

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

М. В. ПАВЛОВА¹, И. В. ЧЕРНОХАЕВА¹, А. А. СТАРШИНОВА¹, Н. В. САПОЖНИКОВА¹, Е. Н. БЕЛЯЕВА^{1,3}, А. Л. ЧУЖОВ^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург

³ГУЗ «Городская противотуберкулезная больница», Санкт-Петербург

Статья посвящена изучению сравнительной эффективности феназида (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат и изониазида у больных туберкулезом легких с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Получена высокая эффективность лечения «значительное улучшение» и «улучшение» у пациентов 1-й группы – 81,4%, что сопоставимо со стандартной схемой терапии (85,7%) во 2-й группе. Общее число нежелательных побочных реакций в основной группе отмечалось достоверно реже – 18,6% против 33,9%, $p < 0,05$. Гепатотоксические реакции с повышением в 2-3 раза уровня аланинтрансаминазы зарегистрированы значительно реже (9,3%) в I группе по сравнению с группой получавших изониазид – 23,2%.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная чувствительность МБТ, лечение, (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат, гидразид изоникотиновой кислоты.

TREATMENT EFFICIENCY OF DRUG SUSCEPTIBLE PULMONARY TUBERCULOSIS

M. V. PAVLOVA¹, I. V. CHERNOKHAEVA¹, A. A. STARSHINOVA¹, N. V. SAPOZHNIKOVA¹, E. N. BELYAEVA^{1,3}, A. L. CHUZHOV^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

³Municipal TB Hospital, St. Petersburg, Russia

The article describes the study of comparative efficiency of fenazid (isonicotinohydrazine-O,N') ferrous dihydrate sulphate (II) and isoniazid in drug susceptible pulmonary tuberculosis patients.

The high treatment efficiency namely significant improvement and improvement was observed in the patients of Group 1 – 84.1% which could be compared to the standard treatment regimen (85.7%) in Group 2. The total number of adverse reactions in the main group was confidently lower – 18.6% against 33.9%, $p < 0.05$. Hepatotoxic reactions with 2-3 fold increase of alanintransferase level was registered significantly less (9.3%) in Group 1 compared to the Group treated with isoniazid.

Key words: tuberculosis, MTB drug susceptibility, treatment (isonicotinohydrazine-O,N') ferrous dihydrate sulphate (II), isonicotinic acid hydrazide.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких на сегодняшний день является самой актуальной проблемой во всем мире как при туберкулезе с лекарственной устойчивостью микобактерий, так и при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий [1, 14]. Показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких не достигает в целом по стране 75,0%, клиническое излечение констатируют только у 30,0-32,0% больных [6, 12]. Наиболее частой причиной неэффективности терапии является наличие у пациентов сопутствующей патологии. По данным литературы, наиболее часто встречается сочетание туберкулеза с сахарным диабетом, хронической обструктивной легочной болезнью, гипертонической болезнью [4, 5, 9]. Назначение противотуберкулезной терапии может приводить к развитию побочных реакций. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [1, 2, 7, 8].

Основным и наиболее активным противотуберкулезным препаратом для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя является изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) – синтетическое средство бактерицидного действия, обладающее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), в особенности активно делящихся [3, 10].

Основными побочными эффектами изониазида являются гепатотоксические (повышение уровня билирубина и аминотрансфераз), нейротоксические (головокружения, головные боли, нарушения сна, периферические невриты), ангиотоксические (боли в сердце) и кожные аллергические реакции (зуд, папулезные и эритематозные высыпания) [1, 10]. Вышеперечисленные побочные токсические реакции особенно часто проявляются у больных, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, что значительно затрудняет подбор схемы химиотерапии. В связи с этим актуален выбор противотуберкулезного препарата, который не уступает по своей активности изониазиду, но не вызы-

вает характерных для него побочных токсических реакций.

Препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О, N') железа (II) сульфат дигидрат) относится к производным ГИНК, представляя собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида [3].

В условиях роста коморбидности наличие дополнительного препарата группы ГИНГ, обладающего сходной эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с гидразидом изоникотиновой кислоты (Н), имеет практическое значение. Исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Феназид® проводились в 1995-1996 гг. В условиях роста коморбидности в последние годы выполнено клиническое исследование по сравнительной эффективности и безопасности применения при туберкулезе этих препаратов.

