый контроль показан при появлении лихорадки, симптомов аллергии, поражения печени и почек, геморрагическом синдроме, выраженной астении.

11. Повышение аланиновой трансаминазы крови в 3 раза и более от верхней границы нормы в сочетании с повышением общего билирубина в 2 раза и более от верхней границы нормы и/или с любым из клинических симптомов (тошнотой, рвотой, немотивированной слабостью, абдоминальным дискомфортом, желтухой), а также повышение аланинаовой трансаминазы крови в 5 раз и более от верхней границы нормы служит показанием к отмене противотуберкулезных препаратов, проведению дообследования (для уточнения причин поражения печени, его типа и тяжести) и назначению базисных мероприятий по ведению острого гепатита (полупостельный режим, щадящая диета, дезинтоксикация, коррекция симптомов).

12. При лекарственном поражении печени без признаков острой печеночной недостаточности и/или поражения других органов лечебная тактика определяется типом нарушений печеночных тестов. При гепатоцеллюлярном или смешанном типе дополнительно к базисной терапии рекомендуется парентеральное введение адеметионина (в дозе 800-1200 мг/сут курсом 10-14 дней, с переходом на пероральный прием). При холестатическом типе показано назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10-15 мг/кг/сут; при противопоказаниях или дополнительно может быть назначен адеметионин.

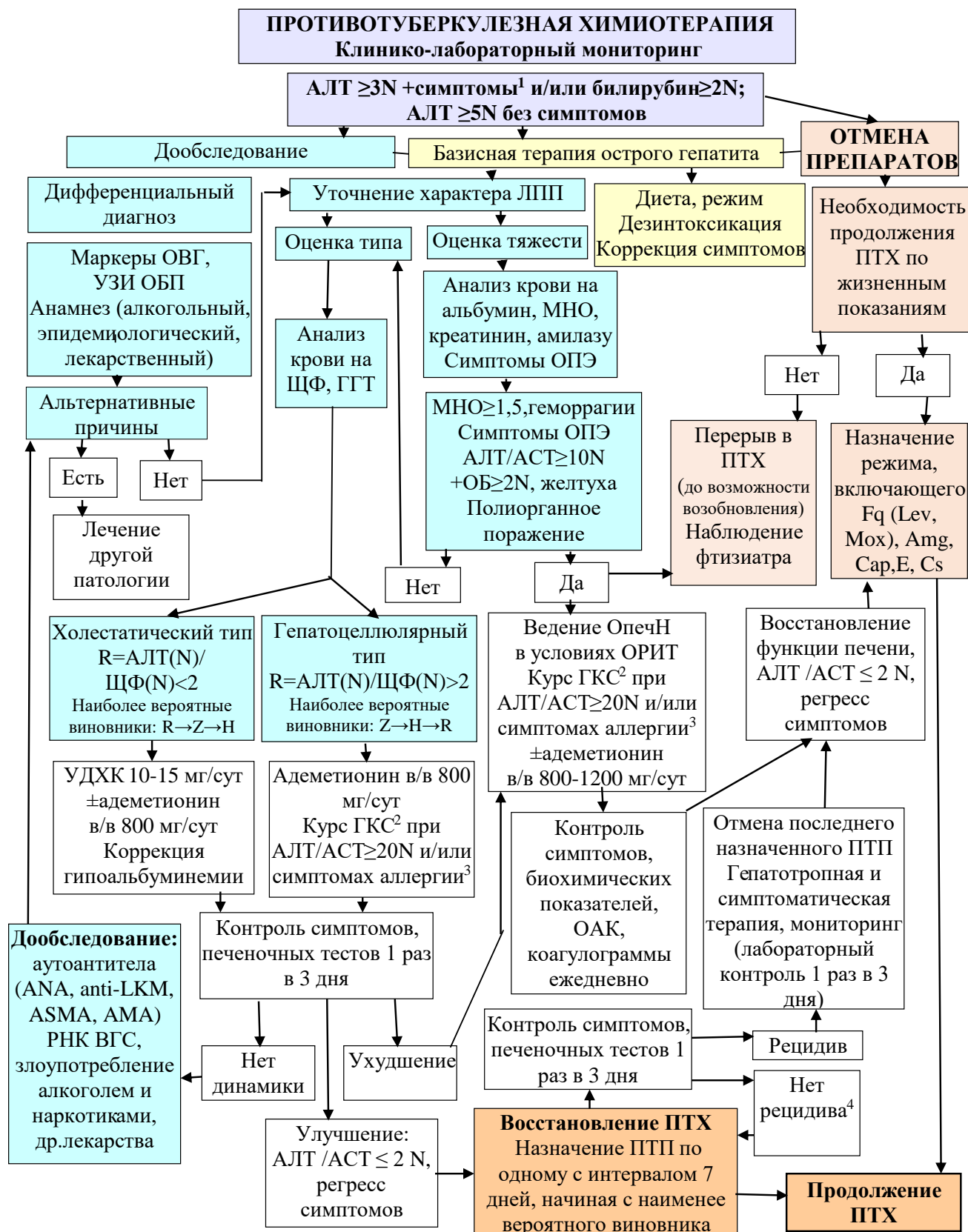
13. При бессимптомном повышении уровня мочевой кислоты крови до 600 мкмоль/л рекомендованы немедикаментозные методы коррекции (диета с ограничением пуринов, исключение алкоголя, обильное питье, коррекция терапии сопровождения) под контролем мочевой кислоты раз в 2 недели. При гиперурикемии 600-714 мкмоль/л рекомендованы немедикаментозные методы коррекции, при отсутствии противопоказаний возможно назначение аллопуринола в стартовой дозе 100 мг/сут и/или переход на интермиттирующий прием пиразинамида с еженедельным контролем мочевой кислоты. При гиперурикемии 714-900 мкмоль/л рекомендован интермиттирующий прием пиразинамида, с еженедельным контролем мочевой кислоты и креатинина крови. Отмена пиразинамида показана при гиперурикемии более 900 мкмоль/л, подагрическом артрите, выраженных артралгиях, не купируемых на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и снижения дозы пиразинамида.

