На правах рукописи

Брюхачева Екатерина Олеговна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, заведующий кафедрой

Комиссарова Оксана Геннадьевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», заместитель директора по научной и лечебной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «08» октября 2025г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.083.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по адресу: 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России по адресу: 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2 и на сайте организации: https://nmrc.ru

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук **Клевно Надежда Ивановна**

ОБШАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В Российской Федерации фиксируется устойчивая тенденция к улучшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу (WHO/HTM/TB, 2022, 2023), однако ряд факторов, как ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, препятствует более быстрому снижению ежегодных показателей заболеваемости (Васильева И. А., 2023). Кузбасс остается регионом, где заболеваемость туберкулезом в 1,5 раза превышает общероссийскую. Заболеваемость детей – важная характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу в целом (Нечаева О. Б., 2021). Отрицательными тенденциями последних лет являются увеличение доли детей, больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (Клевно Н. И., 2021) и детей с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (Бородулина Е. А., 2020; Аксенова В. А., 2021). Коморбидный фон рассматривается как фактор, снижающий способность иммунной системы противостоять туберкулезной инфекции и способствующий развитию тяжелых форм туберкулеза (Наконечная С. Л., Аксенова В. А., 2022; Казаков А. В., 2021).

Полипрагмазия увеличивает риски развития нежелательных (побочных) реакций организма на воздействие медикаментозных препаратов, особенно уязвимы в этом отношении дети. Побочные реакции (ПР) при лечении туберкулеза – преимущественно предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью противотуберкулезных препаратов (ПТП).

В литературе широко представлены данные о влиянии антибактериальной терапии на микробиоценоз кишечника, которое может проявляться глубоким дисбиозом (Dumas A., 2018; Пахомовская Н. Л., 2021). Диспептический синдром является актуальной проблемой при проведении химиотерапии у детей (Губкина М. В., 2021; Zhou L., 2022), особенно на ранних этапах лечения, что может приводить к снижению эффективности терапии, поскольку посредством мальабсорбции снижается концентрация ПТП в плазме крови (Wang J., 2020; Авербах М. М., 2020). Разброс данных по возникновению ПР широк и часто зависит от комбинации ПТП в схеме химиотерапии: ПР регистрируются у взрослых больных от 8,4–83,5 % случаев при лекарственной чувствительности возбудителя, и до 92 % случаев – на фоне применения МЛУ/ШЛУ режимов химиотерапии (Иванова Д. А., 2018). У детей и подростков нежелательные реакции на противотуберкулёзные препараты отмечаются гораздо реже, чем у взрослых,

однако исследований в этой области недостаточно (Лозовская М. Э., 2023). Частота развития ПР при приеме ПТП у детей различна (Morris S. K., 2021; Abdusalomova M., 2021; Ташбулатова Ф. Х., 2020), ввиду разных подходов в оценке ПР и набора препаратов в назначаемых режимах химиотерапии, национальных особенностей.

В настоящее время исследований в области прогнозирования развития ПР у детей, лечившихся по поводу туберкулеза, практически нет, отсутствуют научно-обоснованные подходы определения рисков ПР, на основании которых возможна алгоритмизация профилактических мероприятий.

Степень разработанности темы диссертации. Степень научной разработанности проблемы возникновения побочных реакций при лечении туберкулеза у детей недостаточно высока и основывается в основном на работах зарубежных ученых. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов у детей на региональном уровне не исследовался.

Недостаточная изученность частоты и клинической картины ПР при туберкулезе у детей, отсутствие прогнозирования возникновения ПР и возможной коррекции терапии продиктовало необходимость проведения нашего исследования в условиях клинической практики.

Способ прогнозирования ПР на ПТП у больных туберкулезом строится, как правило, на основании анамнеза и лабораторных данных, например, способ прогнозирования риска развития ПР при лечении туберкулеза легких (Степанова Н. А. и др., 2014) у больных туберкулезом взрослых. Представленный способ имеет ограничения по использованию во фтизиопедиатрической практике, поскольку разрабатывались при участии пациентов старше 18 лет. В литературе отсутствуют данные о возможностях прогнозирования развития ПР противотуберкулезной терапии у детей. Побочные реакции в виде диспепсии у детей с туберкулезом, получающих лечение, описаны в ряде исследований (Laghari M. et al., 2020; Ala, E., 2022), однако частота их встречаемости весьма вариабельна – от 5,1 % (Климов, Г. В. И др., 2018) до 83,5 % (Laghari M. et al., 2020), отсутствует целостное представление о факторах, которые влияют на их развитие, а также инструменты для прогнозирования.

В последнее время широко изучается кишечная микробиота детей при различных заболеваниях и состояниях (Hu Y. et al., 2019), выделяются значимые факторы, влияющие на микробиоту кишечника, к которым относятся характер питания (Wang J., et al., 2020),

прием антибактериальных препаратов (Демидова Е. С., 2021), стрессовые ситуации (Голошубина В. В., 2020). В отдельных публикациях приведены результаты исследования микробиоты кишечника у детей, получающих противотуберкулезную терапию (Hu Y. et al., 2019, Eribo O. A. et al., 2020), однако данные о закономерностях формирования кишечной микробиоты у детей, получающих терапию по МЛУ/ШЛУ режимам, отсутствуют.

Цель исследования: Разработка алгоритма прогнозирования и профилактики побочных реакций на противотуберкулезную терапию у детей с туберкулезом органов дыхания на основе выявления и оценки значимости факторов, ассоциированных с их развитием.

