

На правах рукописи

Медведев Сергей Анатольевич

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЦИТИНОВОЙ УЛЬТРАЗМУЛЬСИИ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ
БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ.

14.01.16 – фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Диссертация выполнена в Федеральном государственном учреждении «Новосибирский научно-исследовательском институт туберкулёза Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Нарышкина Светлана Леонидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кононенко Владимир Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор

Копылова Инна Федоровна

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (г. Екатеринбург)

Защита состоится « » _____ 2010 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

Автореферат разослан «___» _____ 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент  Патурина Н. Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современных условиях туберкулёз лёгких является важной медико-социальной проблемой, вследствие широкой распространенности заболевания, сохраняющейся тенденции роста числа больных, их высокой инвалидизации и смертности, ограниченных возможностей и токсичности противотуберкулёзной терапии (Краснов В. А. и соавт., 2003; Шилова М. В., 2005; Мишин В. Ю., 2007; Петренко Т. И., 2008). За последние пять лет эпидемическая ситуация по туберкулёзу характеризуется некоторой стабилизацией отдельных эпидемиологических показателей, однако заболеваемость в Сибирском Федеральном округе (СФО) сохраняется высокой (в 2007 году – 128,8 на 100 тысяч населения, 2008 году – 132,8). По-прежнему остаётся относительно низким показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных. Так в СФО этот показатель за 2008 составил 64,9 %, в Новосибирской области выше – 67,5 %, и по сравнению с 2007 годом он вырос почти на 10 % (58,8 %). Закрывание полостей распада у впервые выявленных больных, взятых на учёт в предыдущем году в СФО, составил за 2008 год 55,7 %, в Новосибирской области – 61,5 % (этот показатель также выше, чем в 2007 году – 55,3 %). Таким образом, эффективность проводимых лечебных мероприятий туберкулёза органов дыхания остаётся недостаточной (Краснов В. А. и соавт., 2007; Мурашкина Г. С. и соавт., 2009).

Современные методики лечения туберкулеза, основанные на существенном насыщении макроорганизма химиопрепаратами, дают высокую частоту побочных реакций (ПР), что значительно снижает результативность терапии (Колпакова Т. А., 2002; Чуканов В. И., 2005; Мишин В. Ю., 2007). Наличие сопутствующей патологии при химиотерапии туберкулёза является большой проблемой во фтизиатрии (Асмоловский А. В., 2001; Новикова Т. И., 2001; Колпакова Т. А., 2002; Мишин В. Ю., 2007). Рост числа хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в связи с возрастанием наркозависимости, значительное количество больных лёгочным туберкулёзом с желудочно-кишечной патологией и с отягощённым аллергическим анамнезом отрицательно сказывается на переносимости и эффективности проводимого лечения, тем самым увеличивая сроки госпитализации и её стоимость за счёт применения дорогостоящих препаратов для купирования побочных реакций и увеличения сроков госпитализации.

Одним из перспективных направлений в лечении является использование транспортных возможностей лимфатической системы с регионарной доставкой

препаратов в виде ультраэмульсий (УЭ). Придание химиопрепарату лимфотропных свойств за счет включения в УЭ ведет к внутриклеточному накоплению препарата, что является вариантом адресной терапии (Владимировский М. А., 1984; Шкурупий В. А., 1999; Курунов Ю. Н., 2002; Березов Т. Т., 2004). Это позволяет достичь существенного насыщения лекарственными средствами пораженных туберкулезом органов лимфогенным путем, не создавая высокого уровня препаратов в крови. При этом происходит депонирование лекарств в лимфатической системе, интерстициальной ткани легких и, соответственно, в меньшей степени происходит их связывание с белками крови, в результате чего они медленнее инактивируются и не образуют антигенных комплексов. Кроме того, фосфолипиды, входящие в состав УЭ, используются как пластический материал для синтеза сурфактанта (Свистельник А. В., 1997; Кузякова Л. М., 2005; Голышевская В. И., 2007; Wang X. Y., 2007).

Вышесказанное дает основание рассчитывать на высокую эффективность использования УЭ противотуберкулезных препаратов (ПТП) в отношении туберкулезного поражения лёгких, на минимизацию побочных эффектов химиотерапии. Исследований по клиническому применению ультраэмульсий ПТП в терапии деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулёза в доступной литературе не найдено, что явилось основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ клинической эффективности лечения при ректальном введении лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов и стандартном I-ом режиме химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003 года).

2. Провести сравнительную оценку переносимости ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов при ректальном введении и стандартном энтеральном приёме.

3. Изучить зависимость клинической эффективности и переносимости способов химиотерапии от наличия сопутствующей патологии у больных

деструктивным туберкулезом легких: заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические вирусные гепатиты, отягощенный аллергологический анамнез.

4. Определить показания к применению способа ректального введения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза лёгких.

Научная новизна. Впервые предложен и апробирован способ лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом лёгких, основанный на ректальном введении противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин и канамицин) в виде лецитиновой ультраэмульсии.

Впервые показано, что клиническая эффективность предлагаемого способа лечения превышает таковую при лечении по стандартному I-му режиму химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003 года). Разработанный способ лечения у больных туберкулезом лёгких (патент на изобретение № 2299068 от 23.06.2005 года «Способ лечения туберкулеза органов дыхания») повышает эффективность лечения по показателю закрытия полостей распада на 13,1 % в короткие сроки.

Впервые установлено, что при ректальном введении ПТП в виде ультраэмульсии на основе лецитина отсутствуют лекарственные осложнения.

