

*МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ  
РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ  
ВОЗБУДИТЕЛЕМ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ*

Ташпулатова Ф.К.<sup>1,2</sup>, Мухтаров Д.З.<sup>1</sup>.

1 - Республиканский Специализированный научно- практический  
медицинский центр Фтизиатрии и пульмонологии, г. Ташкент

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент

METHOD OF PROGNOSIS DEVELOPING OF SIDE REACTIONS AMONG  
PATIENTS WITH DRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS OF LUNGS

Tashpulatova F.K.<sup>1,2</sup>, Mukhtarov D.Z.<sup>1</sup>.

1 - Republican Specialized scientific practical medical center of Phthisiology  
and pulmonology, Tashkent

2 - Tashkent pediatric medical institute, Tashkent

Резюме: Изучено частота и характер побочных реакций от химиопрепаратов у больных с лекарственной устойчивой и чувствительными формами туберкулеза легких. Разработан метод прогноза развития побочных реакций от химиопрепаратов у больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких.

Ключевые слова: лекарственно устойчивый туберкулез легких, химиотерапия, побочные реакции, противотуберкулезные препараты, прогноз.

Summary: Studied frequency and character of side reactions from chemical drugs among patients with drug-resistant and drug-sensitive forms tuberculosis of lungs. The was made method prognosis developing of side reactions from chemical drugs among patients with drug-resistance tuberculosis of lungs.

Key words: Drug-resistant tuberculosis of lungs, chemotherapy, side reactions, anti-tuberculosis drugs, method prognosis

Актуальность. Одним из глобальных проблем современной фтизиатрии является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) к химиопрепаратам. Распространение ЛУ туберкулеза представляет значительную угрозу всему человечеству и является глобальной проблемой современности. Количество противотуберкулезных препаратов, которые используются в современных рекомендациях экспертов ВОЗ по лечению ЛУ туберкулеза, достигает до 7-9 и необходим длительный период приема препаратов (18-24 месяцев). Длительное применение химиопрепаратов, часто осложняется побочными реакциями (ПР), что в значительной мере затрудняет соблюдение основных принципов химиотерапии и ухудшают результаты лечения [Ливчане Э., 2003; Исмаилов Ш.Ш и соавт., 2003]. Частота ПР у больных ЛУ туберкулезом легких колеблется от 45,3% до 72,4% [Мишин В.Ю., 2007]. ПР при туберкулезе легких могут проявляться со стороны любых органов: кожи, нервной системы, ЖКТ, печени, почек и т.д. [Лысов А.В. и соавт., 2006]. ПР, которые возникают в процессе лечения, осложняют течение туберкулеза, удлиняют сроки стационарного лечения, способствуют хронизации [Колпакова Т.А и соавт., 2007].

Своевременное выделение среди больных, лиц предрасположенных к развитию побочных реакций, внесение коррекции в лечение в целях профилактики ПР всегда оставалось в центре внимания исследователей. Однако, проблемы профилактики лекарственных осложнений с применением лекарственных трав у больных туберкулезом легких при наличии ЛУ к химиопрепаратам до сих пор не разработаны

Цель: Определить частоту и характер ПР от химиопрепаратов при разных схемах лечения у больных с ЛУ туберкулезом легких и разработать метод прогноза развития ПР.

Материал и методы: Обследовано 256 взрослых больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 65 лет. Среди больных с ЛУ преобладали ранне леченные больные - 152 (86,3%).

В зависимости от комбинации химиопрепаратов больные с ЛУ разделены на следующие группы:

- 84 больных, получавших химиотерапию по DOTsplus по схеме: канамицин (капреомицин) (Cm) + протионамид (Pt) + пипразинамид (Z) + циклосерин (Cs) (ПАСК-PAS);

-82 больных, пролеченных по схеме пипразинамид (Z)+ этамбутол (E) + протионамид (Pt)+канамицин (амикацин) (K\Am) + фторхинолоны (Fq) в/в+per os

- Широко применяли гепатотропную, дезинтоксикационную, гормональную, общеукрепляющую терапию. 80 больных с лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧТЛ) получали лечение препаратами первого ряда.