Алгоритм мониторинга и ведения гиперурикемии при лечении больных туберкулезом органов дыхания



МК – мочевая кислота, НПВП –нестероидные противовоспалительные препараты

Алгоритм ведения лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии



¹ Слабость, тошнота, рвота, желтуха, абдоминальный дискомфорт. ² При отсутствии противопоказаний. ³ Лихорадка, сыпь, эозинофилия, поражение других внутренних органов. ⁴ При отсутствии рецидива на возобновление приема 2-х из 3-х гепатотоксичных препаратов третий не назначается (считается виновником ЛПП). Сокращения см. список.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова, Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом / Д.А. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 6. – С. 60-69.
2. Иванова, Д.А. Побочные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88. – № 4. – С. 161.
3. Иванова, Д.А. Эффективность и безопасность транексамовой кислоты при хирургическом лечении больных туберкулезом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Н.Л. Селезнева, И.В. Куштан, Л.В. Слогоцкая // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2012. – №4. – с.41-45.
4. Филиппов, А.В. Новый комбинированный противотуберкулезный препарат Левофлорипин в лечении впервые выявленного туберкулеза с распадом легочной ткани и бактериовыделением / А.В. Филиппов, Л.В. Мохирева, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, Н.В. Литвинова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2012. – №9. – с.38-45.
5. Иванова, Д.А. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов, Т.Н. Иванушкина // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2012. – №12. – с.15-22.
6. Иванова, Д.А. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов, Т.Н. Иванушкина // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2013. – №11. – с.25-31.
7. Литвинова, Н.В. Безопасность и эффективность применения рифапентина при лечении туберкулеза органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя / Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина, Л.В. Слогоцкая, Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – М. – 2014. – №4. – с.46-52.
8. Иванова, Д.А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №6. – с.46-52.
9. Иванова, Д.А. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – №9. – с.40-48.
10. Иванова, Д.А. Гиперурикемия при лечении больных туберкулезом: клиническое значение, факторы риска, принципы мониторинга / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2017. – №3. – с. 24-31.

