

УДК: 616.24-002.5-085.06

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ХИМИОТЕРАПИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА**

Вольф С. Б. (volf\_sb@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В статье дан анализ нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные лекарственные средства. Противотуберкулезные лекарственные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают неблагоприятное действие и на макроорганизм, которое может проявляться определенными клиническими симптомами. По данным литературы проанализированы частота и характер нежелательных побочных реакций, их влияние на различные органы и системы организма. Показано, что развитие неустрашимых побочных реакций ведет к изменению схемы химиотерапии туберкулеза и снижает эффективность лечения заболевания.*

**Ключевые слова:** нежелательные побочные реакции, противотуберкулезные лекарственные средства, химиотерапия, туберкулез

Туберкулез как инфекционное заболевание и социальная проблема сохраняет в мире высокую актуальность [40]. Одно из отрицательных проявлений туберкулезной инфекции на современном этапе – увеличение лекарственно-устойчивых форм туберкулезной инфекции. Так, показатель частоты выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью среди новых случаев заболевания составил 32,7%, у ранее леченых пациентов – 76,6% [7]. Резистентный туберкулез представляет собой наиболее опасный источник инфекции, плохо поддается лечению и в значительной степени обуславливает уровень инвалидности и смертности.

Не вызывает сомнения тот факт, что химиотерапия занимает ведущее место в лечении пациентов с туберкулезом как этиотропный метод, сущность которого заключается в уничтожении микобактериальной популяции или подавлении её размножения. Только при элиминации МБТ возможен запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме пациента условий для полноценного клинического излечения. Однако, учитывая вышеизложенные аспекты эпидемиологической ситуации, клиники туберкулеза в современных условиях, возникла необходимость внесения соответствующих изменений в схемы химиотерапии. В настоящее время в схемах химиотерапии используется одновременно от 4 до 7 противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС). При этом длительность их применения составляет 6-24 месяца.

Противотуберкулезные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают также неблагоприятное действие и на макроорганизм, которое может проявляться определенными клиническими симптомами. Это связано прежде всего с тем, что ПТЛС не обладают абсолютной избирательностью действия и могут влиять на разные органы и системы организма, вызывая нежелательные побочные эффекты и неблагоприятные побочные реакции [25].

Развитие побочного действия противотуберкулезных препаратов зависит от ряда причин. С одной стороны, имеет значение вид препарата, форма его применения, доза и длительность лечения, сочетание с другими лекарственными средствами. С другой стороны, играет определенную роль состояние организма пациента – возраст, функциональное состояние ряда внутренних органов и систем, характер индивидуальной реактивности, аллергическая настроенность и т.п. [18]. Полихимиотерапия туберкулеза,

включающая разные комбинации ПТЛС, оказывает негативное действие на многие его органы и системы. Нередко у пациентов с туберкулезом на фоне лечения возникают нарушения функции органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной и периферической нервной системы, иммунной системы, сердечно-сосудистой системы, системы кроветворения [1, 20, 21, 27]. Диспептические расстройства в виде метеоризма, тошноты, рвоты, ухудшения аппетита и т.д. отмечаются у 23,5-44,9% пациентов [5, 11, 12]. При этом у 81,2% пациентов с туберкулезом на фоне лечения возникают те либо иные нарушения кишечной абсорбции, у 97,2% пациентов после 2-3-месячной химиотерапии выявлены стойкие патологические сдвиги в микроэкологии кишечника, вплоть до глубокого дисбактериоза [6]. Гепатотоксические реакции, сопровождавшиеся отклонениями от нормы биохимических показателей крови, а нередко и клиническими проявлениями лекарственного гепатита, по данным ряда авторов, наблюдались у 14,7-23,9% пациентов [8, 13, 16, 30]. В то же время у подростков частота развития гепатотоксических реакций колебалась от 30,4% при лечении 3 ПТЛС до 33,8% при использовании 4-5 ПТЛС [17]. Нарушение функции почек в процессе химиотерапии связано с повышением проницаемости клубочкового фильтра при одновременном снижении клубочковой фильтрации и изменении концентрационной и азотовыделительной функции. Нефротоксические реакции, возникшие на фоне химиотерапии, развивались у 7,2-21,1% пациентов [1, 11, 12, 26.]. Нейротоксические побочные реакции на ПТЛС проявляются симптомами поражения центральной и периферической нервной системы [34]. Изменения в ЦНС часто возникают на ранних этапах химиотерапии и проявляются головной болью, головокружениями, расстройствами сна, эпилептоподобными припадками, депрессивным синдромом и т.д. При проведении химиотерапии реакции такого рода встречаются у 5,9-15,2% пациентов [5, 15, 17, 33]. Противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин) оказывают токсическое влияние на VIII пару черепно-мозговых нервов, обуславливая нарушения слуха и вестибулярные расстройства [1, 6]. В процессе химиотерапии ототоксические реакции возникают у 3,1-12,9% пациентов [26, 32]. Нарушения периферической нервной системы в виде полиневритов, полинейропатий и связанные с ними парестезии конечностей, атаксии, мышечная слабость и т.д., выявлялись у 1,2-12,9% заболевших [12, 13, 15]. Часть пациентов (1,5-8,3%) отмечали появление артропатий в процессе химиотерапии [31, 36]. Клиницисты наблюдали