Для оценки функционального состояния печени и почек у больных ТЛ определяли активность ферментов крови: аспартатамино-трансфераза (АсТ) ( $N = 0,43 \pm 0,05$  ммоль/ч.л.), аланинаминотрансферазы (АлТ) ( $N = 0,20 \pm 0,03$  ммоль/ч.л.), по методу S.Rautman – S.Frenkel (1957), холинэстеразы (ХЭ) по методу В.Г.Колба ( $N = 74,98 \pm 10,15$  мкм/ч.л), содержание общего билирубина по методу Йендрашека ( $N = 7,4 \pm 0,25$  мкмоль/л). Калий в сыворотке крови ( $N = 3,6-5,50$  ммоль/л) определяли диагностическими наборами фирмы Cypress Diagnostics [Бельгия]. Хлориды в сыворотке крови ( $N = 95-115$  ммоль/л) определяли диагностическими наборами фирмы Cypress Diagnostics (Бельгия).

Проба Реберга включала определение мочевины в сыворотке крови (N –2,5 -8,3 ммоль/л) по цветной реакции с диацетилмонооксолином. Определение концентрации креатинина в сыворотке крови –N – 54-115 мкмоль/л) и в моче - N – 0,5 -2,0 мг%) по цветной реакции Яффе [Меньшиков В.В 1973].

Для оценки реактивности у 166 больных с ЛУ туберкулезом легких в динамике определялись наличие реакции стресса по Л.Х. Гаркави в модификации Н.А. Браженко и соавт (1998).

Статистическая обработка факторов риска проведена методом наибольшего правдоподобия, при котором рассчитывалась вероятность развития ЛО у 166 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, при наличии того или иного фактора и определяли коэффициент риска – КР [Севастьянов Б.И.,1982]. Ультразвуковое обследование печени и почек у 166 больных с ЛУ туберкулезом легких осуществлялось на аппарате «Интерскан» (Германия).

Результаты и обсуждение. В динамике ПР от химиопрепаратов отмечены у больных с ЛУ у 121(68,7%). В тоже время, в группе больных с ЛЧТЛ, леченных препаратами первого ряда, ПР отмечены у 22 (27,8 %) больных.

Среди ПР у больных с ЛУ преобладали синдромы поражения печени (32,2%) и желудочно- кишечного тракта (ЖКТ-16,3%, табл.1)

Нейротоксические поражения и кожно- аллергические синдромы (КАС) отмечены у 12,4 и 9,1% больных соответственно. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) возникли у 11,6% больных с ЛУ. Артропатия наблюдалась только у больных с ЛУ туберкулезом легких (14,9%). Сочетание нескольких синдромов (поражение ЖКТ и нервной системы) отмечены у 5,0% больных с ЛУ.

В то же время у больных с ЛЧТЛ чаще наблюдались КАС (41,0%), синдромы поражения печени (27,2%) и ЖКТ (22,1%).

Наиболее часто ПР у больных с ЛУ вызывали в 30,5% случаях - пиразинамид (поражение печени и артропатии), в 16,5% случаях - протионамид (диспепсия со стороны печени и ЖКТ), в 10,7% случаях капреомицин (поражение ССС) в 9,9% случаях - фторхинолоны (диспепсия со стороны ЖКТ и нейротоксические реакции), в 7,4% случаях аминогликозиды (кожно-аллергические реакции и токсическое поражение слуха).

У больных, леченных по 1 и 2 категориям ДОТС, наиболее часто ПР отмечено на стрептомицин в виде КАС и нейротоксического поражения и диспепсии со стороны ЖКТ и печени на одновременный прием комбинированного препарата КИТ (HRZE).