Впервые изучена эффективность и переносимость УЭ противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты вне обострения), хроническими вирусными гепатитами минимальной степени активности, отягощенным аллергологическим анамнезом.

Практическая значимость работы. Материалы исследования подтверждают, что химиотерапия туберкулеза лёгких по стандартному I-му режиму (изониазид, рифампицин, стрептомицин / этамбутол) вызывает высокую частоту побочных реакций, особенно у больных с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами, заболеваниями пищеварительного тракта и отягощенным аллергологическим анамнезом. Применение разработанного способа лечения позволяет у таких пациентов избежать развития лекарственных осложнений, в том числе гепатотоксических. Применение предложенного способа наиболее показано у больных с ХВГ, хроническими гастритами и отягощенным аллергологическим анамнезом. Использование алгоритма лечения впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом лёгких и

сопутствующими заболеваниями позволяет оптимизировать выбор способа химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов в лечении больных впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких повышает эффективность лечения по показателю закрытия полостей распада на 13,1 %, сокращает сроки прекращения бактериовыделения в 1,5 раза и купирования симптомов интоксикации в 1,8 раза.

2. Использование предложенного метода позволяет значительно снизить количество побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, а на препараты, вводимые в виде ультраэмульсии, реакций непереносимости не возникало вообще.

3. Наличие сопутствующих заболеваний – желудочно-кишечного тракта (хронических гастритов в фазе ремиссии) и хронических вирусных гепатитов минимальной степени активности – при стандартном режиме химиотерапии туберкулёза лёгких увеличивает риск развития побочных реакций в 10,5 и 19,4 раза соответственно и снижает клиническую эффективность. При предложенном способе лечения значимого влияния на результативность терапии фоновые болезни не оказывали.

4. Показанием к применению ректального введения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких является наличие таких фоновых заболеваний как хронический гастрит, хронические вирусные гепатиты В, С, В+С, а также отягощённый аллергический анамнез.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на совместном заседании диссертационного Совета, Ученого Совета Федерального государственного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ФГУ ННИИТ Росздрава), кафедр туберкулеза (Новосибирск, 25 сентября 2009), на внутренней научно-практической конференции ННИИТ (Новосибирск, 2006, 2008, 2009), на областном обществе фтизиатров (Новосибирск, 31 мая 2006), на 8 Российском съезде фтизиатров (Москва, 2007), на юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Современное здравоохранение: проблемы и перспективы» (Новосибирск, 2007).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в лечебную практику терапевтических клиник ФГУ ННИИТ Росздрава в терапии лёгочного туберкулеза. Материалы диссертации, способ лечения туберкулёза лёгких с применением ультраэмульсий ПТП используются в практике обучения студентов, врачей-фтизиатров кафедр фтизиопульмонологии и туберкулёза ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета.

Получен Патент на изобретение № 2299068 от 23.06.2005 года «Способ лечения туберкулёза органов дыхания». Патентообладатель: ФГУ ННИИТ Росздрава.

Материалы диссертационного исследования вошли в разработку медицинской технологии «Применение ультраэмульсии комплекса противотуберкулезных препаратов в лечении больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 1 – в ведущем рецензируемом научном издании, рекомендуемом Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, 5-ти глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования и 4-х глав, содержащих описание клинической характеристики групп, клинической эффективности способов лечения, оценки переносимости способов лечения, обсуждения полученных результатов; выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 148 страницах машинописи, содержит 19 таблиц, 21 рисунок. Указатель литературы содержит 251 источник, из которых 66 принадлежат иностранным авторам.

Личный вклад автора. Работа выполнена на базе клиники Новосибирского НИИ туберкулёза (директор – профессор В. А. Краснов). Автором лично собран, статистически обработан, проанализирован полученный материал. Проведенное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГУ ННИИТ Росздрава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 92 впервые выявленных больных инфильтративным или диссеминированным туберкулёзом лёгких в фазе распада и бактериовыделения, жители города Новосибирска и Новосибирской области, находившихся на лечении в Новосибирском научно-исследовательском институте туберкулёза и Областной противотуберкулёзной больнице в 2004 – 2005 годах. Дизайн научного исследования – «случай-контроль». Сопоставимость

клинических пар производилась по полу, возрасту, распространённости туберкулёзного поражения в лёгких, размеру и количеству деструктивных изменений. Всего включено в научную разработку 46 пар. Для выполнения поставленных задач клинические группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии: отягощённого аллергологического анамнеза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронических вирусных гепатитов.

Критерии включения в тему исследования: лица обоего пола в возрасте от 16 до 70 лет с впервые установленным инфильтративным или диссеминированным туберкулёзом лёгких в фазе распада и бактериовыделением. Критерии невключения в исследование: наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя, болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией, варикозная болезнь прямой кишки в стадии обострения. Критерии исключения из исследования: отказ пациента от продолжения лечения исследуемым способом (таких в группе не наблюдалось), развитие варикозной болезни прямой кишки, препятствующей ректальному введению комплекса противотуберкулёзных препаратов (таких осложнений у больных не регистрировалось).

Основная (первая, I) группа: 46 пациентов, леченных с применением ультраэмульсий ПТП. Группа сравнения (вторая, II): 46 больных, лечившихся по стандартному первому режиму химиотерапии согласно Приказу МЗ РФ № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003 года. Среди больных преобладали мужчины – 67,4 % (31/46), соответственно женщины – 33,6 % (15/46). Среди возрастной категории обеих групп преобладали молодые люди в возрасте 21 – 30 лет ($45,6 \pm 0,57$ % и $47,8 \pm 0,45$ % соответственно). Средний возраст составил $30,9 \pm 1,65$ лет в основной, $31,6 \pm 1,49$ лет – в группе сравнения.