негативное влияние ПТЛС и на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся в виде стенокардии, пароксизмальной тахикардии, перепадами артериального давления у 10,7-12,5% пациентов [3, 28]. Редко негативные проявления химиотерапии туберкулеза развивались в виде бронхоспазма, эозинофильных инфильтратов в легких, гинекомастии, кандидамикоза, нарушения зрения. По данным многочисленных авторов, частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах, от 16,9 до 97,0% [9, 19, 31, 36, 37]. В. Ю. Мишин с соавторами наблюдали появление нежелательных побочных реакций (НПР) на ПТЛС у 16,9% пациентов, получавших стандартные комбинации туберкулостатических препаратов, Ф. К. Ташпулатова отмечала НПР у 58% пациентов, С. В. Николаева – у 27,7%, В. А. Краснов отмечает их появление у 45%. С развитием лекарственной устойчивости МБТ к ПТЛС, и особенно множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), возникала необходимость лечения пациента туберкулостатическими препаратами резервного ряда. Они дороги, менее эффективны и более токсичны в сравнении с основными ПТЛС. Побочные реакции, вызываемые этими препаратами, могут ограничивать возможности проведения полноценного курса химиотерапии [21, 29, 32]. При лечении ПТЛС резервного ряда НПР возникли у 72,8% обследованных [11]. По данным Г. А. Мусабековой, НПР на ПТЛС отмечались у 86,4% пациентов, получавших резервные туберкулостатики, выпускаемые фармацевтическими фирмами США и Германии, и у 97,0% пациентов, получавших ПТЛС, выпускаемые в Индии. При лечении детей и подростков негативные проявления химиотерапии туберкулеза встречаются довольно часто. Так, НПР на ПТЛС, по данным Н. В. Юхименко, наблюдались у 36% детей, получавших стандартную схему терапии. В. Я. Гергерт и Л. И. Русакова наблюдали явления лекарственной непереносимости у 49% подростков с распространенным туберкулезом органов дыхания. Е. С. Овсянкина с соавторами отмечают развитие НПР при стандартных режимах химиотерапии у 53,1% детей и подростков. Нередко НПР на ПТЛС выявляются у лиц пожилого и старческого возраста. По данным М. А. Карачунского, у пациентов этой возрастной группы лекарственная непереносимость встречается у 22% пациентов на этапе интенсивной химиотерапии, проводимой в стандартном режиме. При лечении современного туберкулеза, согласно протоколам лечения, в схемах химиотерапии используется 4 и более ПТЛС. Увеличение числа туберкулостатиков может осложнить химиотерапию туберкулеза. По влиянию количества противотуберкулезных препаратов на частоту развития НПР на них мнения авторов разделились. Одни отрицают наличие такого влияния, по мнению других, с ростом числа ПТЛС растет и частота развития на них НПР. В. Ю. Мишин с соавт. выявили лишь тенденцию к нарастанию частоты НПР с увеличением количества противотуберкулезных препаратов в схеме химиотерапии. Такой же точки зрения придерживается и В. И. Чуканов с соавторами. В. А. Краснов и И. Г. Урсов приводят данные об увеличении частоты развития ПР до 40% у пациентов при назначении 4 ПТЛС в сравнении с 20% у пациентов, леченых 3 ПТЛС. Введение схем лечения пациентов с туберкулезом, предложенных ВОЗ, в частности полихимиотерапии, увеличило число появления НПР на ПТЛС. По данным С. В. Николаевой, наблюдается тенденция к росту