Цель исследования: представить сравнительную эффективность и безопасность применения (изоникотиноилгидразин-О, N') железа (II) сульфат дигидрата (Феназид®) и изониазида в комплексной терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное ретроспективно-проспективное многоцентровое сравнительное исследование. Обследовано 99 пациентов.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте от 18 до 57 лет;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- туберкулез органов дыхания, подтвержденный клинико-рентгенологическими и бактериологическими данными;
- отсутствие резистентных к изониазиду и рифампицину МБТ по результатам молекулярно-генетических исследований;
- отсутствие противопоказаний к приему препарата.

Критерии исключения:

- признаки внелегочного туберкулеза;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- выделение штамма МБТ, резистентного к противотуберкулезным препаратам;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз).

Обследованные 99 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет с туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя по гендерному признаку распределились поровну и составили (52,5% – мужчин и 47,5% – женщин). Достоверных различий в распределении больных по возрасту и полу в группах наблюдения не отмечено. В ОГ 79,0% пациентов были в возрасте до 30 лет, в ГК –

71,4%. Таким образом, большинство пациентов составили лица до 30 ($m = 22 \pm 3$) лет.

У пациентов, включенных в исследование, туберкулез выявлен впервые. Чаще диагностирован инфильтративный туберкулез легких (74; 74,7%), значительно реже – диссеминированный (23; 23,3%), в том числе с бактериовыделением в 51,5% (51) случаев, с очаговым туберкулезом – 1 и туберкулезным плевритом – 1 пациент. Чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам сохранена.

Сопутствующая патология регистрировалась у каждого четвертого пациента (22; 22,2%).

Пациенты с туберкулезом легких распределены на 2 группы – основную и контрольную. В первую (основную) группу (ОГ) включено 43 пациента, которые в составе комбинированной специфической терапии получали (изоникотиноилгидразин-О, N') железа (II) сульфат дигидрат (Феназид®) перорально по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 2 мес., схема терапии: 2 феназид + рифампицин (R) + пиразинамид (Z) + этамбутол (E) и 4 Н + R/Z. Во вторую группу (контроля) (ГК) включили 56 пациентов, получавших в основной схеме лечения гидразид изоникотиновой кислоты (Н) в стандартных терапевтических дозировках (2 Н + (R) + (Z) + (E) и 4 Н + R/Z).

Обследование включало физикальные, лучевые (обзорная рентгенограмма, МСКТ грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), функциональные и лабораторные методы (исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии для определения МБТ; посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, определение свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности крови при поступлении пациента и в процессе его лечения).

При оценке эффективности лечения учитывали сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, локальных признаков болезни, нормализации показателей гемограммы, прекращения бактериовыделения. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада. В зависимости от динамики клинических, рентгенологических, лабораторных данных результаты оценивали следующим образом: «значительное улучшение» – исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» – ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада; «клиническое улучшение» – уменьшение клинических проявлений заболевания, интенсивности бактериовыделения, сохранение воспалительных и деструктивных изменений в легких; «прогресси-

рование» – ухудшение показателей клинического статуса, нарастание воспалительных изменений в легочной ткани.

По определению Всемирной организации здравоохранения, к нежелательным лекарственным реакциям относится «любая реакция на ЛС, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний». В Российской Федерации введено понятие «побочного действия»: реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению (Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Мониторинг и оценку нежелательных реакций проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) [13]. Купирование нежелательных реакций выполнено согласно методическим рекомендациям и данным исследований.

Для обработки результатов исследования использовали статистический пакет Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей применен *t*-критерий Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка № 11.2, заседание № 11 от 27.05.2014 г.).

Результаты исследования

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез легких как в I группе (30; 69,8%), так и во II группе (44; 78,0%), диссеминированные процессы имели место значительно реже (3 (30,2%) и 10 (17,9%) соответственно). Во второй группе у 1 пациента зарегистрирован очаговый туберкулез и у 1 – экссудативный плеврит. Достоверных различий по формам туберкулеза между группами не установлено.

Сопутствующая патология регистрировалась у каждого четвертого пациента (22; 22,2%).

Имели место заболевания желудочно-кишечного тракта (7) соответственно в основной группе (ОГ) у 4 и у 3 в контрольной, сахарный диабет (9) – у 5 (ОГ) и у 4 (ГК), геморрагический васкулит и аутоиммунная тромбоцитопения (2 ОГ), нейросенсорная тугоухость (3) – 1 ОГ и 2 ГК, бронхиальная астма (1) ГК. Достоверных различий между группами по сопутствующей патологии у пациентов не было.