Инфильтративный туберкулёз зарегистрирован в каждой группе в 89,1 % (41/46) случаев, диссеминированный – в 10,8 % (5/46). Течение впервые выявленного туберкулёза лёгких у больных характеризовалось выраженной клинической симптоматикой: у 23 и 21 больных в группах соответственно присутствовали жалобы различного характера, в $43,4 \pm 0,35$ % (20/46) и в $50 \pm 0,47$ % (23/46) случаев ($p = 0,157$, U) имелись изменения физикальной картины в лёгких. У всех больных обеих групп регистрировались деструктивные изменения в лёгких и бактериовыделение. Распространённый процесс (свыше 3-х сегментов) регистрировался в 69,6 % случаев в обеих группах, поликавернозный – в 28,2 %. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии и посева

зарегистрировано у 36 ($78,2 \pm 0,34$ %) больных основной группы и у 39 ($84,7 \pm 0,89$ %) – группы сравнения ($p = 0,083$, U); только методом посева – в 21,8 % и 15,3 % ($p = 0,083$, U) случаев соответственно. У 21 ($45,6 \pm 0,33$ %) больного в основной и у 19 ($41,3 \pm 0,35$ %) ($p = 0,157$, U) в группе сравнения имелась лекарственная устойчивость микобактерий к химиопрепаратам; в основном, монорезистентность – в 23,9 % и 21,7 % ($p = 0,157$, U) случаев в группах соответственно.

Сопутствующая патология определена у 31 из 46 ($67,4 \pm 0,67$ %) пациентов основной группы и у 29 ($63,1 \pm 0,48$ %) – группы сравнения. В том числе, наличие двух и более нозологий регистрировалось в $32,6 \pm 0,54$ % (15/46) в I группе и в $36,9 \pm 0,75$ % (17/46) случаев – во II, ($p = 0,157$, U). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлены преимущественно хроническими катаральными гастритами в фазе ремиссии 25 (54,3 %) и 23 (50,0 %) в группах соответственно. Отягощённый аллергологический анамнез регистрировался у 15 (32,6 %) и 12 (26,1 %), хронические вирусные гепатиты минимальной степени активности у 19 (41,3 %) и 20 (43,4 %) больных в группах соответственно.

Объем обследования больных туберкулёзом лёгких. Всем больным в условиях стационара проведено полное стандартное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование согласно положению Приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 года «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации». Сведения обо всех пациентах, включенных в исследование, заносили в электронную разработочную таблицу. Они охватывали паспортные данные, анамнез, жалобы, сопутствующие заболевания, осложнения туберкулёзного процесса, результаты лабораторного и других методов исследования, характер лечения и его результаты. Динамику клинических симптомов болезни оценивали на основании данных анамнеза и результатов ежедневных клинических осмотров обследуемых пациентов. Рентгенологическое исследование включало: обзорную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, прицельную томографию зоны воспалительной реакции лёгочной ткани, по показаниям выполняли цифровую и компьютерную томографию органов грудной клетки. Рентгенологический контроль динамики туберкулёзного процесса осуществляли ежемесячно. Исследование мокроты на МБТ включало: трёхкратно люминесцентная микроскопия и посева на твёрдую питательную среду ежемесячно, при поступлении проводилось определение лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза методом абсолютных концентраций. Верификацию сопутствующих заболеваний проводили по

анамнестическим, клинико-лабораторным и инструментальным данным с привлечением соответствующих специалистов.

К основным критериям эффективности стационарного этапа лечения относили: купирование симптомов интоксикации, нормализацию показателей гемограммы периферической крови и биохимических показателей, темпы ликвидации полостей распада, негитивации мазка, прекращения бактериовыделения. Согласно Приказу МЗ РФ № 109 от 26.03.2003 года были выделены следующие возможные варианты исходов туберкулёза лёгких: благоприятные – значительное улучшение, улучшение; неблагоприятные – прогрессирование; значительное улучшение – значительное рассасывание инфильтративного компонента и ликвидация полостей распада на рентгенограммах, раннее и стойкое отсутствие бактериовыделения, достижение нормализации гемограммы и биохимических показателей воспаления; улучшение – существенное рассасывание инфильтративно-очаговых изменений, прекращение бактериовыделения, при сохранении полости распада (мелкой деструкции); неблагоприятные – прогрессирование процесса – предполагает нарастание или сохранение клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений болезни; без изменений – отсутствие какой-либо динамики вследствие лечения; летальных исходов и варианта «без изменений» в процессе лечения у пациентов в группах не наблюдали.

Методы лечения. Ультраземульсию ПТП приготавливали методом F. Szoka (1981). В основной группе лечение осуществлялось следующим образом: ультраземульсию, на основе лецитина и комплекса противотуберкулёзных препаратов (изониазида – 10 мг/кг, рифампицина – 10 мг/кг, канамицина – 1,0) вводили больному болюсно в прямую кишку, внутрь – этамбутол (20 мг/кг массы тела) и пиразинамид (25 мг/кг массы тела) – за 2 часа до введения ультраземульсии; введение ПТП в интенсивной фазе осуществляли 5 раз в неделю до ликвидации деструктивных изменений в лёгких, в фазе продолжения – 2 раза в неделю. Общий срок лечения составил в среднем $5,5 \pm 1,34$ месяцев (90 доз).