Задачи исследования

1. Изучить особенности патоморфоза клинического течения заболевания и коморбидность у детей, больных туберкулезом.
2. Изучить частоту и структуру побочных реакций при проведении противотуберкулезной терапии у детей.
3. Оценить состояние микробиоты кишечника детей, больных туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию.
4. Выявить и оценить значимость факторов риска развития побочных реакций на противотуберкулезную терапию у детей.
5. Разработать алгоритмы прогнозирования и профилактики диспептического синдрома у детей, получающих противотуберкулезную терапию.

Научная новизна. В диссертационной работе впервые на основании персонифицированного сплошного анализа всех случаев заболевания в регионе с высокой распространенностью туберкулеза выявлены тенденции клинического патоморфоза туберкулеза у детей, проявляющегося увеличением лекарственно-устойчивых форм и коморбидности.

Впервые у детей, получающих противотуберкулезную терапию по МЛУ/ШЛУ режимам, изучена микробиота кишечника и определены факторы, влияющие на формирование микробного пейзажа толстокишечного содержимого.

Впервые проведена оценка связи действия противотуберкулезных препаратов и состояния коморбидности в развитии побочных реакций при лечении детей, больных

туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, установлены предикторы развития нежелательных лекарственных явлений.

Впервые на основе комплексного анализа факторов риска разработан алгоритм и компьютерная программа прогнозирования развития лекарственно-индуцированного диспепсического синдрома у детей, получающих противотуберкулезную терапию, обладающая чувствительностью 93 % и специфичностью – 86,7 % при оптимальном пороге отсечения 0,894 (0,855–0,932).

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено изменение клинической структуры форм туберкулеза за счет коморбидности, увеличения доли множественной лекарственной устойчивости возбудителя у бактериовыделителей и пациентов, получающих лечение по МЛУ/ШЛУ режиму химиотерапии.

Выделены факторы риска развития побочных реакций противотуберкулезной терапии у детей.

Определены показания к классификации случая, имеющего неблагоприятный прогноз в отношении развития диспепсического синдрома, на основании расчета интегрального показателя риска с помощью авторской компьютерной программы «Прогнозирование развития синдрома диспепсии у детей, получающих противотуберкулезную терапию».

Разработаны способ прогнозирования и алгоритмы профилактики развития диспепсии у детей, которые могут применяться на всех этапах лечения пациента, предлагаемые подходы позволяют прогнозировать развитие диспепсии у детей с чувствительностью 93 % и специфичностью – 86,7 %.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационное исследование включало 3 этапа, во время которых проводились сплошное эпидемиологическое, ретроспективное когортное исследования и исследование случай-контроль.

В качестве объекта исследования включались пациенты с впервые выявленным туберкулезом в возрасте от 0 до 17 лет.

Для прогнозирования развития побочных реакций на основе интегральных показателей факторов использовался модуль Binary logistic regression, пошаговый метод Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). С применением ROC-анализа выносилось суждение об уровне качества созданной

модели, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, Area under the curve). Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D.

Положения, выносимые на защиту

1. Особенностями патоморфоза туберкулеза у детей и подростков в регионе с высокой распространенностью заболевания в современных условиях являются: смещение преобладающего возрастного периода с 4−7 лет на подростковый возраст – 13−17 лет, увеличение в структуре диссеминированных форм, коморбидности с ВИЧ-инфекцией, случаев выявления при обращении с жалобами, случаев предшествующего контакта с больным туберкулезом, доли пациентов, получающих лечение по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии, рецидивов туберкулезного процесса.

2. При проведении противотуберкулезной терапии у детей и подростков более чем в 1/3 случаев развиваются побочные реакции, которые преимущественно возникают в первые 3 месяца лечения. Факторами риска возникновения побочных реакций являются назначение МЛУ/ШЛУ режима химиотерапии, присутствие протионамида, парааминосалициловой кислоты, левофлоксацина и капреомицина в схеме химиотерапии, ВИЧ-инфекция, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, нервной системы, наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар и прием антибактериальных средств широкого спектра действия совместно с противотуберкулезными препаратами.

3. У детей, получающих противотуберкулезную терапию по МЛУ/ШЛУ режимам, регистрируются нарушения со стороны кишечного микробиома с преобладанием нарушений II и III степени при снижении количественного содержания представителей облигатной флоры *Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp*. и увеличении количества факультативных микроорганизмов: *E. coli lac+* и *Citrobacter freundii.*

4. К предикторам развития диспепсического синдрома на фоне приема противотуберкулезной терапии у детей относятся: искусственное вскармливание при рождении, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, лечение по МЛУ/ШЛУ режиму химиотерапии, присутствие в схеме лечения парааминосалициловой кислоты или протионамида, снижение общего белка в сыворотке крови и повышение уровня лейкоцитов в крови, а также снижение уровня *Bifidobacterium spp*. менее 1×10^6 Ig КОЕ/г в бактериологическом исследовании кала. На основе комплексной оценки

факторов риска разработаны способ прогнозирования и алгоритмы профилактики диспепсического синдрома на фоне приема противотуберкулезной терапии у детей.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом клинического материала, планированием этапов реализации и дизайна исследования, четким формулированием критериев включения и невключения в исследование, соответствием применяемых методов диагностики и лечения пациентов современным клиническим рекомендациям, адекватным выбором статистических методов обработки данных.