11. Иванова, Д.А. Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом / Д.А. Иванова, Д. А. Кудлай, С.Е. Борисов, Н.Ю. Николенко // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. - №4. - с. 28-33
12. Иванова, Д.А. Отменить или подождать: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. - №2. - с.47-54.
13. Иванова, Д. А. Эффективность адеметионина при лекарственном поражении печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, Н.Ю. Николенко // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – №1. – с. 38-41.
14. Иванова, Д.А. Лабораторная диагностика лекарственных поражений внутренних органов на фоне противотуберкулезной химиотерапии (обзор) / Д.А. Иванова, А.М. Рыжов // Медицинский алфавит. - 2010. - Т. 3. – № 14. – С. 16-19.
15. Иванова, Д. А. Побочные эффекты лечения туберкулеза - прогнозирование, диагностика и купирование / Д.А. Иванова // Мат. IX Ассамблеи «Здоровье столицы». - М., 2010. - с. 159-160.
16. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Сб. мат. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 11-15 апреля 2011 г. - М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2011. - с. 529.
17. Иванова, Д.А. Мониторинг и купирование побочных эффектов химиотерапии – терапевтический взгляд на проблемы фтизиатрии / Д.А. Иванова, А.М. Рыжов, С.Е. Борисов // Мат. науч.-практ. конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (21-23 октября 2010 г.) – СПб., 2011. – 173-175
18. Иванова, Д. А. Эффективность и безопасность транексамовой кислоты при хирургическом лечении больных туберкулезом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Н.Л. Селезнева, И.В. Куштан, Л.В. Слогоцкая // Мат. науч.-практ. конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (21-23 октября 2010 г.) – СПб, 2011. - С.267-268
19. Иванова, Д.А. Побочное действие противотуберкулезных препаратов / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов / В сб. трудов МНПЦБТ, посв. 70-летию В. И. Литвинова. - М.: МНПЦБТ, 2011. - с. 110-130
20. Борисов, С.Е. Факторы, определяющие успех (интенсивной фазы) лечения больных туберкулезом органов дыхания / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Д.А. Иванова, Ю.Ю. Гармаш, Ю.Д. Исаева, М.В. Матвеева // Мат. X Московской Ассамблеи «Здоровье столицы» - М., 2011. – с.169
21. Рыжов, А.М. Изменения связывающей способности альбумина сыворотки крови при хирургическом лечении больных туберкулезом органов дыхания / А.М. Рыжов, Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Мат. V Научно-практической конференции

«Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ». – М., 2012 г. - с. 27

22. Иванова, Д.А. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов А.М., Рыжов Т.Н. Иванушкина // Мат. I Конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – СПб, 2012. – с.309-310

23. Иванова, Д.А. Прогнозирование и профилактика побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов // Мат. XI Московской Ассамблеи «Здоровье столицы». – М., 2012. – с.187-188

24. Иванова, Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2013. - № 1. - с. 57-65

25. Иванова, Д.А. Лекарственные поражения печени при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова, М.В. Титюхина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2014. - № 1-2. - С. 32-43.

26. Борисов, С.Е. Новый противотуберкулезный препарат - бедаквилин / С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – с. 44-51.

27. Иванова, Д. А. Гематологические реакции при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 4. – с. 56-65.

28. Иванова, Д.А. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом / Д.А. Иванова, Ж.Х. Заруди, Т. И. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2014. – № 3. – с. 58-65.

29. Иванова, Д.А. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпидемиологии, диагностический подход / Д.А. Иванова // Медицинский альянс. - 2015. - № 1. - С. 98-99.

30. Иванова, Д. А. Терапия сопровождения - необходимый компонент новых режимов химиотерапии туберкулеза / Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2015. - № 2. - с. 73-74.

31. Литвинова, Н. В. Эффективность и переносимость препарата Резонизат® в режимах химиотерапии у пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания / Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, Л.В. Слогоцкая, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2015. - № 2. - с. 78-79.

32. Родина, О.В. Частота и характер нежелательных побочных реакций на фоне противотуберкулезной химиотерапии препаратами резервного ряда / О.В. Родина, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2015. - № 2. - с. 84-85.

33. Борисов, С.Е. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесечных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова, О.В. Родина, Ю.Ю. Гармаш, С.Г. Сафонова, Е.М. Богородская // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – №3. – с.30-50
34. Фтизиатрия: Национальные клинические рекомендации / Скорняков С.Н., Шульгина М.В., Журавлев В.Ю., Тотолян А.А., Старшинова А.А., Покровский В.И., Загдын З.М., Сердобинцев М.С., Мушкин А.Ю., Борисов С.Е., Павлова М.В., Яблонский П.К., Соколович Е.Г., Аветисян А.О., Ариэль Б.М., Арчакова Л.И., Баласанянц Г.С., Беляков Н.А., Бердес А.И., Бирон М.Г., Бурлаков С.В., Васильев И.В., Васильева Е.В., Вахрушева Д.В., Вишневский А.А., Вишневский Б.И., Галкин В.Б., Гиллер Д.Б, Гринберг Л.М., Зильбер Э.К., Иванов А.К., Иванова Д. А. и др. / под ред. П. К. Яблонского – М.: ГЭОТАР, 2015. – 231 с.
35. Борисов, С.Е. Опыт формирования и реализации IV и V режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова и др. // В сб. мат. IV Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров (19-21 ноября 2015 г.) - Спб., 2015. - с. 157-159.
36. Филиппов, А.В. Безопасность режимов химиотерапии органов дыхания, включающих бедаквилин / А.В. Филиппов, Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова и др. // В сб. мат. IV Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров (19-21 ноября 2015 г.) – СПб., 2015. – с. 198-200.
37. Филиппов, А. В. Безопасность новых режимов лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ / А.В. Филиппов, С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Фтизиатрия и пульмонология. - 2016. - № 1 (12). - с. 49-50.
38. Иванова, Д.А. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, А.М. Рыжов, Т.Н. Иванушкина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2016. - № 1. - с. 73-75.
39. Рыжов, А.М. Изменения связывающей способности альбумина сыворотки крови при хирургическом лечении больных туберкулезом органов дыхания / А.М. Рыжов, Д.А. Иванова, А.А. Воробьев // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2016. - № 1. - с. 84-85.
40. Борисов, С.Е. Решение задачи этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова и др. // В сб. мат. научно-практ.конф. «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения». - М., 2016. - с. 22-23.
41. Гармаш, Ю. Ю. Результаты длительного наблюдения больных туберкулезом / Ю.Ю. Гармаш, С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова, Д.А. Иванова // В сб. мат. научно-