Все пациенты группы сравнения получали лечение по стандартному первому режиму химиотерапии согласно Приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 года: изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин (этамбутол) ежедневно. Продолжительность интенсивной фазы составила в среднем $4,3 \pm 0,49$ месяцев (115 доз).

Статистические методы исследования. При выборе методов статистической обработки полученных клинических данных мы

руководствовались следующими аспектами: видом шкалы учетных признаков (номинативной, порядковой, интервальной), наличием или отсутствием нормального распределения количественных признаков (определяли исходя из асимметрии и эксцесса выборочной совокупности), объемом выборки, сопряженностью выборок. Выбор указанных непараметрических методов осуществлялся на основании их большей мощности, то есть способности выявить различия между статистическими совокупностями. Используются статистические критерии: Пирсона (χ^2), парный критерий Вилкоксона (W) и Манн-Уитни (U). Двухфакторный дисперсионный анализ по Фридману применён для изучения динамики аминотрансфераз, билирубинемии и интегральных лейкоцитарных индексов в группах по месяцам. Метод Каплана-Майера (К-М) – для исследования прогноза эффективности лечения в группах и подгруппах: частота купирования симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения, закрытия полости распада.

Оценку шансов (ОШ) определяли как отношение шансов события в одной группе (подгруппе) к шансам события в другой группе (подгруппе), статистическую значимость оценки наблюдаемой величины эффекта выражали с помощью 95 % доверительного интервала (ДИ 95 %) с χ^2 с коррекцией Йетса. Данные в тексте и таблицах (средние сроки) приведены как $M \pm SD$ – медиана и интерквартильный размах (как для выборок с ненормальным распределением). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Математическая обработка проводилась на компьютере Pentium IV (операционная система Microsoft windows XP Professional) с помощью пакета программ SPSS 13 версии, Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность проводимого лечения у больных в клинических группах оценивали по общепринятым во фтизиатрической практике критериям. Симптомы интоксикации на фоне лечения купированы в $96,0 \pm 0,33$ % случаев основной группы и в $91,6 \pm 0,26$ % – группы сравнения ($p = 0,564$, χ^2). Средний срок ликвидации симптомов интоксикации у пациентов основной группы составил $0,9 \pm 0,14$ месяца, в группе сравнения – $1,7 \pm 0,26$ месяца, ($p = 0,032$, W). Вероятность купирования симптомов интоксикации представлена на рис. 1.

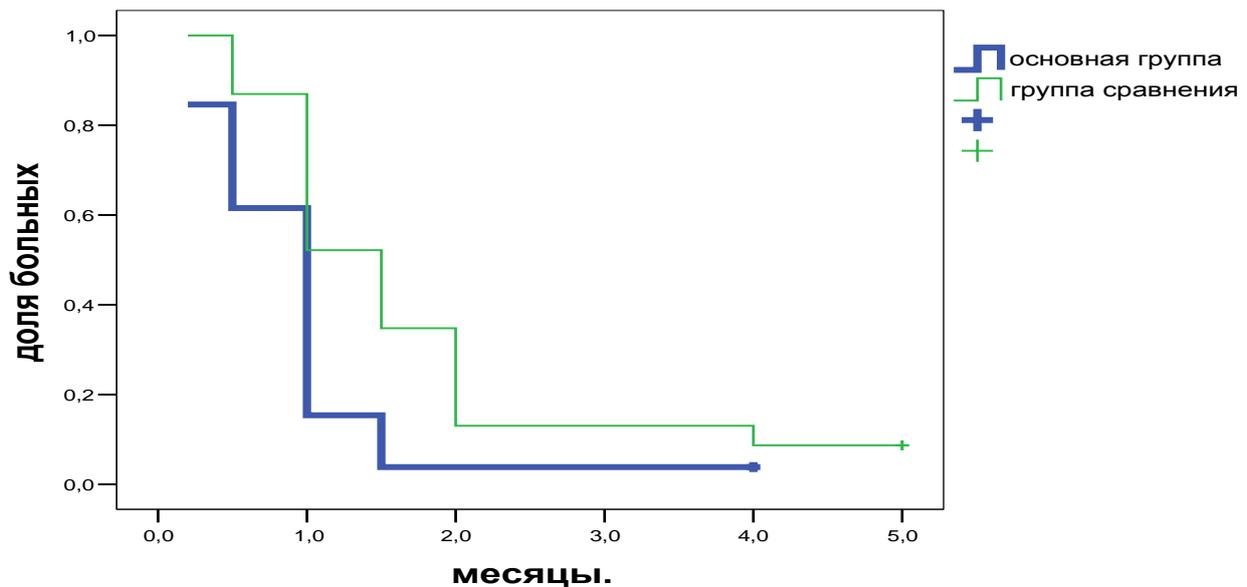


Рис. 1. Вероятность купирования интоксикационного синдрома у больных в клинических группах, у которых изначально присутствовали явления интоксикации. Метод статистического анализа Каплана-Майера

У пациентов, лечение которых проводилось по стандартному режиму химиотерапии, дольше сохранялись жалобы на общую слабость, нарушения сна, аппетита.

Прекращение бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии зарегистрировано в $97,2 \pm 0,26 \%$ (35/36) случаев основной группы и в $89,7 \pm 0,47 \%$ (35/39) – группы сравнения ($p = 0,317, \chi^2$). Средние сроки негативации мазка в обеих группах составили $1,2 \pm 0,05$ и $1,8 \pm 0,19$ месяцев соответственно ($p = 0,001, W$), данные представлены на рис. 2 (рис. 2А).