Комиссия, сформированная в соответствии с приказом ректора ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России № 1094 от 17.06.2024, установила подлинность первичных материалов и личный вклад автора.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 15 мероприятиях – международных и региональных конференциях и форумах, в том числе на: 10-й юбилейной Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2021); научно-практической конференции «Новые возможности химиотерапии в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (Новосибирск, 2022); Межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием «Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика» (Кемерово, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти академика РАН М. И. Перельмана «Туберкулез и современные инфекции: новые вызовы и перспективы» (Москва, 2022); 1-м Международном конгрессе «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2022); 6-м Дальневосточном медицинском молодежном форуме с международным участием (Хабаровск, 2022); 11-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Нижний Новгород, 2023); 12-м съезде фтизиатров России (Грозный, 2023), 11-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск,

2024), 3-й Всероссийской конференции студентов и молодых ученных с международным участием в рамках международного конгресса «Фтизиатрия сегодня и завтра: комплексный подход и инновационные решения», посвященной 100-летию академика РАН М. И. Перельмана (Москва, 2024).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедр фтизиатрии; эпидемиологии и инфекционных болезней; педиатрии и неонатологии; поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 01.07.2024).

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (ГБУЗ ККФПМЦ), в учебный процесс кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. По материалам диссертационного исследования изданы и утверждены Министерством здравоохранения Кузбасса методические рекомендации для врачей-фтизиатров «Гастроинтестинальные побочные реакции при проведении противотуберкулезной терапии у детей: профилактика и коррекция» (2023 г.), проведен региональный обучающий семинар с врачами-фтизиатрами Кемеровской области – Кузбасса.

Соответствие паспорту научной специальности. Научные положения диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), а именно: пункту 4 – «Средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения»; пункту 6 – «Персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниям» и пункту 8 – «Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации базы данных и 11 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии для публикации основных научных

результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 7 статей в журналах, входящих в международную базу данных и систем цитирования Scopus.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России по направлению «Разработка новых технологий, средств и методов профилактики инфекционных болезней, микробиом-ассоциированных состояний, обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи», номер государственной регистрации – 124121200044-1.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 241 источником, из которых 97 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 10 таблиц и 23 рисунков.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно осуществлялась постановка цели и задач, разработан дизайн исследования, проведен набор клинического материала, создана электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации, основные положения, выносимые на защиту, подготовлены научные публикации и текст диссертационной работы.

Бактериологические методы исследования с посевами на питательные среды и идентификацией возбудителя выполнялись совместно с доктором медицинских наук Захаровой Ю. В. – профессором кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В целом доля личного вклада автора в выполнение работы составила 90 %.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Исследование выполнено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (ГБУЗ

ККФПМЦ) в период 2021–2023 гг. На первом этапе ретроспективного сплошного исследования изучены все случаи заболевания туберкулезом детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет, выявленных в Кемеровской области − Кузбассе. 1-я группа – 2008−2011 гг. (n = 634), 2-я группа – 2018−2021 гг. (n = 250).

На втором этапе проведено сплошное ретроспективное когортное исследование, включающее 243 пациента в возрасте от 0 до 17 лет, выписанных из ГБУЗ ККФПМЦ в период с 2018 по 2021 гг. Диагноз туберкулеза всем пациентам установлен на основании клинико-лабораторных данных и утвержден на центральной врачебной комиссии. Регистрация ПР производилась на основании записей лечащего врача в медицинской карте. По характеру жалоб и изменений лабораторных показателей ПР подразделяли на диспептические, токсические, аллергические. Методом ретроспективной стратификации дети и подростки разделены на группы. В группу 3-1 вошли пациенты, у которых в процессе лечения наблюдались ПР, связанные с приемом ПТП (n = 88/36,2 %), в группу 3.0 – дети, у которых за период госпитализации не установлено клинических проявлений ПР (n = 155/63,8 %). В 3-1.1 группу – пациенты с диспепсическим синдромом в процессе химиотерапии туберкулеза (n = 55/22,6 %). 3.2 группа – дети, у которых за период госпитализации не установлено диспепсических побочных реакций (n = 188/77,4 %). В 3-1.2 группу вошли дети, у которых в процессе противотуберкулезной терапии установлены аллергические ПР (n = 29/11,9 %), в 3.3 группу – дети, у которых в процессе лечения аллергических побочных реакций не установлено (n = 214/88,1 %). В 3-1.3 группе в процессе лечения туберкулеза у детей наблюдались токсические ПР (n = 28/11,5 %), в 3.4 группе токсических ПР не установлено (n = 215/88,5 %).

На третьем этапе проведено исследование случай-контроль, в него включен 41 ребенок, получавший лечение по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии (4-я группа) и 75 здоровых детей (5-я группа), проходивших диспансеризацию в общей лечебной сети у врача-педиатра по месту жительства.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2003, для статистической обработки применялась программа IBM SPSS Advanced Statistics, IBM Corp. (США) по лицензионному договору № 20180516-1 от 17 мая 2018 г. и STATISTICA Ultimate 13.3 по лицензионному договору № JPZ9021795306FAACD-Y. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них 95 %

доверительными интервалами с рассчитанными показателями отношения шансов (ОШ), хи-квадрат (χ^2) Пирсона, доверительными интервалами (ДИ) по методу Уилсона (отн. % [95 % ДИ]). Количественные данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха (Me) [25-й; 75-й]. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных использовали U-тест Манна – Уитни для сравнения двух групп наблюдений. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении «p» менее 0,05.

