

УДК 616-002.5-085-06:615.33

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

С. Б. Вольф, к.м.н., доцент

Кафедра фтизиатрии с курсом профпатологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Применение лечебно-профилактического комплекса (витамины А, Е и С + белосорб) у больных туберкулезом с риском развития ПР на ПТП позволяет снизить риск их появления более чем в 2 раза. При этом уменьшается доля токсических и токсико-аллергических реакций, реакций с тяжелыми и среднетяжелыми проявлениями, падает число неустраняемых реакций. На этом фоне удалось сохранить первоначальную схему противотуберкулезной терапии у 92,9% больных с риском развития ПР. Это способствовало сохранению эффективности лечения у больных с риском развития ПР на уровне таковой у больных, где ПР на ПТП не выявились.

Ключевые слова: туберкулез, побочные реакции, витамины Е, А, С, белосорб.

The use of the therapeutic and prophylactic complex (vitamins A, E and C+ Belosorb) in tuberculous patients at risk for development of adverse reactions to antituberculous drugs allows to decrease the chance of their appearing more than twice. That is, the number of toxic and toxicoallergic reactions, reactions with severe and moderately severe manifestations decreases, the number of unavoidable reactions drops. Against this background, we have succeeded in keeping the initial regimen of antituberculous therapy in 92.9% of the patients at risk for adverse reactions development. This has helped to retain the effectiveness of the treatment in the patients at risk for adverse reactions development at the same level as that is in the patients in whom adverse reactions to antituberculous drugs have not been noted.

Key words: tuberculosis, adverse reactions, vitamins A, E, C, Belosorb

Противотуберкулезные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, одновременно могут влиять и на другие органы и системы организма, вызывая неблагоприятные побочные реакции. По данным многочисленных авторов, частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах от 16,9 до 97,0% [5, 10, 11, 14 и др.]. Побочные реакции, особенно неустраняемые, заставляют врача изменять схемы антибактериальной терапии, что влияет на качество лечения. Качество любого лечения определяется его эффективностью. Развитие осложнений химиотерапии в виде побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) негативно отражается на результатах лечения больных туберкулезом [7, 11, 12, 13 и др.]. Появление ПР у больных туберкулезом способствует снижению показателей прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [6, 9]. Своевременная диагностика ПР и рациональное использование корригирующих средств позволяют, маневрируя назначениями, вести непрерывную комбинированную химиотерапию, вплоть до клинического излечения больного. Знание механизмов негативного воздействия ПТП на различные системы организма необходимо для правильного подбора кор-

ригирующих средств. В предыдущих публикациях [3, 8] уже обращалось внимание на взаимосвязи между частотой и характером ПР на ПТП и изменениями в показателях свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма. Полученные результаты позволяют считать, что выраженная, выходящая из под контроля АОЗ интенсификация процессов ПОЛ у больных туберкулезом усугубляется с развитием ПР на ПТП. В свете полученных данных о влиянии ПР на состояние липоперекисного окисления представлялось интересным провести анализ эффективности использования антиоксидантов в профилактике развития ПР на ПТП.

Цель исследования: имеющиеся сведения о противовоспалительном, антифибротическом, антиаллергическом, иммуномодулирующем эффектах антиоксидантов явились основанием для их использования с целью коррекции нарушений липоперекисного гомеостаза у больных туберкулезом с риском развития побочных реакций.

Материалы и методы

При разработке новой схемы коррекции метаболических нарушений из большого числа известных антиоксидантов нами был выбран комплекс витаминов Е, А и С. Выявленное нами отрицатель-

ное влияние ПР на показатели эндогенной интоксикации, а также литературные данные о способности белосорба выводить из организма потенциально опасные вещества [1] явились основанием для включения последнего в лечебно-профилактический комплекс, наряду с витаминами Е, А и С. Энтеросорбентно-антиоксидантный комплекс (ЭАК) назначался перорально в следующих дозировках: белосорб по 0,1 грамму на 1 кг массы тела больного х 3 раза в сутки в течении 14 дней; витамин Е (б-токоферол) по 300 мг/сут., А (ретинола ацетат) по 33000 МЕ в сутки и С (аскорбиновая кислота) по 500 мг/сут. в течение месяца. Выбор доз осуществлялся на основе тщательного анализа данных литературы об оптимальных дозировках витаминов, применяемых в терапевтической практике.