У больных с ЛУТЛ преобладали лекарственные осложнения средней тяжести (38,0%) и тяжелые (35,5%). В тоже время у больных с ЛЧТЛ наблюдались лекарственные осложнения только легкой степени (68,2%) и средней тяжести (31,8%). Частота неустраняемых лекарственных осложнений у больных с ЛУ составила 20,6%, в основном эти реакции были связаны с приемом протионамида, капреомицина, циклосерина. У больных с ЛЧ туберкулезом легких частота неустраняемых лекарственных осложнений составила 13,6%.

Таким образом, у больных с ЛУ туберкулезом легких частота ПР от химиопрепаратов составляет 68,7%, преобладают тяжелые и средней тяжести побочные реакции. Применение резервных противотуберкулезных препаратов в лечении лекарственно- устойчивого туберкулеза легких вызывает значительное число побочных реакций, что затрудняет проведение качественного лечения данной категории больных и требует регулярного клинико- лабораторного мониторинга.

С целью разработки прогностического алгоритма возникновения ПР у 166 больных были изучены факторы, способствующие возникновению лекарственных осложнений от химиопрепаратов. Статистически

обработаны анамнестические, субъективные, объективные, лабораторные данные. Больные были разделены на две группы: 1-я группы – 88 больных с ЛУ, у которых на фоне комплексного лечения наблюдалось ПР к химиопрепаратам: 2-я группа – 78 больных с ЛУ, у которых в процессе лечения не отмечены ПР.

При математической обработке методом наибольшего правдоподобия была рассчитана вероятность появления того или иного фактора при возникновении ЛО и без возникновения ПР, для каждого из них определены коэффициенты отношения правдоподобия – коэффициент риска (КР) прогрессирования ДТЛ (табл.2), который рассчитывали по формуле:  $КР = P_2 / P_1$ , где:

$P_1$ - число больных с ЛУ без ПР к химиопрепаратам и наличием изученного фактора / общее число больных без ПР;

$P_2$ - число больных с ЛУ при наличии ПР и изученного фактора / общее число больных с ПР.

Как видно из таблицы 2, не все изучаемые факторы имеют одинаковую значимость в возникновении ПР у больных ЛУ туберкулезом легких. Прогностически значимыми оказались такие факторы, как низкая эффективность предыдущего лечения- КР составляет 1,4, то есть в 1,4 раза увеличивается риск возникновения ПР, непереносимость химиопрепаратов в анамнезе(КР-1,4), наличие вредных привычек (КР-1,4), стаж болезни от 4 до 5 лет (КР-2,25), наличие сопутствующих заболеваний (КР – 2,5) и их характер: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ - КР – 3,6), сахарный диабет (КР – 1,3), заболевания ЖКТ (КР – 2), наличие фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (КР – 1,7), наличие реакции стресса (КР – 1,5), биохимические изменения со стороны печени при поступлении (КР-2,9)и почек (КР-3,7), УЗИ изменения в печени (КР-1,8) и почек (КР-1,9), изменения в электролитном обмене калия и натрия (КР-2,2), лейкоцитоз более 10000 (КР – 3,6), наличие лимфопении (КР – 2,3), повышение СОЭ

более 40 мм/ч (КР – 2,5), возраст от 30 до 40 лет (КР – 1,77), мужской пол (КР – 1,1).

По десятичному логарифму их произведения определены диапазоны максимального и минимального риска возникновения ПР, составляющие значения от – 7,7 до +6,4. Полученный диапазон был разбит на 3 поддиапазона для характеристики степени риска:

I степень – минимальный риск – от -7,7 до -3, 0

II степень – умеренный рис – от -0 до + 1,7

III степень – максимальный рис – от + 1,7 до +6,4.