Построение моделей прогнозирования проводили в программе IBM SPSS, использовался автоматический алгоритм подбора факторов. Качество созданной модели проверяли посредством ROC-анализа с использованием показателя площади под ROC-кривой. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера – Лемешова. После формирования модели были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности риска диспепсии. Для решения проблемы множественных сравнений применена поправка Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение. Для решения первой задачи проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу региона с высокой его распространённостью – Кемеровской области − Кузбасса с 2008 по 2023 гг. За изучаемый период заболеваемость детей существенно снизилась – с 53,7 в 2008 г. до 11,0 на 100 тыс. детского населения в 2023 г. Заболеваемость подростков, соответственно, составляла 65,4 и 28,5 на 100 тыс. подросткового населения. При снижении показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза фиксируется рост доли пациентов с МЛУ возбудителя, которая в 2017 г. составила 39,9 %, а в 2023 – 60,3 % среди контингентов. Для характеристики современного патоморфоза туберкулеза проведено сравнение двух групп пациентов 2008−2011 гг. (1-я группа) и 2018−2021 гг. (2-я группа). В 1-м возрастном периоде (0–3 года) число детей в 1-й группе составило 157 человек (24,8 %), во 2-й – 60 (24 %) ($p = 0,056$); во 2-м периоде (4–7 лет) в 1-й группе – 219 чел. (34,5 %), во 2-й – 46 (18,4 %) ($\chi^2 = 22,256$; $p = 0,001$; ОШ = 2,340 [1,634–3,352]); в 3-м возрастном периоде (8–12 лет) в 1-й группе – 100 человек (15,8 %), во 2-й – 44 чел. (18,4 %) ($p = 0,439$); в 4-м возрастном периоде (13–17 лет) в 1-й группе – 158 (24,9 %), во 2-й группе – 100 человек (40 %) ($\chi^2 = 19,725$; $p = 0,001$; ОШ = 2,008 [1,472–2,740]). Диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 5 детей (0,8 %) из 1-й группы и у 26 детей

(10,4 %) из 2-й (χ^2 = 48,849; p = 0,001; ОШ = 14,602 [5,540–38,488]). Семейный контакт с больным туберкулезом в 1-й группе установлен у 176 детей (26,3 %), во 2-й – у 118 пациентов (47,2 %) (χ^2 = 35,712; p = 0,001; ОШ = 2,500 [1,843–3,391]).

Выявление туберкулеза по обращению с жалобами чаще происходило в 1-й группе – у 124 (19,6 %), против 55 (22 %) пациентов 2-й группы (χ^2 = 5,225; p = 0,023; ОШ = 3,301 [1,126–9,857]). Рецидив туберкулезного процесса выявлен в 2018–2021 гг. в 6 случаях у пациентов 1-й группы (2,4 % среди всех заболевших детей и подростков), против 4 случаев (0,6 %) из 2-й группы пациентов (χ^2 = 5,017; p = 0,026; ОШ = 3,873 [1,084–13,843]). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) диагностирован у 377 пациентов 1-й группы (59,4 %) и 97 чел. (38,8 %) – 2-й (χ^2 = 30,785; p = 0,001; ОШ = 2,314 [1,715–3,375]), а во 2-й группе, напротив, чаще, чем в 1-й обнаруживался диссеминированный туберкулез легких – у 18 детей (7,2 %) против 3 (0,4 %). Очаговая форма заболевания также чаще регистрировалась во 2-й группе – у 29 пациентов (11,6 %), в 1-й – у 24 (3,8 %) (χ^2 = 19,427; p = 0,001; ОШ = 3,335 [1,901–5,853]). Частота бактериовыделения была выше у пациентов, выявленных в 2018–2021гг., – 37 случаев (14,8 %), против 60 детей и подростков (9,5 %) (χ^2 = 5,227; p = 0,023; ОШ = 1,662 [1,072–2,577]). МЛУ возбудителя при наличии бактериовыделения в 1-й группе выявлена в 13 случаях (21,7 %) против 20 (54,0 %) во 2-й группе (χ^2 = 10,695; p = 0,002; ОШ = 4,253 [1,744–10,376]). Лечение по ЛЧ режиму ХТ в 1-й группе получали 555 (87,5 %) больных, во 2-й – 76 (30,4 %) (χ^2 = 286,552; p = 0,001; ОШ = 16,084 [11,244–23,008]).

Для решения второй задачи изучены результаты стационарного этапа лечения 243 пациентов. ПР различного вида и степени выраженности зарегистрированы у 88 детей и подростков (36,2 %). Диспептические ПР развились у 55 детей (62,5 %), аллергические – у 29 (32,9 %) и токсические – у 28 (31,8 %). Большинство ПР на ПТП возникали в первые 3 месяца лечения – у 63 (71,6 %) детей, с 3-го по 6-й месяц – у 9 (10,2 %), более 6 месяцев – у 16 (18,2 %).

Таблица 1 – Факторы риска развития ПР у детей, получающих противотуберкулезную терапию

Факторы риска	Абс.	p	ОШ	ДИ
Лечение по МЛУ/ШЛУ режимам	45 (51,1 %)	0,001	2,5	1,443–4,263
Заболевания эндокринной системы	4 (85,7 %)	0,007	11,2	1,334–95,195
ВИЧ-инфекция	10 (66,7 %)	0,012	3,8	1,270–11,646
Заболевания ЖКТ	15 (68,2 %)	0,002	3,5	1,049–3,253
Заболевания нервной системы	9 (64,3 %)	0,027	3,3	1,607–11,121
Все сопутствующие заболевания	44 (54,3 %)	0,001	3,2	1,270–11,646
Прием неспецифической АБТ совместно с ПТП	13 (14,8 %)	0,034	2,5	1,053–6,001
Наличие жалоб при госпитализации	33 (37,5 %)	0,033	1,8	1,049–3,253