У всех пациентов определялись симптомы интоксикации разной степени выраженности в виде повышенной утомляемости, слабости и потливо-

сти. Достоверных отличий в группах не выявлено (34,9% (15) (I) против 44,6% (25) (II), где $\chi^2 = 0,96$, $p < 0,1$).

Боли в грудной клетке беспокоили пациентов, получавших феназид, в 37,2% (16) случаев, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, – 12,5% (7). Жалобы на влажный кашель, напротив, предъявляли чаще во II группе (25; 44,6%) против 7 (16,2%) пациентов в I группе ($\chi^2 = 23,16$, $p < 0,001$).

Респираторные нарушения при аускультации регистрировали в виде жесткого или ослабленного дыхания у половины пациентов обеих групп, у $1/3$ пациентов выслушивались сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы.

Таким образом, пациенты ОГ (I) и ГК (II) групп достоверно не отличались по клиническим проявлениям заболевания.

При осмотре пациентов на момент включения в исследование и далее в течение всего периода наблюдения изменений, выходящих за пределы нормы, частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления крови, частоты дыхания, в группах не выявлено. Исследуемые показатели определяли до проведения любых процедур после пребывания пациента в покое в течение 10 мин.

ЧСС определяли на протяжении 1 мин. При наличии у пациента сердечной аритмии указывалась средняя ЧСС, подсчитанная за 3 следующие друг за другом минуты.

Артериальное давление измеряли по возможности на одной и то же руке по общепринятой методике сертифицированным прибором.

Купирование симптомов интоксикации, включая нормализацию показателей крови, происходило параллельно на всех сроках наблюдения в обеих группах без достоверных различий.

Изменения гематологических показателей, свидетельствующих о воспалительном процессе, установлены в обеих группах. Лейкоцитоз (в 11,6% (5) – в I группе и в 10,7% (6) – во II группе), повышение СОЭ до 30 мм/ч (44,0 и 33,9% соответственно), лимфопения менее 15% (23,3% (10) и 21,4% (12) соответственно) регистрировались как в I, так и во II группе в одинаковом числе случаев.

При определении свободного Fe^{2+} в сыворотке крови в анализе крови в I группе выявлено снижение уровня Fe^{2+} только у одного пациента, повышение – у 2 человек ($m = 17,6 \pm 2,3$ ммоль/л). В группе сравнения данные изменения зафиксированы у 4 больных, у 5 пациентов имело место повышение уровня свободного Fe^{2+} ($m = 20,9 \pm 2,36$ ммоль/л). Достоверных различий не выявлено.

Fe^{2+} -связывающая способность крови у пациентов I группы была в пределах референтных значений ($m = 47,4 \pm 3,3$ ммоль/л), во II группе имели место изменения уровня данного показателя: у 2 человек выше нормы, ниже нормы – у одного пациента ($m = 63,6 \pm 3,3$ ммоль/л).

К 2 мес. терапии в основной группе средние значения сывороточного железа составили $18,4 \pm 1,8$ ммоль/л; во II группе – $16,3 \pm 2,53$ ммоль/л; показатель Fe^{2+} -связывающей способности крови составил $51,0 \pm 2,8$ и $57,8 \pm 3,2$ ммоль/л соответственно, что свидетельствует о стабильности данных показателей, которые сохранились таковыми до конца терапии.

Необходимо отметить наличие гепатотоксических реакций (повышение АЛТ) при поступлении в стационар до назначения феназида в I группе у 8 (18,6%) пациентов. Во II группе до начала наблюдения таких больных было 3 (5,3%), что достоверно реже ($p < 0,05$). Пациенты получали дезинтоксикационную терапию в виде внутривенных капельных вливаний в течение недели с нормализацией АЛТ, после чего пациенты были включены в исследование и назначена противотуберкулезная терапия.

Рентгенологические изменения характеризовались преимущественно односторонними поражениями – 52,0% (I) и 80,7% (II) – в пределах трех бронхолегочных сегментов – 46,5% (I) и 71,4% (II). Двусторонние изменения в обеих группах представлены в противоположном легком в основном очагами отсева без признаков деструкции в них. Рентгенологическая картина патологического процесса определялась формой специфического поражения: диссеминированный туберкулез характеризовался чаще двусторонним поражением верхних долей обоих легких, очаговые изменения, сливаясь, образовывали мелкие инфильтраты. Инфильтративный туберкулез в группах представлен: округлыми инфильтратами у 8 (26,7%) (I) и 15 (34,0%) (II) соответственно; облаковидными – 10 (33,3%) (I) и 12

(31,8%) (II); лобитами – 12 (40,0%) (I) и 15 (34,1%) (II). Следует подчеркнуть, что у большинства больных обеих групп преобладал экссудативный тип воспаления 38 (88,3%) (I) и 49 (87,5%) (II), продуктивный тип выявлен у 11,7 и 12,5% соответственно.