практ. конф. «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения». - М., 2016. - с. 37-38.

42. Иванова, Д.А. Междисциплинарные аспекты лекарственной болезни при лечении туберкулеза /Д.А. Иванова //Московская медицина. – 2017. – №2(21). - с.59-60

43. Борисов, С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом: отчет о научно-исследовательской работе МНПЦБТ № госрегистрации 01201457861 (промежуточный) / С.Е. Борисов, Л.В. Слогоцкая, Д.А. Иванова. – М., 2018. – 36 с.

44. Borisov, S. Bedaquiline-containing regimens for MDR TB treatment – Focus on the safety / S. Borisov, A. Filippov, T. Ivanushkina, D. Ivanova, N. Litvinova // Eur. Respir. J. – 2016. - №48 (Suppl. 60). - OA3518

45. Ivanova, D. Risk of serious adverse reactions during the treatment of new tuberculosis patients / D. Ivanova, S. Borisov, A. Ryzhov // Eur. Respir. J. – 2012. – № 40 (Suppl. 56). –478 s

46. Ivanova, D. Frequency, severity and risk factors of drug-induced liver injury during treatment of new tuberculosis patients / D. Ivanova, S. Borisov, A. Ryzhov // Eur. Respir. J. – 2012. – №40 (Suppl. 56). – 482s

47. Borisov, S. Bedaquiline-containing treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis / S. Borisov, T. Ivanushkina, D. Ivanova N. Litvinova, A. Filippov // Int. J. Tub. Lung Dis. - 2015. - Vol. 19. - № 12. (Suppl. 2) – S158. - PC-722-04.

48. Borisov, S.E. Bedaquiline-containing regimens for chronic XDR-TB patients: up to 120 weeks after initiation / S. Borisov, A. Filippov, T. Ivanushkina, D. Ivanova, N. Litvinova // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50. – Suppl 61. – PA3487.

Методические рекомендации

1.Иванова, Д.А. Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов / Д.А. Иванова, С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Е.М. Богородская, М.В. Журавлева. – М., 2017. – 50 с.

2.Иванова, Д.А. Персонализированный подход в лечении больных туберкулезом на основе результатов фармакогенетического тестирования / Д.А. Иванова, К.Ю. Галкина, М.А. Краснова, Е.Ю. Носова, А.А. Хахалина, С.Г. Сафонова. - М., 2018. – 30 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланиновая аминотрансфераза
АСТ	аспарагиновая аминотрансфераза
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения

ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ДИ	доверительный интервал
ИКР	интерквартильный размах
ЛПП	лекарственное поражение печени
МК	мочевая кислота
МНО	международное нормализованное отношение.
НР	нежелательная реакция
ОАК	общий анализ крови
ОПечН	острая печеночная недостаточность
ОПЭ	острая печеночная энцефалопатия
ПАСК	аминосалициловая кислота
ПТП	противотуберкулезный препарат
ПТХ	противотуберкулезная химиотерапия
РНК	рибонуклеиновая кислота
ТБ	туберкулез
УДХК	урсодезоксихолевая кислота
УЗИ ОБП	ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ЧБНЛ	число больных, которых необходимо лечить
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭФЛ	эссенциальные фосфолипиды
ATS	Американское торакальное общество
Amg	аминогликозиды
DMID	Division of Microbiology and Infection Diseases, Отделение микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергии и инфекционных болезней США
Fq	фторхинолоны
Lfx	левофлоксацин
Mfx	моксифлоксацин
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Reactions, Критерии токсичности Национального Института рака