Присутствие в схеме лечения Pto у 24 (43,6 %) детей против 48 (25,5 %) (χ^2 = 6,689; p = 0,010; ОШ = 2,256 [1,208−1,221]) или Pas у 20 (36,4 %) пациентов против 29 (15,4 %) (χ^2 = 6,689; p = 0,010; ОШ = 2,256 [1,208−1,221]) увеличивало риск развития синдрома диспепсии. Применение Cm у 11 (38 %) больных против 41 (19,2 %) (χ^2 = 5,359; p = 0,021; ОШ = 2,573 [1,131−5,877]) и Pto 14 (48,3 %) детей против 58 (27 %), (χ^2 = 5,491; p = 0,020; ОШ = 2,510 [1,141−5,522]) повышало риск развития аллергических ПР. Применение Lfx у 15 (53,6 %) детей против 69 (32,1 %) (χ^2 = 5,053; p = 0,025; ОШ = 2,441 [1,101−5,412]) и Lzd у 7 (25 %) детей против16 (7,4 %) (χ^2 = 8,913; p = 0,003; [1,532−11,220]) – риск развития токсических ПР.

На развитие ПР значимо влияли режим лечения – МЛУ/ШЛУ, коморбидная патология, связанная с ЖКТ, эндокринной системой и центральной и периферической нервной системой, наличие ВИЧ-инфекции, жалоб при госпитализации, прием антибиотиков широкого спектра действия совместно с ПТП. Данные факторы могут рассматриваться как значимые для прогнозирования ПР при лечении туберкулеза у детей.

Для решения третьей задачи проведено сравнение результатов бактериологического исследования кала пациентов, получающих противотуберкулезную терапию (4-я группа) и здоровых детей (5-я группа) (Таблица 2). В 4-й группе дисбиотические нарушения наблюдались: у 16 (39 %) детей − III степени, у 16 (39 %) – II степени, у 9 (22 %) – I степени. В 5-й группе дисбиоз III степени был зафиксирован у 15 (20 %) детей, II степени – у 37 (49,3 %), I степени – у 23 (30,7 %). Пациенты с

туберкулезом в 2,5 раза чаще имели дисбиотические нарушения III степени, чем здоровые дети (χ^2 = 4,894, p = 0,027; ОШ = 2,560 [1,10; 5,96]).

У 29 (70,7 %) пациентов выявлено снижение количества представителей рода *Bifidobacterium spp.* против 29 (36,7 %) (p = 0,001). Снижение количества *Lactobacillus spp.* установлено у 18 (43,9 0%) пациентов из 4-й против 39 (52 %). Среди условно-патогенных бактерий преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae.* Количество *E. coli lac+* увеличено у 8 (19,5 %) детей из 4-й группы и у 5 (6,7 %) – из 5-й группы, снижено – у 13 (31,7 %) пациентов из 4-й группы и у 3 (4 %) – из 5-й (p = 0,001). *E. coli lac–* в 4-й группе у 2 (4,8 %) пациентов наблюдалось повышение *E. coli lac–* (p = 0,001). О нарушениях в составе микробиоты свидетельствовало появление в кишечном содержимом *Providencia rettgeri* (4,2 %), *Citrobacter freundii* (12,5 %), *Citrobacter diversus* (4,2 %), *Enterobacter agglomerans* (4,2 %), *Hafnia alvei* (4,2 %).

Таблица 2 – Состав микробиоты кишечника детей с туберкулезом

Группа	Представители микробиоты	4-я группа (n = 41) Полученное значение, lg КОЕ/г	5-я группа (n = 75) Полученное значение, lg КОЕ/г	p
		Me (25-й; 75-й квартили)	Me (25-й; 75-й квартили)	
Облигатная флора	*Bifidobacterium spp.*	7,0 (6; 9)	9,0 (8;10)	0,001
	Lactobacillus spp.	7,0 (6; 8)	6,0 (6; 8)	0,312
Факультативная Грам (–) флора	*E. coli lac+*	7,0 (6; 8)	7,0 (6; 8)	0,332
	E. coli lac-	4,0 (4; 4)	0 (0; 0)	0,001
	E. coli hly+	4,0 (4; 4)	0 (0; 0)	0,001
	Другие условно-патогенные энтеробактерии	4,0 (4; 4)	4 (4; 4)	0,54
Факультативная Грам (+) флора	*S. aureus*	2,0 (2; 2)	0 (0; 4)	0,085
	Enterococcus	6,0 (4; 6)	6 (6; 7)	0,042
Грибковая флора	*Candida*	4,0 (2; 5)	0 (0; 4)	0,001

Для решения четвертой задачи проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием ПР на противотуберкулезную химиотерапию. Наиболее частым побочным эффектом в структуре всех ПР стал синдром диспепсии, который наблюдался у 55 (22,6 %) пациентов. Пациенты жаловались на тошноту и рвоту – 43 (78 %), боль в животе – 15 (27 %), диарею – 9 (16 %) и изжогу – 6 (10 %).

При анализе факторов, ассоциированных с синдромом диспепсии, выявлено 8 параметров, ассоциированных с данным риском (Таблица 3).

Факторами риска развития диспептического синдрома на фоне приема противотуберкулезных препаратов у детей явились: сопутствующая патология ЖКТ, искусственное вскармливание при рождении, вторичный туберкулез, повышение уровня лейкоцитов и снижение в анализе крови содержания общего белка до начала приема ПТП.