По результатам дискриминантного анализа, описанного ранее [2], нами была отобрана группа из 91 больного туберкулезом с риском развития ПР на ПТП. Методом рандомизации больные разделены на основную группу (46 пациентов), где на фоне базовой химиотерапии применялся лечебно-профилактический комплекс и группу контроля (45 пациентов), где данный комплекс не использовался. По полу, возрасту, характеру течения туберкулезного процесса, сопутствующей патологии статистически значимых различий между группами не выявлено. Эффективность применения комплекса осуществлялась путем сравнительного анализа показателей частоты и характера ПР на ПТП, а также результатов лечения туберкулеза органов дыхания у больных основной и контрольной групп. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистической программы «Statistica for Windows», версия 6.0.

Абсолютный и относительный риски, а также показатель снижения относительного риска развития ПР на ПТП у больных туберкулезом в группах с использованием лечебно-профилактического комплекса и без него рассчитывался с помощью таблиц сопряженности, содержащей частоты бинарных значений. Абсолютный риск (АР) – это относительная частота изучаемого события в группе вмешательства, измеряемая в единицах или процентах:

$$AP \text{ (группа вмешательства)} = A / (A+B) \quad (1)$$

$$AP \text{ (группа контроля)} = C / (C+D) \quad (2)$$

Относительный риск (ОР) рассчитывали как отношение абсолютных рисков в двух группах:

$$OP = \frac{A / (A+B)}{C / (C+D)} \quad (3)$$

Снижение относительного риска (COP) – отношение показателя снижения абсолютного риска к частоте исходов в группе контроля:

$$COP = \frac{A/(A+B) - C/(C+D)}{C/C+D} \quad (4)$$

Результаты и обсуждение

Применение лечебно-профилактического комплекса (ЭАК) у больных основной группы позволило снизить частоту развития ПР на ПТП до 30,4% (у 14 из 46 больных). В то же время, частота ПР на ПТП в группе контроля (где комплекс не применялся) составила 73,3% (у 33 из 45 больных), что было значимо выше, в сравнении с основной группой $\chi^2=15,06$, $p<0,001$, (таблица 1). Подтверждением сказанного является расчет показателей абсолютного риска в группах (AP_o) и (AP_k), относительного риска (ОР) и снижение относительного риска (COP) развития ПР на ПТП.

$$AP_o = 14 / (14+32) = 0,30 \quad (5)$$

$$AP_k = 33 / (33+12) = 0,73 \quad (6)$$

$$OP = \frac{14 / (14+32)}{33 / (33+12)} = 0,41 \quad (7)$$

$$COP = \frac{4 / (14+32) - 33 / (33+12)}{33 / (33+12)} = 0,59 \times 100\% = 59\% \quad (8)$$

По данным расчетов, показатель АР развития ПР в контрольной группе более чем вдвое превышал таковой в основной группе (0,73 и 0,30, соответственно). При этом ОР возникновения ПР составил 0,41 при 95%, ДИ 0,37-0,82. Применение лечебно-профилактического комплекса у больных

Таблица 1 – Таблица сопряженности для определения снижения относительного риска развития ПР на ПТП у больных туберкулезом основной и контрольной групп на фоне лечения ЭАК и без него

Риск развития ПР на ПТП есть	ПР на ПТП развились	ПР на ПТП не развились	Всего
Основная группа (больные с ЭАК) n=46	14 больных А	32 больных В	46 больных
Контрольная группа (больные без ЭАК) n=45	33 больных С	12 больных D	45 больных

туберкулезом (с риском развития ПР на ПТП) привело к снижению относительного риска (COR) развития ПР на 59%. Характер ПР определялся, согласно классификации предложенной Сергеевым И.С. [4].