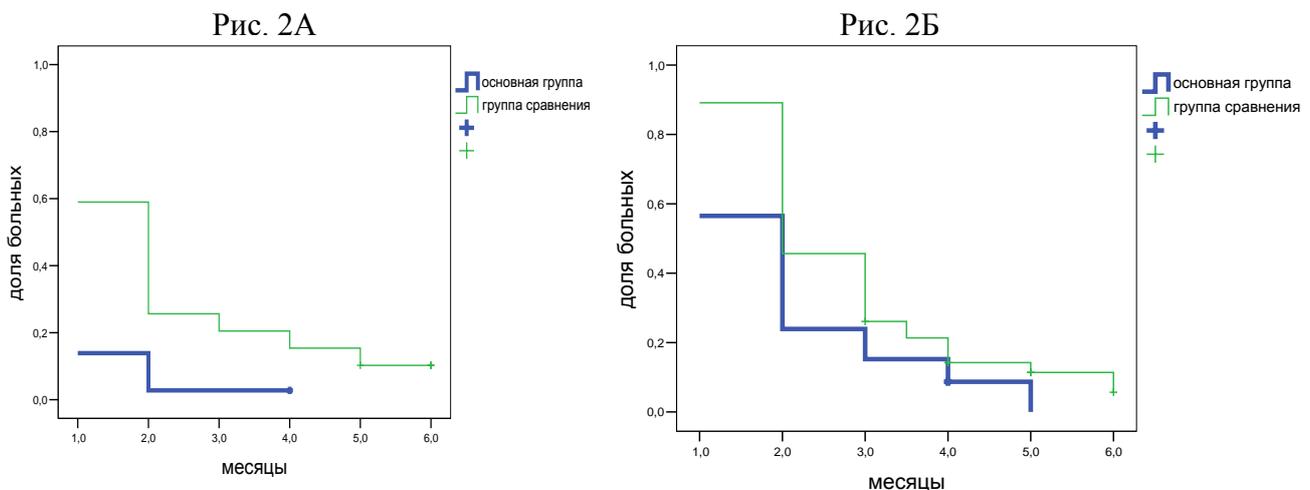


Рис. 2. Вероятность негативации мазка (рис. 2А) и прекращения бактериовыделения (рис. 2Б) у больных в основной группе и в группе сравнения. Метод статистического анализа Каплана-Майера

В конце стационарного этапа доля больных с прекращением бактериовыделения методом посевов в основной группе составила $95,7 \pm 0,03 \%$ (44/46), в группе сравнения – $89,1 \pm 0,04 \%$ (41/46) случаев ($p = 0,255, \chi^2$). Средние сроки прекращения бактериовыделения составили $1,9 \pm 0,16$ и $2,4 \pm 0,16$ месяца в группах соответственно ($p = 0,002, W$), рисунок 2Б. То есть у пациентов, леченных с применением ультраэмульсии ПТП, негитивация мокроты происходит в ранние сроки (в среднем на полмесяца раньше), что в эпидемиологическом плане имеет существенное значение.

К окончанию интенсивной фазы лечения достигнуто закрытие полостей распада в основной группе у 41 больного ($89,1 \pm 0,04 \%$), в группе сравнения – у 35 ($76,1 \pm 0,06 \%$), $p = 0,023, \chi^2$. Средние сроки составили – $3,2 \pm 0,18$ и $3,8 \pm 0,16$ месяцев соответственно ($p = 0,041, W$), рис. 3.

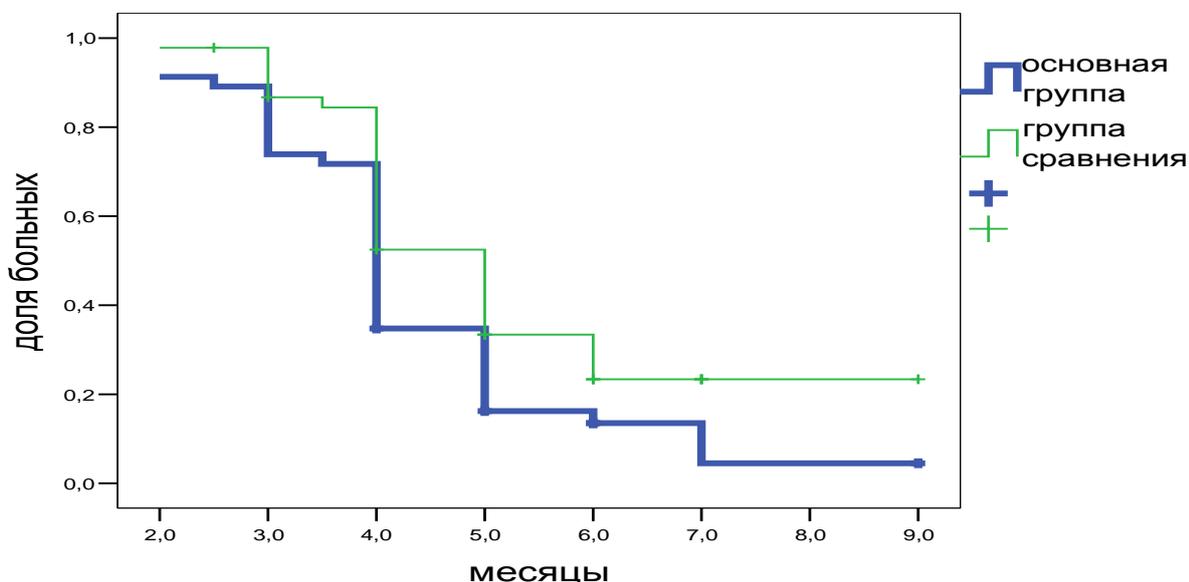


Рис. 3. Вероятность ликвидации деструктивных изменений у больных в группах. Использован метод статистического анализа Каплана-Майера

Суммарная (включая хирургическое лечение) эффективность составила $97,8 \pm 0,03 \%$ (45/46) и $95,7 \pm 0,04 \%$ (44/46) случаев соответственно.