Таблица 3 – Факторы риска развития синдрома диспепсии у больных туберкулезом детей

Факторы риска	Группа 3-1.1 n = 55		Группа 3.2 n = 188		p	ОШ	ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Анамнестические:							
Искусственное вскармливание при рождении	33	60,0	65	22,3	0,001	2,84	1,531−5,264
Клинические:							
Сопутствующие ЖКТ заболевания	9	16,4	8	4,3	0,002	4,40	1,600−12,032
Лабораторные:							
Снижение общего белка в крови	13	23,6	19	10,1	0,010	2,75	1,259−6,019
Повышение в анализе крови лейкоцитов	4	7,3	3	1,6	0,027	4,84	1,049−22,308
Факторы, связанные с лечением:							
Лечение по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии	29	52,7	60	32,0	0,005	2,38	1,291−4,387
В схеме лечения присутствует Pto	24	43,6	48	25,5	0,010	2,26	1,208−1,221
В схеме лечения присутствует Pas	20	36,4	29	15,4	0,005	3,13	1,592−6,166

У детей с возникающими при лечении туберкулеза ПР фиксировалось снижение количества представителей *Bifidobacterium spp.,* менее 1×10^6 Ig КОЕ/г по сравнению с детьми без ПР – у 8 (57,1 %) пациентов против 7 (25,9 %) (p = 0,033).

Для решения пятой задачи разработан способ прогнозирования риска развития

диспепсического синдрома у больных туберкулезом детей, основанный на данных анамнеза, клинико-лабораторных показателях и особенностях назначаемой ХТ. На Рисунке 1 представлена ROC-кривая с расчетом AUC. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,894 (0,855–0,932), что свидетельствует о ее высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 93 %, специфичность – 86,7 %. Коэффициент Somers'D равен 0,778 ($p = 0,001$). Изучение общей согласованности прогностической модели с реальными данными выполнялось на основании критерия согласия Хосмера – Лемешова ($x^2 = 0,61$, $p = 0,644$). Приведенные показатели демонстрируют высокую валидность модели.

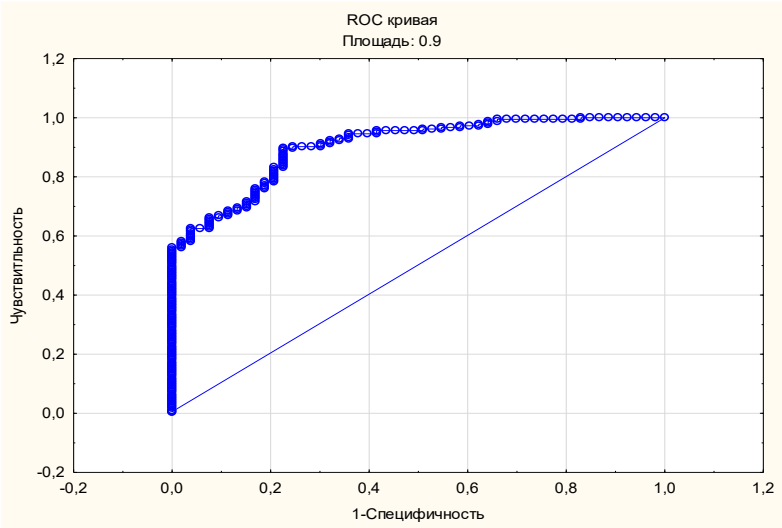

Рисунок 1 – ROC-кривая для пациентов с развитием диспептического синдрома

На основе результатов многофакторного анализа разработана компьютерная программа, позволяющая осуществлять автоматизированный расчет риска развития диспепсического синдрома у детей при лечении туберкулеза (Рисунок 2).

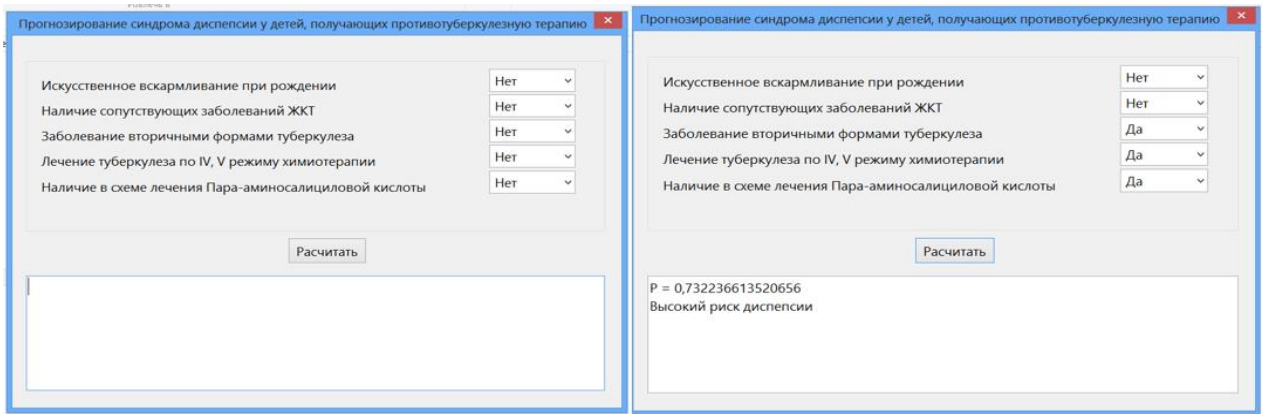

Рисунок 2 – Интерфейс компьютерной программы для прогнозирования развития синдрома диспепсии у детей, получающих противотуберкулезную терапию

Программа позволяет отобрать лиц с высоким риском развития диспепсического синдрома для применения у них комплекса профилактических мер и своевременного начала коррекции диспепсии, может быть использована для работы в амбулаторных и стационарных условиях фтизиатрической службы. После формирования модели были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности риска диспепсии, значение показателя выше 0,35 свидетельствовало о высоком риске диспепсического синдрома; прогностическая вероятность ниже 0,35 – о низком.