частоты побочного действия ПТЛС с 20,2 до 27,7%. Схожие результаты приводит М. А. Тхоровский, где частота аллергических побочных реакций возросла с 11,65% до 15,95%. Среди туберкулостатиков основного ряда, применяющихся в стандартных схемах химиотерапии, наиболее часто НПР вызывал стрептомицин (15,1-32%), реже – изониазид (5,3-10,1%) и рифампицин (5,8-11,6%). Побочные реакции на пиразинамид и этамбутол наблюдались у 3,4-4,7% и 2,2-7,1% пациентов, соответственно [5, 10, 33]. Результаты анализа частоты НПР, вызванных отдельными ПТЛС резервного ряда, показали, что чаще всего НПР возникали при применении ПАСК (80%), клофазимина (87,5%), капреомидина (59,4%), протинамида (51,4%) и кларитромицина (57,1%) [11, 12, 20].

Одной из значимых причин развития побочных реакций на химиотерапию является наличие у пациентов сопутствующей туберкулезу патологии, влияющей на процессы метаболизма в организме, его иммунорезистентность, аллергическую настроенность, возможность к репаративным процессам. Анализ литературных данных позволяет считать, что мнение исследователей о влиянии сопутствующей патологии на частоту развития НПР в целом едино. А. В. Елькин с соавторами отмечают, что НПР на ПТЛС наблюдались лишь у 12% пациентов без сопутствующей патологии и у 16% пациентов с ХОБЛ, 43% и 52% – с язвенной болезнью и патологией печени, соответственно, 55% – с сахарным диабетом. В целом частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с НПР на ПТЛС колебалась от 34,3 до 97% [6, 22, 31, 32]. Токсические НПР обусловлены как самими ПТЛС, так и продуктами их распада. Они зависят от дозы препарата, путей его введения и носят, как правило, органический характер, возникая либо вследствие раздражающего или некротизирующего влияния на внутренние органы и системы, либо при прямом фармакологическом действии на обменно-ферментативные процессы. Как осложнение химиотерапии, НПР токсического характера встречаются довольно часто. По литературным данным, частота развития токсических НПР на ПТЛС колеблется в пределах 24,5-62,8% [28, 32, 33]. Аллергические НПР связаны с повышенной чувствительностью организма пациента к повторному введению ПТЛС и могут протекать как по немедленному, так и замедленному типу [2, 14, 34, 35]. Развитие лекарственной аллергии может проявляться анафилактическим шоком, бронхоспазмом, крапивницей, отеком Квинке, тромбоцитопенией, лейкопенией, лекарственной лихорадкой [4, 24, 38]. Аллергические побочные реакции как осложнение химиотерапии туберкулеза наблюдаются у 7,6-40,4% пациентов [1, 17, 24, 34]. В ряде случаев характер побочной реакции определяют как токсико-аллергический (смешанный). Реакции подобного характера наблюдаются у 8,1-17,3% пациентов [6, 13, 28, 32]. Выраженность проявлений побочных реакций на ПТЛС может быть разной. По данным Ф. К. Ташпулатовой, НПР легкой степени отмечались у 20,7% пациентов, среднетяжелой – у 48,3%, тяжелой – у 31,0%. Схожие данные приводит Г. А. Мусабекова, где легкие НПР наблюдались у 16,7% пациентов, средней степени тяжести – у 47,7% и тяжелые – у 22,0%. В клинической практике рациональным является разделение НПР на устранимые и неустранимые. Неустранимый характер НПР на ПТЛС, как правило, требует отмены «препарата-виновника» с заменой его на другой, что ведет к изменению начального

режима химиотерапии и может негативно сказаться на результатах лечения [39]. Неустраняемые побочные реакции отмечались, по данным В. Ю. Мишина с соавторами, у 33,3% пациентов, имевших НПР, что составило 5,6% от всех лечившихся пациентов. Схожие результаты опубликованы и другими авторами: Г. А. Мусабековой – у 34,0% пациентов с НПР, В. Я. Гергертом и Л. И. Русаковой – у 26,4% заболевших с НПР, Е. С. Овсянкиной с соавторами – у 53,2% пациентов с НПР. Следует отметить, что использование противотуберкулезных препаратов резервного ряда повышает частоту неустраняемых реакций. По данным В. И. Чуканова с соавторами, канамицин пришлось отменять у 27,8% пациентов, амикацин – у 17,2%, капреомицин – у 12,5%, циклосерин – у 6,1%, ПАСК – у 8,3%.