В результате применения способов химиотерапии значительное улучшение достигнуто на терапевтическом этапе в основной группе в $89,1 \pm 0,04 \%$ (41/46) случаев, в группе сравнения – $76,0 \pm 0,06 \%$ (35/46), $p = 0,023, \chi^2$. По одному больному ($2,2 \pm 0,02 \%$) из каждой группы результат оценивался как «улучшение». Доля больных с неэффективным лечением составила: 1 пациент ($2,2 \pm 0,02 \%$) основной группы, в группе сравнения – 3 ($6,5 \pm 0,03 \%$),

$p = 0,317, \chi^2$. Оперировано по поводу сохраняющихся каверн 3 ($6,5 \pm 0,03$ %) больных основной группы, в группе сравнения – 8 ($17,4 \pm 0,05$ %), $p = 0,096, \chi^2$.

Таким образом, использование способа ректального введения ультраэмульсии ПТП у больных деструктивным туберкулёзом лёгких оказалось существенно эффективнее по скорости купирования симптомов интоксикации, прекращения бактериовыделения и ликвидации деструктивных изменений по сравнению с больными, где был применён стандартный метод лечения.

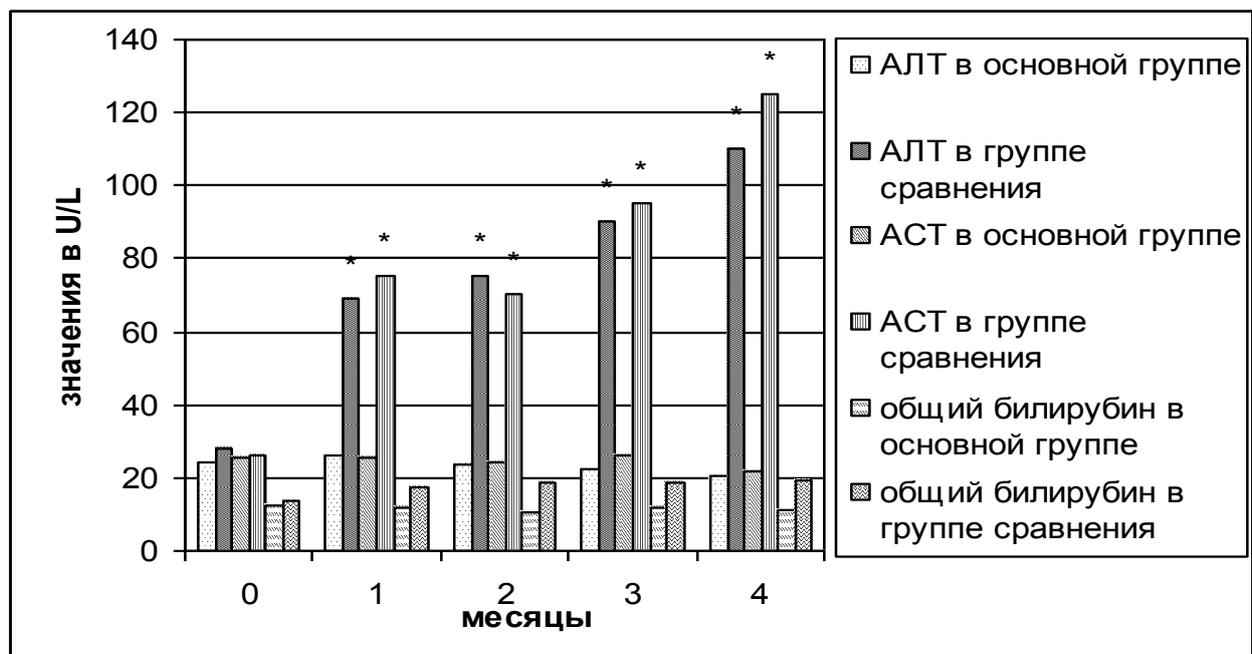
Регистрацию лекарственных осложнений противотуберкулёзной терапии проводили в соответствии с установленными критериями во фтизиатрической практике (Мишин В. Ю., 2007). При оценке переносимости противотуберкулёзных препаратов у больных с использованием ультраэмульсий ПТП и стандартного режима химиотерапии выявлено, что побочные реакции возникли в процессе стандартной химиотерапии у 19 (41,3 %), при использовании предложенного способа – всего у 3 (6,5 %) больных на принимаемый внутрь пипразинамид ($p < 0,001, \chi^2$). На препараты, вводимые ректально в виде ультраэмульсии, побочных реакций не наблюдалось, таблица 1.

Таблица 1

Характеристика побочных реакций на противотуберкулезные препараты

Группы больных		Характер побочных реакций					Всего реакций
		токсические	аллергические	токсико-аллергические	устраняемые	неустраняемые	
Основная группа	Абс. n = 3	–	3 (100 %)	–	3 (100 %)	–	3 (100 %)
Группа сравнения	Абс. n = 26	9 (34,6 %)	5 (19,2 %)	12 (46,1 %)	8 (30,7 %)	18 (69,2 %)	26 (100 %)
p (χ^2 с поправкой на непрерывность)		–	0,023	–	0,09	–	0,0012

У больных основной группы не было отмечено токсических и токсико-аллергических реакций, тогда как в группе сравнения наблюдалось значительное количество реакций непереносимости, в том числе у 3-х больных отмечалась непереносимость двух и более ПТП. В основной группе все побочные реакции были устраняемыми и не потребовали отмены препарата, а в группе сравнения в 21,7 % (10/46) случаев потребовалась замена химиопрепарата.