На основании данных, полученных в результате проведенного настоящего исследования, анализа современных литературных источников и действующих клинических рекомендаций разработан алгоритм профилактики, скрининга и коррекции диспептического синдрома у детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию, предложена тактика ведения ребенка при обращении к врачу-фтизиатру, алгоритм включает оценку наличия симптомов диспепсии, факторов риска ее развития, компьютерную программу «Прогнозирование диспептического синдрома у детей», при наличии диспепсии и/или значения показателя риска более 0,35 алгоритм предполагает проведение бактериологического исследования кала для выявления нарушения кишечной микробиоты и идентификации отдельных видов возбудителей неспецифических заболеваний кишечника.

ВЫВОДЫ

1. Современный патоморфоз туберкулеза у детей и подростков в регионе с высокой распространенностью заболевания характеризуется смещением преобладающего возрастного периода с 4−7 лет на подростковый возраст – 13−17 лет – с 24,9 % до 40 % (ОШ = 2,0), увеличением в структуре пациентов с диссеминированными формами – с 0,4 % до 7,2 % (ОШ = 16,3), выявленных при обращении к врачу с жалобами – с 19 до 22 % (ОШ = 3,9), получающих лечение по МЛУ/ШЛУ режиму химиотерапии – с 12,5 до 69,6 % (ОШ = 16,1), коморбидности с ВИЧ-инфекцией – с 0,8 до 10,4 % (ОШ = 14,6), случаев предшествующего установленного контакта с больным туберкулезом – с 26,3 до 47,2 % (ОШ = 2,5), рецидивов туберкулезного процесса – с 0,6 % до 2,4 % (ОШ = 3,9).

2. Побочные реакции встречались у 36,2 % детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию в виде диспепсии (62,5 %), аллергических (32,9 %) и токсических (31,8 %) проявлений, в 71,6 % случаях возникая в течение первых 3 месяцев лечения.

3. У детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию по МЛУ/ШЛУ режимам, регистрировались нарушения со стороны кишечного микробиома: III степени – в 37,5 % случаев, II степени – в 41,7 %, I степени – в 20,8 %. Микробный пейзаж кишечника характеризовался снижением количественного содержания представителей облигатной флоры *Bifidobacterium spp.* у 66,7 % детей и *Lactobacillus spp.* у 45,8 %, увеличением количества факультативных микроорганизмов и выявлением грибов рода *Candida* у 66,7 % пациентов.

4. Факторами риска развития побочных реакций при проведении противотуберкулезной терапии у детей и подростков явились: лечение по МЛУ/ШЛУ режимам химиотерапии (ОШ = 2,5), ВИЧ-инфекции (ОШ = 3,8), присутствие капреомицина (ОШ = 3,8), парааминосалициловой кислоты (ОШ = 3,0), протионамида (ОШ = 2,7), левофлоксацина (ОШ = 2,3) в схеме химиотерапии, наличие заболеваний эндокринной системы (ОШ = 11,2), желудочно-кишечного тракта (ОШ = 3,5), центральной и периферической нервной системы (ОШ = 3,3); проведение курса неспецифической антибактериальной терапии (ОШ = 2,5) и наличие жалоб при госпитализации в противотуберкулезный стационар (ОШ = 1,8).

5. Факторами риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной терапии у детей и подростков явились: повышение уровня лейкоцитов до начала лечения (ОШ = 4,8), сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ = 4,4), искусственное вскармливание при рождении (ОШ = 2,8), снижение в анализе крови содержания общего белка (ОШ = 2,7), лечение по МЛУ/ШЛУ режимам (ОШ = 2,4), присутствие парааминосалициловой кислоты (ОШ = 3,1) или протионамида (ОШ = 2,3) в схеме лечения, снижение уровня *Bifidobacterium spp.* в кишечном содержимом менее 1×10^6 Ig КОЕ/г.

6. Способ прогнозирования развития диспепсии на фоне противотуберкулезной терапии у детей, созданный на основе комплексной оценки факторов риска, обладает чувствительностью 93 % и специфичностью 86,7 % при оптимальном пороге отсечения 0,894 (0,855–0,932) и является основой персонифицированного алгоритма профилактики

и коррекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям при установлении диагноза туберкулеза органов дыхания рекомендуется провести оценку факторов риска развития побочных реакций противотуберкулезной терапии, применяя рутинные методы обследования и сбор клинико-анамнестических данных для своевременной реализации профилактических мер.

2. Для прогнозирования развития диспепсического синдрома у детей, получающих противотуберкулезную терапию, следует использовать компьютерную программу «Прогнозирование диспепсического синдрома у детей» с ориентацией на расчетное значение коэффициента – число от 0 до 1. При его значении менее 0,35 риска развития диспепсического синдрома нет, при значении выше 0,35 – он повышен. В случаях отсутствия риска врачу рекомендуется осуществление динамического наблюдения за пациентом. При значении показателя более 0,35 рекомендовано проведение бактериологического исследования кала.

3. При наличии изменений в микробиоценозе кишечника и отсутствии клинических проявлений диспепсического синдрома рекомендуется комплекс мер для профилактики клинически значимой диспепсии согласно действующим клиническим рекомендациям по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей.

4. В случаях наличия клинических проявлений диспепсии рекомендуется применение комплексных мер для лечения клинически значимой диспепсии согласно действующим клиническим рекомендациям.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. **Брюхачева, Е. О.** Клинико-социальная характеристика детей, госпитализированных во фтизиопульмонологический стационар / **Е. О. Брюхачева,** А. А. Холодов // Forcipe. – 2021. – Т. 4, № s2. – С. 29–30.