Качество любого лечения определяется его эффективностью. Развитие осложнений химиотерапии в виде побочных реакций на ПТЛС негативно отражается на результатах лечения пациентов с туберкулезом. С. В. Николаевой при анализе эффективности лечения пациентов с туберкулезом и частоты развития у них НПР на ПТЛС обнаружена обратная корреляционная связь средней силы  $r=-0,78$ ,  $p<0,01$ . Развитие НПР у пациентов с туберкулезом способствует снижению показателя прекращения бактериовыделения в первые 3 месяца лечения до 69,5%, в сравнении с контролем – 83,6%,  $p<0,05$  [5]. С этим согласуются и данные Э. Ливчане, где частота абацилирования у пациентов с НПР составила  $62,6\pm 3,7\%$  против  $91,8\pm 3,5\%$  у пациентов без НПР,  $p<0,01$ , а закрытие полостей распада, соответственно,  $23,3\pm 2,7\%$  и  $79,5\pm 6,1\%$ ,  $p<0,01$ . На более низкую эффективность противотуберкулезной терапии у пациентов с НПР на ПТЛС указывают и другие авторы [12, 23, 31, 32, 34].

Частота и характер НПР определяется не только фармакологическими свойствами ПТЛС, но и способами применения медикаментозных средств, а также

индивидуальной реактивностью организма пациента, его возрастом, наличием у него сопутствующей патологии и т.д. Полноценное, объективное обследование пациента позволяет фтизиатру использовать в лечении стандарт-ные схемы полихимиотерапии либо индивидуализировать противотуберкулезное лечение, определив комбинацию ПТЛС, их дозы и пути введения. Постоянный клинико-лабораторный контроль за функциональным состоянием органов и систем пациента позволяет своевременно выявить развитие НПР и принять меры по их устранению. Своевременная диагностика НПР и рациональное использование корректирующих средств дают возможность, маневрируя назначениями, вести непрерывную комбинированную химиотерапию, вплоть до клинического излечения пациента. Знание же механизма воздействия ПТЛС на разные системы организма необходимо для правильного подбора корректирующих средств. Полное представление о механизмах терапевтического и побочного действия ПТЛС позволяет постепенно разрабатывать более рациональные методы устранения побочного влияния химиотерапии на организм пациента [26, 28, 33].

### Выводы

1. Частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах – от 16,9 до 97,0%.
2. При лечении ПТЛС резервного ряда НПР возникли у 72,8% обследованных пациентов.
3. В целом частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с НПР на ПТЛС колебалась от 34,3 до 97%.
4. Своевременная диагностика НПР и рациональное использование корректирующих средств позволяют, маневрируя назначениями, вести непрерывную комбинированную химиотерапию, вплоть до клинического излечения пациента.

### Литература

1. Гергерт, В. Я. Индивидуальные подходы к комплексному лечению рас-пространенных туберкулезных процессов у подростков / В. Я. Гергерт, Л. И. Русакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 33-37.
2. Горячкина, Л. А. Распространенность аллергических заболеваний среди взрослого населения Удмуртской республики / Л. А. Горячкина, Н. Г. Астафьева, Е. В. Яковлева // Аллергология. – 2005. – № 1. – С. 17-20.
3. Елькин, А. В. Результаты хирургического лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями / А. В. Елькин, Ю. М. Репин, Ю. Н. Левашев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 11. – С. 22-25.
4. Емельянов, А. В. Современные представления о механизмах развития и лечения крапивницы / А. В. Емельянов, Л. А. Горячкина // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 45-48.
5. Карачунский, М. А. Эффективность интенсивного этапа химиотерапии туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста / М. А. Карачунский, Т. Е. Уварова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 19-21.
6. Карачунский, М. А. Переносимость интенсивной химиотерапии больными старческим туберкулезом / М. А. Карачунский, Г. О. Каминская, Т. Е. Уварова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 25-27.