Разработанный алгоритм комплексной оценки риска возникновения ПР у больных с ЛУ туберкулезом легких позволяет дифференцированно подходить к расчету индивидуального индекса риска для каждого больного ТЛ. Этот метод прост и не требует специальной подготовки врача. Определение по совокупности факторов диапазона, степени риска развития ПР от минимального (от -7,7 до -3,0) до максимального (от +1,7 до +6,4) позволяет с первых дней заболевания прогнозировать степень риска возникновения ЛО.

Выводы:

1. Частота ПР от резервных химиопрепаратов у больных ЛУ туберкулезом легких составляет 67,8%. Преобладают синдромы поражение печени, ЖКТ, нервной системы и артропатии.

2. Наиболее часто ПР у больных с лекарственной устойчивостью вызывали пипразинамид, протионамид, капреомицин и фторхинолоны.

3. Больным с ЛУТЛ необходимо проводить постоянный клинико-лабораторный мониторинг для своевременного выявления побочных реакций.

4. Разработан метод прогнозирования риска возникновения ПР у больных с ЛУ туберкулезом легких, что с первых дней обследования даёт возможность выделить группу среди пациентов повышенного риска

развития лекарственной осложнений и провести своевременную профилактику.

Литература:

1.Браженко Н.А., Костина З.И., Годес Ю.Э. Оценка гомеостаза по адаптационным реакциям организма у больных туберкулезным плевритом // Проблемы туберкулеза- 1998. - № 5.- С.48-51

2.Исмаилов Ш.Ш., Мусабекова Г.А., Бекмухамедова Н.Ф.Диагностика и лечение побочных реакций при химиотерапии мультирезистентного туберкулеза резервными препаратами в режиме ДОТС плюс //Фтизиопульмонология. - 2003. - №1 (3). - С.68-71.

3. Колпакова Т.А., Мутаихин Ж.Ж., Краснов В.Л. Лекарственные осложнения у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах введения препаратов //Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. - М.,2007. - С.437

4.Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекция при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - М., 2003. - С.20.

5.Лысов А.В., Мордык А.В., Затворницкий В.А и др. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечение //Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - № 9. - С.45-49.

6.Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. // Под ред. В.В.Меньшикова.- М.,1973.- 174 с.

7.Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких // Медицинское информационное агентство.- Москва, 2007.- 245 с.

8.Островский В.К., Асанов Б.М., Янголенко Д.В. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе,

пневмониях, абсцессах и раке легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. -2005.- № 3.- С.43-46.

9.Севастьянов Б.И Курс теорий вероятностей и математической статистики.- М.: Наука,1982.- 256 с.

Таблица 1

Частота и характер побочных реакций у больных туберкулезом легких

Характер ПР	Больные с ЛУ n=176	Больные без ЛУ n=80
Всего больных с ПР	121(68,8±5,1%).	22 (27,5±5,0%) P <0,001
КАС	12(9,9 ± 2,7%)	9 (41,0±13,5%)
Поражение печени	39 (32,2± 4,2 %)	6 (27,2±9,4%)
Поражение ЖКТ	20 (16,5 ±3,3 %)	5 (22,7±9,0%)
Нейротоксические реакции	15 (12,4± 3,0%)	2 (9,1±6,1%)
Артропатия	18(14,9 ± 3,3%)	-
Поражение ССС	11(9,1 ± 2,7 %)	-
Сочетание	6 (5,0± 2,0 %)	-

Таблица 2

Алгоритм прогноза развития побочных реакций у больных с ЛУ

Фактор риска		P <sub>2</sub> - наличие признака у больных с ЛУ при ПР	P <sub>1</sub> - наличие признака у больных с ЛУ без ПР	P <sub>2</sub> /P <sub>1</sub> - КР	Мах и min КР
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	<20	0,01	0,10	0,10	max-1,77 min-0,10
	от 20 до 31	0,22	0,35	0,63	
	от 31 до 40	0,23	0,13	1,77	
	от 41-50	0,36	0,27	1,331	
	>50	0,18	0,13	1,40	
Пол	Мужской	0,67	0,62	1,10	max-1,105 min-0,87
	Женский	0,33	0,38	10,87	
Длительность заболевания	Впервые выявлен	0,07	0,24	0,24	max-1,23 min-0,24
	Низкая эффективность предыдущей химиотерапии	0,93	0,77	1,23	