2. Особенности структуры сообщества грибов рода *candida* в кишечном биотопе больных туберкулезом / А. А. Холодов, Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина [и др., в том числе **Е. О. Брюхачева]** // **Инфекция и иммунитет**. – 2022. – Т. 12, № 6. – С. 1169–1174. **[WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS].**

3. Клинико-социальная характеристика туберкулезного процесса у детей и подростков в Кузбассе / **Е. О. Брюхачева,** Е. Н. Лукашова, А. А. Холодов [и др.] // **Вестник современной клинической медицины.** – 2022. – Т. 15, № 6. – С. 23–28. **[SCOPUS].**

4. Результаты применения комбинированной пробиотической терапии для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. А. Холодов, **Е. О. Брюхачева,** Л. Ю. Отдушкина [и др.] // **Вестник современной клинической медицины.** – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 81–88. **[SCOPUS].**

5. Факторы риска микробиологической неэффективности комплексной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. А. Холодов, **Е. О. Брюхачева,** Н. В. Лузина [и др.] // **Журнал инфектологии**. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 111–117. **[WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS].**

6. Факторы риска развития диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей / **Е. О. Брюхачева,** А. А. Холодов, В. И. Иванов [и др.] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 6–10. **[WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS**].

7. **Брюхачева, Е. О.** Частота и риск развития побочных реакции противотуберкулезной терапии у детей и подростков / **Е. О. Брюхачева**, А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // **Уральский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 83–88.

8. **Брюхачева, Е. О.** Место грибов в кишечном микробиоценозе больных туберкулезом детей / **Е. О. Брюхачева,** Ю. В. Захарова // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии: материалы юбилейной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра имени И. Ф. Копыловой. – Кемерово, 2023. – С. 18–20.

9. **Брюхачева, Е. О.** Побочные реакции противотуберкулезной терапии у детей и подростков / **Е. О. Брюхачева** // Современные проблемы медицинской науки и образования / Г. В. Акименко, Р. Ф. Байкеев, З. В. Боровикова [и др.]. – Москва: Альпен-Принт, 2023. – С. 20–45.

10. **Брюхачева, Е. О.** Сравнение кишечной микрофлоры подростков и взрослых с туберкулезной инфекцией / **Е. О. Брюхачева,** Е. А. Филимонова // Междисциплинарные аспекты фтизиатрии и инфекционных заболеваний: теория и практика : материалы II межрегиональной конференции молодых ученых с международным участием, 31 мая 2023 г. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 14–16.

11. Опыт организации работы туберкулезного стационара в Кемеровской области в период пандемии COVID-19 / И. Ю. Осинцева, Н. В. Лузина, А. А. Холодов [и др., в том числе **Е. О. Брюхачева**] // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 87–97.

12. **Брюхачева, Е. О.** Сигнальный каскад системы витамина D в макрофагах против Mycobacterium tuberculosis / М. Б. Лавряшина, Д. О. Имекина, Б. А. Тхоренко, **Е. О. Брюхачева** [и др.] // **Инфекция и иммунитет**. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 234-242. **[WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS]**

13. Характеристика кишечной микрофлоры у детей, получающих противотуберкулезную терапию / **Е. О. Брюхачева,** Ю. В. Захарова, Л. Ю. Отдушкина, Т. В. Пьянзова // **Инфекция и иммунитет**. – 2023. – Т. 13, № 1.– С. 156–160. **[WEB of Science platform – RSCI, SCOPUS].**

14. **Брюхачева, Е. О.** Коморбидный фон у пациентов фтизиатрического стационара / **Е. О. Брюхачева**, А. А. Холодов, Т. В. Пьянзова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – № 4. – С. 154 **[ВАК]**

Свидетельство о регистрации базы данных, патенты

1. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022614976**. Прогнозирование развития синдрома диспепсии у детей, получающих противотуберкулезную терапию: № 2022614261: заявл. 21.03.2022 : опубл. 28.03.2022 / **Брюхачева Е. О.**, Иванов В. И., Пьянзова Т. В., Холодов А. А.; правообладатель ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 2,7 МБ.

2. **Свидетельство о регистрации базы данных 2022623733**. Социальные, клинические, лабораторные характеристики больных туберкулезом и эффективность противотуберкулезной терапии: № 2022623602: заявл. 08.12.2022 : опубл. 28.12.2022 / Лавряшина М. Б., Пьянзова Т. В., Сибиль К. В., **Брюхачева Е. О.,** Примкулова М. В.,

Зимина В. Н.; правообладатель ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 7,05 МБ.

3. **Патент № 2789274** C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, G01N 33/00. Способ прогнозирования развития гастроинтестинальных побочных реакций у больных туберкулезом детей, получающих противотуберкулезную терапию: № 2022105734: заявл. 03.03.2022: опубл. 31.01.2023 / **Брюхачева Е. О.**, Холодов А. А., Иванов В. И., Пьянзова Т. В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. – 6 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КОЕ/г – колониеобразующие единицы на 1 грамм материала
ЛУ – лекарственная устойчивость
ЛЧ – лекарственная чувствительность
МБТ – микобактерия туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ОШ – отношение шансов
ПР – побочные реакции
ПТП – противотуберкулезные препараты
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ЭВМ – электронно-вычислительная машина
Bq – бедаквилин
Cm – капреомицин
Lfx – левофлоксацин
Lzd – линезолид
Pas – парааминосалициловая кислота
Pto – протионамид
Z – пиразинамид