### Literatura

1. Gergert, V. Ja. Individual'nye podhody k kompleksnomu lecheniyu ras-prostranennyh tuberkuleznyh processov u podrostkov / V. Ja. Gergert, L. I. Rusakova // Problemy tuberkuleza i boleznei leg-kih. – 2006. – № 8. – S. 33-37.
2. Gorjachkina, L. A. Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevanii sredi vzroslogo naselenija Udmurtskoj respubliky / L. A. Gorjachkina, N. G. Astaf'eva, E. V. Jakovleva // Allergologija. – 2005. – № 1. – S. 17-20.
3. El'kin, A. V. Rezul'taty hirurgicheskogo lechenija bol'nyh progressiruyushim tuberkulezom legkih s soputstvuyushimi zabolevanijami / A. V. El'kin, YU. M. Repin, YU. N. Levashov // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2005. – № 11. – S. 22-25.
4. Emel'janov, A. V. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah razvitija i lechenija krapivnicy / A. V. Emel'janov, L. A. Gorjachkina // Allergologija. – 2006. – № 1. – S. 45-48.
5. Karachunskii, M. A. Yeffektivnost' intensivnogo yetapa himioterapii tuberkuleza u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta / M. A. Karachunskii, T. E. Uvarova // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2004. – № 3. – S. 19-21.
6. Karachunskii, M. A. Perenosimost' intensivnoi himioterapii bol'nymi starcheskim tuberkulezom / M. A. Karachunskii, G. O. Kaminskaja, T. E. Uvarova // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2004. – № 3. – S. 25-27.