Анализируя характер ПР на ПТП, установлено, что у больных основной группы токсические реакции отмечались у 5 (42,9%) пациентов, аллергические – у 8 (57,1%). В группе контроля указанные реакции наблюдались у 18 (54,5%) и у 10 (30,3%) больных, соответственно. Токсико-аллергические реакции не выявлены у больных основной группы, но установлены у 5 (15,5%) пациентов контрольной группы. Использование комплекса на фоне базовой химиотерапии повлияло и на тяжесть проявления ПР. В основной группе тяжелая реакция встретилась у 1 (7,1%) больного, в контроле у 9 (27,3%) больных, ПР средней степени, соответственно – у 5 (35,7%) пациентов основной группы и 16 (48,5%) пациентов группы контроля. Легкие ПР на ПТП наблюдались у 8 (57,2%) заболевших основной и 8 (24,2%) контрольной группы. Среди пациентов основной группы лишь у 1 (7,1%) реакция носила неустрашимый характер, что вынудило изменить схему химиотерапии. В контроле такие реакции наблюдались у 9 (27,3%) больных.

Таким образом, применение лечебно-профилактического комплекса позволило снизить частоту развития ПР на ПТП в группе риска. При этом уменьшается число токсических и токсико-аллергических реакций, с тяжелым и среднетяжелым течением, увеличивается доля устранимых реакций, что позволяет сохранить схему химиотерапии у 92,9% больных.

Представлялось целесообразным проведение сравнительного анализа динамики вышеуказанных показателей между основной группой (с применением ЭАК) и группой больных, где ПР на ПТП в процессе химиотерапии не наблюдались. Анализ показал, что через 1 и 3 месяца лечения статистически значимых различий в динамике биохимических и иммунологических показателей между указанными группами не обнаружено. Полученные результаты позволяют считать, что применение комплекса во многом нивелирует негативное влияние ПТП на липоперекисный гомеостаз, иммунный ответ, показатели функциональных проб печени и эндогенной интоксикации. При этом снижается частота и тяжесть проявления ПР на ПТП.

Положительные сдвиги частоты и тяжести течения ПР на ПТП у больных туберкулезом под влиянием лечебно-профилактического комплекса происходили на фоне выраженной клинической динамики заболевания. В таблице 2 представлены ре-

Таблица 2 – Эффективность лечения больных туберкулезом основной и контрольной групп на фоне лечения ЭАК и без него

Наименование показателя	Группы больных		p	
	основная (больные с ЭАК) n=46 абс. %	контрольная (больные без ЭАК) n=45 абс. %		
Частота развития побочных реакций	14 30,4	32 73,3	p<0,001 x ² = 15,06	
Ликвидация симптомов интоксикации до	1 месяца	21 45,6	13 28,8	p < 0,01 x ² = 6,06
	до 3 месяцев	34 73,9	24 53,3	p < 0,05 x ² = 4,67
	более 3 месяцев	44 95,6	40 88,8	p > 0,2 x ² = 1,47
Прекращение бактериовыделения до	2 месяцев	23 50,0	12 26,6	p < 0,05 x ² = 4,89
	до 4 месяцев	33 71,7	25 55,5	p > 0,05 x ² = 2,58
	до 6 месяцев	38 82,6	30 66,6	p > 0,05 x ² = 3,06
Закрытие полостей распада до	4 месяцев	24 52,1	14 31,1	p < 0,05 x ² = 4,55
	до 6 месяцев	33 71,7	24 53,3	p > 0,05 x ² = 3,29

p – достоверность различий между группами

зультаты эффективности лечения больных туберкулезом основной и контрольной групп.

Из таблицы 2 следует, что применение ЭАК способствовало более ранней ликвидации симптомов интоксикации, увеличению частоты прекращения бактериовыделения в ранние сроки (до 2 месяцев) и закрытия полостей распада (до 4 месяцев). В дальнейшем различия между группами стираются, и к 4 месяцам химиотерапии показатель прекращения бактериовыделения между группами значимо не различим. Схожая картина наблюдается и в закрытии полостей распада. К 6 месяцам химиотерапии этот показатель между группами статистически не значим. При этом следует отметить, что к 6 месяцам химиотерапии показатель абациллированности больных и закрытия полостей распада в основной группе превышал таковой в контроле на 16% и 18,4%, соответственно.