У больных основной и контрольной групп регистрировались участки деструкции у 6 (14,6%) и 11 (17,8%) соответственно и одиночные сформированные полости мелких и средних размеров в первой группе – 37 (86,0%), во второй – 43 (79,6%). У двух пациентов контрольной группы деструкция не определялась. Сопоставимость рентгенологической картины туберкулезного поражения легких по распространенности и характеру деструктивных изменений явилась основанием для назначения адекватной химиотерапии и определила однотипность режимов этиотропного лечения.

Положительные результаты исследования мокроты и промывных вод бронхов, по данным посева «посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960», выявили бактериовыделение у 22 (51,2%) и 29 (51,8%) пациентов в I и II группах, в том числе методом бактериоскопии – в 20,0 и 11,5% случаев перед началом терапии (рис.).

На фоне терапии уже к 1-му мес. прекращение бактериовыделения достигнуто у трети больных – 31,8% (I) и 34,4% (II), ко 2-му мес. практически все пациенты прекратили выделять микобактерии туберкулезного комплекса – 95,4% (I) и 92,0% (II). Данный результат сохранился до 6 мес. основного курса химиотерапии.

Положительная рентгенологическая динамика в обеих группах к 1-му мес. была достигнута в оди-

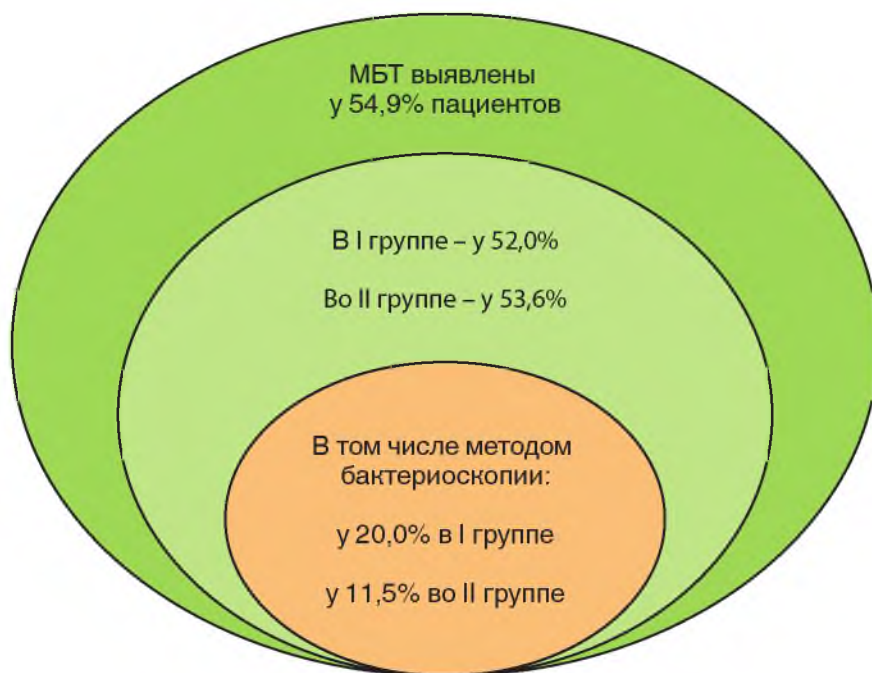


Рис. Результаты бактериологического исследования в группах сравнения

Fig. Results of bacteriological tests in the comparison groups

наковом числе случаев (9,3 и 7,1% соответственно). В дальнейшем темпы рассасывания воспалительных изменений в легочной ткани в группах наблюдения продолжались и к 2 мес. Значительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания значительного количества очагов и инфильтративных изменений, в том числе закрытие полостей распада, без достоверных различий достигнута в обеих группах к 2 мес. в 81,4% (35) случаев (I) и в 85,7% (48) случаев (II).

К 6 мес. наблюдения участки распада легочной ткани регистрировали у единичных больных основной и контрольной групп: у 2 больных визуализировали неоднородной структуры инфильтрат небольших размеров, у 3 – санированные остаточные полости на фоне немногочисленных очагов, у 3 больных сохранялись каверна, хотя и меньших размеров, и очаговые изменения.