7. Контролируемое лечение – залог успеха химиотерапии туберкулеза / Г. Л. Гуревич [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы между-нар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ ПиФ ; редкол.: Г. Л. Гуревич (пред.) [и др.]. – Минск, 2014. – С. 12–18.
8. Корниенко, С. В. Особенности гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких с сопутствующим активным хроническим вирусным гепатитом или персистирующим вирусным гепатитом / С. В. Корниенко, С. А. Григоренко // Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. – Т. 93, № 5. – С. 87-80.
9. Краснов, В. А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом / В. А. Краснов, И. Г. Урсов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 21-26.
10. Кульгавеня, Е. В. Токсическое влияние противотуберкулезных препаратов на сперматогенез / Е. В. Кульгавеня, Е. В. Брижатюк, С. А. Медведев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 5. – С. 29-32.
11. Ливчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы её диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Э. Ливчане ; ЦНИИ туберкулеза РАМН. – Москва, 2003. – 22 с.
12. Мусабекова, Г. А. Диагностика, устранение и профилактика побочных реакций при лечении резистентных форм туберкулеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.26 / Г. А. Мусабекова ; Нац. центр проблем туберкулеза. – Алматы, 2006. – 20 с.
13. Николаева, С. В. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких при развитии побочного действия противотуберкулезных препаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 ; 14.00.26 / С. В. Николаева ; Иркут. гос. ин-т усовершенствования врачей МЗ РФ. – Иркутск, 2003. – 23 с.
14. Новиков, Д. К. Аллергия на лекарства и медикаменты : учеб. пособие / Д. К. Новиков, В. И. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск, 2003. – 80 с.
15. О раннем переводе на амбулаторное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких / И. Г. Урсов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 2. – С. 25-27.
16. Особенности течения туберкулеза легких у больных с патологией печени / В. А. Краснов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 26-28.
17. Панова, Л. В. Частота развития и виды побочных реакций на химиотерапию у подростков, больных туберкулезом / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 28-30.
18. Побочные действия лекарственных средств: общие механизмы проявлений; пути профилактики / В. Б. Кузин [и др.] // Нижегород. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 89-95.
19. Просветов, Ю. В. Осложнения вследствие применения лекарственных препаратов при химиотерапии больных туберкулезом как проблема фтизиатрии / Ю. В. Просветов // Укр. химиотерапевт. журн. – 2000. – № 2. – С. 44-46.
20. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата перхлорон / Е. Н. Беляева [и др.]
7. Kontroliruemoe lechenie – zalog uspeha himioterapii tuberkuleza / G. L. Gurevich [i dr.] // Mul'tirezistentnyi tuberkulez: kliniko-yepidemiologicheskie osobennosti i taktika lechenija : materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Vnedrenie novyh podhodov v bor'be s M/SHLU-TB v Belarusi», Minsk, 13-14 nojab. 2014 g. / M-vo zdavoohranenija Resp. Belarus', RNPC PiF ; redkol.: G. L. Gurevich (pred.) [i dr.]. – Minsk, 2014. – S. 12–18.
8. Kornienko, S. V. Osobennosti gepatotoksicheskikh reakcii u bol'nyh tuberkulezom legkih s soputstvuyushim aktivnym hronicheskim virusnym gepatitom ili persistiruyushim virusnym gepatitom / S. V. Kornienko, S. A. Grigorenko // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2015. – T. 93, № 5. – S. 87-80.
9. Krasnov, V. A. Baktericidnaja terapija bol'nyh tuberkulezom / V. A. Krasnov, I. G. Ursov // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2004. – № 3. – S. 21-26.
10. Kul'gavenja, E. V. Toksicheskoe vlijanie protivotuberkuleznyh preparatov na spermatogenez / E. V. Kul'gavenja, E. V. Brizhatyuk, S. A. Medvedev // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2002. – № 5. – S. 29-32.
11. Livchane, Ye. Lekarstvennaja neperenosimost', metody eyo diagnostiki i korrekcii pri lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih protivotuberkuleznymi preparatami rezervnogo rjada : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.26 / Ye. Livchane ; CNII tuberkuleza RAMN. – Moskva, 2003. – 22 s.
12. Musabekova, G. A. Diagnostika, ustranenie i profilaktika pobochnykh reakcii pri lechenii rezistentnykh form tuberkuleza : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.26 / G. A. Musabekova ; Nac. centr problem tuberkuleza. – Almaty, 2006. – 20 s.
13. Nikolaeva, S. V. Kliniko-yepidemiologicheskie osobennosti tuberkuleza legkih pri razvitii pobochnogo deistvija protivotuberkuleznyh preparatov : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.30 ; 14.00.26 / S. V. Nikolaeva ; Irkut. gos. in-t usovershenstvovaniya vrachei MZ RF. – Irkutsk, 2003. – 23 s.
14. Novikov, D. K. Allergija na lekarstva i medikamenty : ucheb. posobie / D. K. Novikov, V. I. Novikov, P. D. Novikov. – Vitebsk, 2003. – 80 s.
15. O rannem perevode na ambulatornoe lechenie vpervye vyjavlennykh bol'nyh tuberkulezom legkih / I. G. Ursov [i dr.] // Problemy tuberkuleza. – 2003. – № 2. – S. 25-27.
16. Osobennosti techenija tuberkuleza legkih u bol'nyh s patologiej pecheni / V. A. Krasnov [i dr.] // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2003. – № 4. – S. 26-28.
17. Panova, L. V. CHastota razvitija i vidy pobochnykh reakcii na himioterapiju u podrostkov, bol'nyh tuberkulezom / L. V. Panova, E. S. Ovsjankina // Problemy tuberkuleza. – 2003. – № 1. – S. 28-30.
18. Pobochnye deistvija lekarstvennyh sredstv: obshie mehanizmy pojavlenii; puti profilaktiki / V. B. Kuzin [i dr.] // Nizhegor. med. zhurn. – 2001. – № 1. – S. 89-95.
19. Prosvetov, YU. V. Oslozhenija vsledstvie primenenija lekarstvennyh preparatov pri himioterapii bol'nyh tuberkulezom kak problema ftiziatrii / YU. V. Prosvetov // Ukr. himioterapevt. zhurn. – 2000. – № 2. – S. 44-46.
20. Spektr nezhelatel'nykh reakcii v kompleksnoi terapii tuberkuleza organov dyhanija s mnozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustojchivost'yu vzbuditelja pri vkljuchenii preparata perhlozon / E. N. Beljaeva [i dr.] // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2015. – T. 93, № 7. – S. 24-30.

// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 24-30.

21. Степанова, Н. А. Нежелательные побочные реакции при лечении по II режиму химиотерапии больных туберкулезом легких / Н. А. Степанова, Е. Н. Стрельцова, Б. И. Кантемирова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 45-50.

22. Ташпулатова, Ф. К. Профилактика побочных реакций противотуберкулезных препаратов при туберкулезе легких у больных с различным генетическим фоном / Ф. К. Ташпулатова // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 6. – С. 17-21.

23. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких / В. Ю. Мишин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 7-12.

24. Тхоровский, М. А. Новые подходы к диагностике лекарственной аллергии у больных туберкулезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / М. А. Тхоровский ; АМН Украины, Ин-т ФиП им. Ф. Г. Яновского. – Киев, 2004. – 22 с.

25. Хапалюк, А. В. Общие вопросы клинической фармакологии и доказательной медицины : учеб. пособие / А. В. Хапалюк. – Минск, 2003. – 71 с. 291

26. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков: проблемы и пути их решения / Е. С. Овсянкина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 26-29.

27. Частота нежелательных побочных реакций при химиотерапии генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием и высокой приверженностью к лечению / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 52-55.

28. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами / В. Ю. Мишин [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 7. – С. 24-29.

29. Чуканов, В. И. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда / В. И. Чуканов, Г. О. Каминская, Э. Ливчане // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 10. – С. 6-9.

30. Шовкун, Л. А. Эффективность применения ремаксола для лечения гепато-токсических реакций на фоне стандартной химиотерапии у больных инфильтративным туберкулезом легких / Л. А. Шовкун, Е. Д. Кампос, А. В. Константинова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 176-180.

31. Эффективность интенсивного этапа химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких и сахарным диабетом / Н. А. Черных [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 12. – С. 30-32.

32. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии при лечении больных с рецидивами туберкулеза легких / В. И. Чуканов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 8. – С. 9-13.

33. Юхименко, Н. В. Побочные реакции у детей при укороченных курсах химиотерапии внутригрудного туберкулеза / Н. В. Юхименко // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 2. – С. 24-27.

34. Cover, R. Treatment of latent tuberculosis infection: completion rates and adverse effects / R. Cover, H. Beth // Eur. Respir. J. – 2003. – R. 22, S. 45. – P. 3303.

35. Demoly, P. Global burden of drug allergy // P. Demoly, J. Blayac, Ph. Godard // J. Allergy Clin. – 1999. – Vol. 11, № 6. – P. 200-206. 384

36. Epidemiology of drug exposure and adverse drug

21. Stepanova, N. A. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri lechenii po II rezhimu himioterapii bol'nyh tuberkulezom legkih / N. A. Stepanova, E. N. Strel'cova, B. I. Kantemirova // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2015. – T. 93, № 6. – S. 45-50.

22. Tashpulatova, F. K. Profilaktika pobochnyh reakcii protivotuberkuleznyh preparatov pri tuberkuleze legkih u bol'nyh s razlichnym geneticheskim fonom / F. K. Tashpulatova // Problemy tuberkuleza. – 2003. – № 6. – S. 17-21.

23. Techenie i yeffektivnost' lechenija infil'trativnogo tuberkuleza legkih / V. YU. Mishin [i dr.] // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2006. – № 10. – S. 7-12.

24. Thorovskii, M. A. Novye podhody k diagnostike lekarstvennoi allergii u bol'nyh tuberkulezom : avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.26 / M. A. Thorovskii ; AMN Ukrainy, In-t FiP im. F. G. Janovskogo. – Kiev, 2004. – 22 s.

25. Hapalyuk, A. V. Obshchie voprosy klinicheskoi farmakologii i dokazatel'noi mediciny : ucheb. posobie / A. V. Hapalyuk. – Minsk, 2003. – 71 s. 291

26. Himioterapiya tuberkuleza u detei i podrostkov: problemy i puti ih reshenija / E. S. Ovsjankina [i dr.] // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2006. – № 6. – S. 26-29.

27. CHastota nezhelatel'nyh pobochnyh reakcii pri himioterapii genital'nogo tuberkuleza u pacientok s besplodiem i vysokoi priverzhennost'yu k lecheniyu / A. V. Mordyk [i dr.] // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2015. – T. 93, № 1. – S. 52-55.

28. CHastota, harakter i diagnostika pobochnyh reakcii u bol'nyh tuberkulezom legkih pri himioterapii osnovnymi preparatami / V. YU. Mishin [i dr.] // Problemy tuberkuleza. – 2003. – № 7. – S. 24-29.