Сравнительный анализ эффективности стационарного лечения больных туберкулезом с риском развития ПР (основная группа с применением ЭАК) и больных из группы, где ПР на ПТП не отмечались, не выявил статистически значимых различий в показателях прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Подводя итог полученным результатам, можно утверждать, что применение лечебно-профилактического комплекса у больных туберкулезом с риском развития ПР на ПТП позволяет снизить веро-

ятность их появления более чем в 2 раза, при этом уменьшается доля токсических и токсико-аллергических реакций, реакций с тяжелыми и среднетяжелыми проявлениями, падает число неустраняемых реакций. Снижение частоты и тяжести ПР на ПТП позволило сохранить первоначальную схему противотуберкулезной терапии у 92,9% больных с риском развития ПР, что способствовало повышению эффективности лечения в основной группе больных туберкулезом. Наиболее значимые различия между основной (где применение ЭАК) и контрольной (где не применялся ЭАК) группами выявлены на начальном этапе лечения. Так, значимо чаще у больных основной группы происходила ликвидация интоксикационного синдрома (в первые 3 месяца химиотерапии), прекращение бактериовыделения (в первые 2 месяца) и закрытие полостей распада (в первые 4 месяца). Следует отметить, что у больных основной группы отмечено снижение относительного риска развития ПР на 59%. При этом динамика показателей прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у больных с риском развития ПР на ПТП (основная группа) совпала с таковой у больных, где ПР на ПТП не выявились.

Литература

1. Билькевич, Н.А. Эффективность угольного энтеросорбента и озонотерапии в комплексном лечении больных внегоспитальной пневмонией с различной степенью эндогенной интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Н.А. Билькевич; Институт ФиП им. Ф.Г. Яновского академ. мед. наук Украины. – Киев, 2002. – 19 с.
2. Вольф, С.Б. Прогнозирование побочных реакций на противотуберкулезные препараты / С.Б. Вольф, Т.В. Бушма // *Рецепт*. – 2006. – №5(49). – С. 87-92.
3. Вольф, С.Б. Сравнительная оценка действия различных комплексных противотуберкулезных методов лечения на детоксицирующую функцию печени морских свинок / С.Б. Вольф, И.В. Зверинский // *Весті НАН Беларусі*. – №4. – С. 43-45.
4. Евстафьев, Ю.А. Клиническая оценка некоторых иммунологических тестов в диагностике развития побочных реакций при лекарственной терапии больных активным туберкулезом легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.77.76 / Ю.А. Евстафьев; Моск. НИИ туберкулеза. – М., 1972. – 31 с.
5. Краснов, В.А. Бактерицидная терапия больных туберкулезом / В.А. Краснов, И.Г. Урсов // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2004. – № 3. – С. 21-26.
6. 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.
7. 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; Национальный центр проблем туберкулеза. – Алматы, 2006. – 20 с.
8. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции / И.С. Гельберг [и др.] // *Проблемы туберкулеза*. – 2002. – № 4. – С. 12-16.
9. 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; Иркутский гос. институт усовершенствования врачей МЗ РФ. – Иркутск, 2003. – 23 с.
10. 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 и болезней легких*. – 2004. – № 10. – С. 6-9.
11. Шмелев, Н.А. Побочное действие противотуберкулезных препаратов / Н.А. Шмелев, Э. С. Степанян. – М., 1977. – С. 139-150.
12. 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.
13. 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.
14. Юхименко, Н.В. Побочные реакции у детей при укороченных курсах химиотерапии внутригрудного туберкулеза / Н.В. Юхименко // *Проблемы туберкулеза*. – 2002. – № 2. – С. 24-27.

Поступила 22.09.08