Во II группе к этому сроку томографически у 1 пациента определяли неоднородные мелкие фокусы казеозно-некротического типа, у 5 – тонкостенные остаточные полости, у 2 – каверны средних размеров в зоне сохраняющейся инфильтрации.

То есть в результате лечения «значительное улучшение» достигнуто в 81,4% (35) случаев в I группе и в 85,7% (48) – во II группе, «улучшение» специфического процесса имело место в 18,6 и 14,2% случаев соответственно. Прогрессирования туберкулеза в группах не отмечено. Достоверной разницы по эффективности терапии в группах не получено.

Нежелательные побочные реакции в основной группе наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (18,6% (8) против 33,9% (19), где $\chi^2 = 3,91, p < 0,05$).

На фоне применения феназида токсические проявления со стороны печени возникали достоверно реже – у 9,3% пациентов основной и у 23,2% контрольной групп. Степень выраженности данных реакций соответствовала 1-й степени (повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза, билирубина в 1,5 раза выше границы нормы). Эти реакции купировались назначением дезинтоксикационной терапии ремаксомом внутривенно капельно в течение 5-6 дней. К 5-му дню, как правило, трансаминазы (АлАт и АсАт) нормализовались как в I, так и во II группах.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) отмечены у 2 пациентов, получавших изониазид, в основной группе такие реакции не зафиксированы. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначали метоклопрамид (церукал) из расчета 10 мг 3-4 раза в сутки. Аллергические реакции купировали назначением десенсибилизирующей терапии. Кардиотоксические реакции в виде повышения артериального давления нормализовались назначением гипотензивных препаратов.

При оценке нежелательных реакций все реакции соответствовали 1-2-й степени тяжести: легкие –

с проявлением симптомов, которые купировались без применения симптоматической терапии, и умеренные, у которых симптомы купировались после назначения соответствующей терапии. Нежелательных реакций, соответствующих 3, 4 и 5-й степеням тяжести, не зафиксировано.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких с использованием в схеме полихимиотерапии феназида составила 81,4%, что сопоставимо со стандартной схемой терапии (85,7%) при включении изониазида. Общее число нежелательных побочных реакций в основной группе отмечалось достоверно реже (18,6% против 33,9%, $p < 0,05$). Гепатотоксические реакции с повышением аланинтрансаминазы в 2-3 раза зарегистрированы в 9,3% случаев в I группе, что значительно реже, чем во II группе, – 23,2%.

Выводы

1. (Изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат (феназид) в терапии туберкулеза легких по эффективности сопоставим с гидразидом изоникотиновой кислоты (изониазид) по купированию симптомов интоксикации, абациллированию и рентгенологической динамике.

2. Схема терапии с включением (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат хорошо переносится больными, что особенно важно у пациентов с сопутствующей патологией и невозможности приема гидразида изоникотиновой кислоты.

3. Гепатотоксические реакции устанавливались достоверно чаще у пациентов с включением в схему химиотерапии гидразида изоникотиновой кислоты.

4. На фоне применения (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат изменений показателей железа в крови на фоне терапии в периоде наблюдения не получено.

5. Феназид достоверно лучше переносится и позволяет получить высокую эффективность терапии туберкулеза (81,4%), сопоставимую с изониазидом (85,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Борзакова С. Н., Аксёнова В. А., Рейзис А. Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 3-12.
3. Борисова М. И., Стаханов В. А., Жаркова Т. И. Клиническая эффективность применения феназида у больных туберкулезом легких с плохой переносимостью изониазида: Тезисы докладов VIII Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 426.
4. Жукова Е. М. Совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 29 с.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 5-8.

6. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Эпидемиология и гигиена. – 2012. – № 4. – С. 6-13.
7. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе у детей // Туб. и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 1. – С. 36-39.
8. Павлова М. В. и др. Клинико-экспериментальная оценка эффективности ремаксола при гепатотоксических проявлениях химиотерапии туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, спец. выпуск. – С. 124.
9. Павлова М. В. и др. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 67-71.
10. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств / под ред. В. Б. Кузина // Противомикробные средства. – Н. Новгород, 2008. – 68 с.
11. Сельцовский П. П. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида // Пробл. туб. – 2001. – № 10. – С. 29-31.
12. Стерликов С. А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 16-20.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0. Cancer Therapy Evaluation Program. – 2004. (www.ctep.cancer.gov).
14. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. – 448 p.
12. Sterlikov S.A. Description and outcomes of the main treatment course of new pulmonary tuberculosis patients, registered in 2011. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 7, pp. 16-20. (In Russ.)
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0. Cancer Therapy Evaluation Program. 2004, (www.ctep.cancer.gov).
14. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. 448 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.
Тел.: 8 (812) 579-25-01.