Непереносимость химиопрепаратов в анамнезе	Есть	0,26	0,19	1,40	max-1,40 min-0,75
	Нет	0,74	0,80	0,75	
Вредные привычки	Есть	0,54	0,39	0,39	max-0,60 min-0,39
	Нет	0,45	0,60	0,60	
Характер вредных привычек	Курение	0,23	0,15	1,53	max-1,53 min-0,60
	Алкоголь	0,28	0,19	1,50	
	Наркотики	0,03	0,05	0,60	
Стаж болезни	До 1 года	0,11	0,12	0,92	max-2,25 min-0,21
	От 1 до 2-х лет	0,08	0,38	0,21	
	От 2-4 лет	0,15	0,21	0,71	
	От 4-5 лет	0,38	0,17	2,25	
	Более 5 лет	0,28	0,13	2,20	
Клинические формы ТЛ	Инфильтративный	0,11	0,32	0,34	max-1,70 min- 0,12
	Диссеминированный	0,03	0,12	0,12	
	Фиброзно-кавернозный	0,83	0,49	1,70	
	Кавернозный	0,03	0,08	0,37	
Выделение МБТ	Скудное	0,30	0,37	0,81	max-1,1 min-0,81
	Обильное	0,70	0,64	1,1	
ЛУ МБТ	Монорезистентность	0,07	0,09	0,78	max-0,89 min-0,78
	Полирезистентность	0,32	0,33	0,89	
	MDR	0,61	0,58	1,20	
Наличие сопутствующих заболеваний	Имеются	0,69	0,28	2,5	max-25 min-0,43
	Не имеются	0,31	0,72	0,43	
Характер сопутствующих заболеваний	ХОБЛ	0,33	0,13	3,6	max-3,6 min-0,56
	Анемия	0,10	0,05	0,5	
	Заболевания ЖКТ	0,08	0,05	6,2	
	Сахарный диабет	0,16	0,02	1,3	
	Отсутствует	0,02	0,03	0,66	
Наличие реакции	Есть	0,73	0,48	1,50	max-1,5 min-0,53
	Нет	0,27	0,51	0,53	

стресса					
Лейкоцитоз ≥10000	Есть Нет	0,78 0,21	0,22 0,69	3,6 0,30	max-3,6 min-0,30
Лимфопения	Есть Нет	0,84 0,16	0,36 0,64	2,3 0,25	max-2,3 min-0,25
Повышение РОЭ ≥40мм/ч	Есть Нет	0,82 0,18	0,32 0,68	2,5 0,26	max-2,5 min-0,26
ЛИИ	Нормальный	0,02	0,03	0,13	max-1,26
	Повышен в 2 раза	0,66	0,53	1,26	min-0,13
	в 3 раза	0,32	0,30	1,06	
Показатели ферментов печени	Повышение АсТ, АлТ	0,44	0,15	2,9	max-2,9
	Нормальные АсТ, АлТ	0,56	0,84	0,66	min-0,66
Проба Реберга	Нормальная Изменения	0,68 0,20	0,94 0,06	0,72, 3,7	max-3,7 min-0,72
Содержание калия и натрия	Нормальные Изменения	0,72 0,28	0,87 0,13	0,83 2,2	max-2,2 min-0,83
УЗИ печени	Нормальное Изменения	0,58 0,42	0,32 0,68	1,81 0,62	max-1,81 min-0,62
УЗИ почек	Нормальное Изменения	0,42 0,54	0,22 0,78	1,91 0,74	max-1,91 min-0,74
Схема лечения	ДОТС+	0,70	0,38	2,5	max-2,5
	Индивидуализирова нная ДОТС	0,13 0,17	0,32 0,40	0,40 0,43	min-0,43