Примечание. Знаком «*» отмечены статистически значимые отличия, $p < 0,01$, по Фридману

Рис. 4. Динамика уровня аминотрансфераз сыворотки крови у больных в группах

Для исследования гепатотоксичности препаратов при сравниваемых способах химиотерапии проведена оценка в динамике уровня трансаминаз сыворотки крови как одних из маркёров цитолитического синдрома печени и уровня общего билирубина как показателя холестаза. Зарегистрирован достоверно высокий уровень индикаторов цитолиза и холестаза у пациентов, получавших стандартную химиотерапию по сравнению с основной группой, где повышенного уровня трансаминаз и общего билирубина не зарегистрировано (рис. 4). Гипераминотрансфераземия и гипербилирубинемия регистрировалась уже на первом месяце химиотерапии и сохранялась на всём протяжении интенсивной фазы при стандартной химиотерапии, тогда как при использовании разработанной технологии уровень трансаминаз и общего билирубина у пациентов оставался стабильным на всём протяжении курса лечения и не превышал нормальных значений. Трёхкратное увеличение уровня АЛТ и АСТ во второй группе зарегистрировано у 7 человек, пятикратное – у 4, что потребовало применения дополнительных лечебных мероприятий у этих больных. Наибольшим токсическим действием на печень обладает изониазид в 64 %, рифампицин – 27 %, пиразинамид – 9 % случаев.

Нами произведена оценка шансов развития побочных реакций в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний у пациентов. У впервые выявленных больных инфильтративным или диссеминированным деструктивным

туберкулёзом лёгких с сопутствующей патологией (отягощенный аллергологический анамнез, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические вирусные гепатиты) риск развития побочных реакций при стандартном режиме химиотерапии возрастает в сравнении с пациентами без сочетания заболеваний 4,6 – 19,4 раза (ОШ, χ^2 , 95 % ДИ), таблица 2.

Таблица 2

Оценка шансов развития реакций непереносимости в зависимости от наличия у больных группы сравнения сопутствующих заболеваний

Показатель	Побочные реакции	ОШ	95 % ДИ	p (χ^2)
Хронический гастрит	Токсико-аллергические побочные реакции	10,5	1,2 – 12,7	0,037
	Неустрашимые реакции (все)	4,5	1,0 – 19,5	0,045
Отягощённый аллергологический анамнез	Токсико-аллергические побочные реакции	2,5	1,2 – 15,5	0,043
Инфекционные гепатиты (все)	Все побочные реакции	6,4	1,58 – 25,7	0,006
Хронический вирусный гепатит В	ГТР	1,8	0,3 – 8,9	0,49
	Неустрашимые реакции (все)	3,6	0,96 – 14,0	0,054
Хронический вирусный гепатит С	ГТР	19,4	1,8 – 46,9	0,002
	Неустрашимые реакции (все)	3,4	1,0 – 19,6	0,037
Хронический вирусный гепатит В+С	ГТР	9,4	1,4 – 61,9	0,008
	Неустрашимые реакции (все)	4,1	0,4 – 38,9	0,01

Примечание. «ГТР» – гепатотоксические реакции

Высокий риск проявления аллергических и токсико-аллергических лекарственных осложнений при стандартном режиме лечения у больных туберкулёзом с отягощенным аллергологическим анамнезом, возможно, обусловлен уже имеющейся сенсibilизацией и развитием перекрёстной аллергии. Ежедневный приём 4 противотуберкулезных препаратов внутрь является существенным негативным фактором при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта и ведет к развитию побочных реакций чаще диспепсического характера.

Развитие гепатотоксических осложнений при терапии туберкулёза является серьёзной проблемой во фтизиатрии. По нашим наблюдениям установлено, что наибольшим отрицательным влиянием на эффективность проводимой

химиотерапии обладает хронический вирусный гепатит С, так как оценка шансов развития гепатотоксических реакций (ГТР) у этих больных составляет 19,4 ($p = 0,002, \chi^2$) в сравнении с пациентами, леченным по той же методике без патологии печени. Аналогичным негативным влиянием на переносимость ПТП обладает хронический вирусный гепатит В + С, ОШ развития ГТР составляет 9,4 ($p = 0,008, \chi^2$).

Наличие патологии желудочно-кишечного тракта у больных лёгочным туберкулёзом снижает эффективность стандартного метода лечения, а при использовании разработанного метода результаты лечения одинаково высоки (таблица 3).

Таблица 3

**Степень зависимости эффективности методов лечения в группах
от наличия патологии желудочно-кишечного тракта
(хронических гастритов в фазе ремиссии)**

Группы	Подгруппы	Ликвидация интоксикационного синдрома		Прекращение бактериовыделения		Закрытие полости распада	
		%	Средние сроки	%	Средние сроки	%	Средние сроки
I n = 4 6	ЖКТ+, n = 25	96,0	1,0 ± 0,08	96,0	2,0 ± 0,10	90,0	3,3 ± 0,14
	ЖКТ-, n = 21	100	0,9 ± 0,09	90,4	1,8 ± 0,14	85,7	2,9 ± 0,18
	p (U)	1	0,87	0,32	0,28	0,15	0,06
II n = 4 6	ЖКТ +, n = 23	91,3	1,8 ± 0,11	86,7	2,7 ± 0,13	69,5	4,1 ± 0,18
	ЖКТ-, n = 23	95,6	1,6 ± 0,06	91,3	2,3 ± 0,19	78,3	3,5 ± 0,14
	p (U)	0,32	0,28	0,15	0,086	0,046	0,042