Павлова Мария Васильевна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: mv@spbniif.ru

Старшинова Анна Андреевна
доктор медицинских наук, руководитель отдела
фтизиопульмонологии.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Сапожникова Надежда Валентиновна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru

Чернохаева Ирина Владиславовна
врач-ординатор отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Беляева Екатерина Николаевна
Городская противотуберкулезная больница № 2,
заведующая фтизиотерапевтическим отделением для
больных с лекарственной устойчивостью, врач-фтизиатр,
младший научный сотрудник отделения терапии
туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Чужов Александр Львович
врач-фтизиатр ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ, заместитель главного
врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Пушкинский
противотуберкулезный диспансер»,
196602, г. Пушкин, Павловское шоссе, д. 14.
Тел.: 8 (812) 465-35-94.
E-mail: chuzhov@mail.ru.

Поступила 24.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthiisopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 579-25-01.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Ayzikov D.L. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie*. [Side effects of anti-tuberculosis drugs and their management techniques. Manual]. St. Petersburg, 2011, 88 p.
2. Borzakova S.N., Aksyonova V.A., Reizis A.R. Drug-associated liver disorders in children ill with tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2010, no. 8, pp. 3-12. (In Russ.)
3. Borisova M.I., Stakhanov V.A., Zharkova T.I. Clinical efficiency of fenazid in pulmonary tuberculosis patients poorly tolerating isoniazid. *Tezisy dokladov VIII Rossiyskogo Natsionalnogo Kongressa Chelovek i lekarstvo*. [Abstract Book of the VIIIth Russian National Congress on Man and Medication]. Moscow, 2001, pp. 426.
4. Zhukova E.M. *Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s soputstvuyushhim bronkhooobstruktivnym sindromom: Diss. dokt. med. nauk*. [Improvement of diagnostics and treatment of pulmonary tuberculosis with concurrent bronchial obstructive syndrome. Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2009, 29 p.
5. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Pathophysiological background of the negative effect of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 5-8. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Impact of HIV-infection on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Gigiena*, 2012, no. 4, pp. 6-13. (In Russ.)
7. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimization of chemotherapy regimens in primary tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2009, vol. 86, no. 1, pp. 36-39. (In Russ.)
8. Pavlova M.V. et al. *Kliniko-eksperimentalnaya otsenka effektivnosti remaksola pri gepatotoksicheskikh proyavleniyakh khimioterapii tuberkuleza. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. [Clinical and experimental evaluation of the efficiency of remaxol in case hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis chemotherapy. Reviews of clinical pharmacology and medication therapy]. 2015, vol. 13, sp. iss., pp. 124.
9. Pavlova M.V. et al. Specific course and treatment efficiency of pulmonary tuberculosis in the pregnant woman. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 67-71. (In Russ.)
10. *Pobochnye deystviya antibakterialnykh khimioterapevticheskikh sredstv*. [Side effects of anti-bacterial chemotherapy medications]. Edited by V.B. Kuzin, *Protiomikrobnnye Sredstva Publ.*, N. Novgorod, 2008, 68 p.
11. Seltsovsky P.P. et al. Integral research of fenazid efficiency. *Probl. Tub.*, 2001, no. 10, pp. 29-31. (In Russ.)

Maria V. Pavlova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pulmonary
Tuberculosis Treatment Department.
E-mail: mv@spbniif.ru

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Head of Phthysiology Department.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Nadezhda V. Sapozhnikova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Pulmonary Tuberculosis Treatment Department.
E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru

Irina V. Chernokhaeva

Resident Physician of Pulmonary Tuberculosis Treatment
Department.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Ekaterina N. Belyaeva

Municipal TB Hospital no. 2,
Head of TB Treatment Department for Drug Resistant Patients,
TB Doctor, Junior Researcher of Pulmonary TB Treatment
Department

St. Petersburg Research Institute of Phthysiology,
Russian Ministry of Health.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Alexander L. Chuzhov

TB Doctor of St. Petersburg Research Institute
of Phthysiology, Russian Ministry of Health, Deputy
Head Doctor on Medicine

Pushkin TB Dispensary,

14, Pavlovskoye Rd, Pushkin, 196602
Phone: +7 (812) 465-35-94.
E-mail: chuzhov@mail.ru.

Submitted on 24.02.2016