29. CHukanov, V. I. CHastota i harakter pobochnyh reakcii pri lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih protivotuberkuleznymi preparatami rezervnogo rjada / V. I. CHukanov, G. O. Kaminskaja, Ye. Livchane // Problemy tuberkuleza. – 2004. – № 10. – S. 6-9.

30. SHovkun, L. A. Yeffektivnost' primeneniya remaksola dlja lechenija gepato-toksicheskikh reakcii na fone standartnoi himioterapii u bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih / L. A. SHovkun, E. D. Kampos, A. V. Konstantinova // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. – 2015. – T. 93, № 6. – S. 176-180.

31. Yeffektivnost' intensivnogo yetapa himioterapii u bol'nyh vperve vyjavlennym tuberkulezom legkih i saharnym diabetom / N. A. CHernyh [i dr.] // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2004. – № 12. – S. 30-32.

32. Yeffektivnost' novogo standartnogo rezhima himioterapii pri lechenii bol'nyh s recidivami tuberkuleza legkih / V. I. CHukanov [i dr.] // Problemy tuberkuleza i boleznei legkih. – 2006. – № 8. – S. 9-13.

33. YUhimenko, N. V. Pobochnye reakcii u detei pri ukorochennykh kursah himioterapii vnutrigrudnogo tuberkuleza / N. V. YUhimenko // Problemy tuberkuleza. – 2002. – № 2. – S. 24-27.

34. Cover, R. Treatment of latent tuberculosis infection: completion rates and adverse effects / R. Cover, H. Beth // Eur. Respir. J. – 2003. – R. 22, S. 45. – P. 3303.

35. Demoly, P. Global burden of drug allergy // P. Demoly, J. Blayac, Ph. Godard // J. Allergy Clin. – 1999. – Vol. 11, № 6. – P. 200-206. 384

36. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss department of internal medicine / K. Fattinger [et al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 49, № 2. – P. 158-167.

37. Man, M. Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders /

reactions in two Swiss department of internal medicine / K. Fattinger [et al.] // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 49, № 2. – P. 158-167.

37. Man, M. Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders / M. Man, C. Pop, C. Zamora // Eur. Respir. J. – 2003. – R. 22, S. 45. – P. 3254.

38. Merk Haus, F. Allergische Krankheitsbilder – Arzneimittelreaktionen / F. Merk Haus // Dtsch. Arztebl. – 2000. – Vol. 97, № 45. – P. 2264-2271. 456

39. Oxidant-antioxidant profiles of platelet rich plasma in smokers / C. Gokkusu [et al.] // Addict. Biol. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 325-330.

40. Skodric-Trifunovic, V. Incidence of tuberculosis in medical center of Serbia (1990-2000) / V. Skodric-Trifunovic, M. Pelewis, S. Savics // Tubercul. lung Dis. – 2002. – Vol. 6, № 10. – S. 1. – P. 156-157.

M. Man, C. Pop, C. Zamora // Eur. Respir. J. – 2003. – R. 22, S. 45. – P. 3254.

38. Merk Haus, F. Allergische Krankheitsbilder – Arzneimittelreaktionen / F. Merk Haus // Dtsch. Arztebl. – 2000. – Vol. 97, № 45. – P. 2264-2271. 456

39. Oxidant-antioxidant profiles of platelet rich plasma in smokers / C. Gokkusu [et al.] // Addict. Biol. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 325-330.

40. Skodric-Trifunovic, V. Incidence of tuberculosis in medical center of Serbia (1990-2000) / V. Skodric-Trifunovic, M. Pelewis, S. Savics // Tubercul. lung Dis. – 2002. – Vol. 6, № 10. – S. 1. – P. 156-157.

## ADVERSE REACTIONS TO TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

*Volf S. B.*

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

---

*The article analyzes adverse side effects to anti-tuberculosis drugs. TB drugs while inhibiting the activity of Mycobacterium tuberculosis have an unfavorable effect on the macroorganism as well, which may lead to a number of clinical symptoms. The present literature review analyzes the incidence and pattern of adverse effects as well as their influence on different organs and body systems. The development of unavoidable adverse effects is demonstrated to result in changes of TB chemotherapy regimen and reduced efficacy of the therapy.*

**Keywords:** *adverse side effects, anti-tuberculosis drugs, chemotherapy, tuberculosis*

---

Поступила: 30.08.2016

Отрецензирована: 02.09.2016