Примечание. Наличие патологии ЖКТ отмечено знаком «+»; её отсутствие «-»

Применение ультраэмульсии ПТП у пациентов с наличием патологии желудочно-кишечного тракта клиническая эффективность значимо выше чем при стандартном способе лечения: сроки ликвидации интоксикационного синдрома короче – 1,0 и 1,8 месяцев ($p = 0,030, K-M$) соответственно, выше частота ликвидации бактериовыделения – 96,0 % и 86,7 % ($p = 0,032, \chi^2$), при коротких сроках – 2,0 и 2,7 месяцев ($p = 0,037, K-M$), выше частота закрытия полостей распада – 90,6 % и 69,5 % ($p = 0,033, K-M$) при сроках – 3,3 и 4,1 месяцев ($p = 0,041, \chi^2$).

Влияние сопутствующей патологии (хронических вирусных гепатитов) у больных туберкулёзом лёгких в каждой исследуемой группе на клиническую эффективность методов лечения

Группы	Подгруппы	Ликвидация интоксикационного синдрома		Прекращение бактериовыделения		Закрытие полости распада	
		%	Средние сроки	%	Средние сроки	%	Средние сроки
I N = 46	ХВГ+, n=19	100,0	1,1 ± 0,15	94,7	1,8 ± 0,10	88,9	3,3 ± 0,14
	ХВГ-, n=27	96,2	1,0 ± 0,09	96,1	2,0 ± 0,12	89,4	2,9 ± 0,09
	p(U)	1	0,75	0,32	0,76	0,32	0,067
II N = 46	ХВГ+, n = 20	95,0	1,8 ± 0,10	85,0	2,9 ± 0,08	60,0	4,3 ± 0,15
	ХВГ-, n = 26	96,1	1,6 ± 0,13	83,2	2,1 ± 0,15	88,4	3,2 ± 0,05
	p(U)	0,32	0,23	0,12	0,042	0,012	0,023

Примечание. «ХВГ+» – наличие хронического вирусного гепатита, «ХВГ –» – отсутствие хронического вирусного гепатита

Наличие сопутствующих хронических вирусных гепатитов при стандартном способе химиотерапии способствует значимому снижению результативности лечения (таблица 4). Применение ПТП в виде ультраэмульсии при наличии хронических вирусных гепатитов повышает эффективность лечения туберкулёза лёгких в сравнении с традиционным способом: купирование симптомов интоксикации наступает в ранние сроки (1,1 и 1,8 месяцев, $p = 0,045$, К-М соответственно), короче сроки прекращения бактериовыделения (2,0 и 2,9 месяцев, $p = 0,040$, К-М), выше частота ликвидации полостей распада (88,9 % и 60,0 %, $p = 0,023$, χ^2) и в короткие сроки (3,3 и 4,3 месяца, $p = 0,023$, К-М, соответственно).

Таким образом, использование ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов, вводимых ректально, позволяет избежать развития лекарственных осложнений и не оказывает отрицательного воздействия на органы, участвующих в метаболизме лекарств. Эффективность предложенного метода лечения больных туберкулёзом лёгких не зависит от наличия фоновой патологии (заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной системы и отягощённого аллергического анамнеза). Методика может быть предложена как основная для лечения больных туберкулёзом лёгких с сопутствующими заболеваниями. Положительные результаты применения данного способа у пациентов с сопутствующими

шей патологией позволили нам определить показания для его широкого клинического использования.

ВЫВОДЫ

1. Применение ректального введения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов в лечении больных впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких в сравнении со стандартным режимом химиотерапии является высокоэффективным способом: сроки купирования симптомов интоксикации сокращаются в 1,8 раза, прекращение бактериовыделения достигается в 97,2 % случаев по сравнению с 89,7 % в сроки 1,2 и 1,8 месяцев; увеличивается частота закрытия полостей распада – в 89,1 % и 76,0 % случаев в сроки 3,2 и 3,8 месяцев соответственно группам.

2. Использование способа ректального введения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулезных препаратов позволяет избежать развития побочных реакций. При энтеральном приёме пиразинамида в 6,5 % случаев зарегистрированы аллергические побочные реакции, которые имели устранимый характер, в сравнении с 41,3 % – у больных, леченных традиционным способом, у которых наблюдались все типы лекарственных осложнений, в том числе в 21,7 % случаев отмечались неустраняемые побочные реакции.

3. При стандартной химиотерапии наличие сопутствующих заболеваний повышает риск развития неустраняемых побочных реакций у больных деструктивным туберкулёзом лёгких. При отягощённом аллергологическом анамнезе – 2,5 раза, Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронических гастритов в стадии ремиссии) – в 4,5 раза, хронических вирусных гепатитов минимальной степени активности – в 6,4 раза.

4. Присутствие сопутствующих заболеваний у больных деструктивным туберкулёзом лёгких снижает эффективность стандартного режима лечения: при патологии желудочно-кишечного тракта увеличиваются сроки ликвидации полостей распада с 3,5 до 4,1 месяцев. Хронические вирусные гепатиты минимальной степени активности повышают срок прекращения бактериовыделения с 2,1 до 2,9 месяцев, уменьшая как частоту ликвидации полостей распада – с 88,4 % до 60,0 %, так и удлиняют срок закрытия полостей распада – с 3,2 до 4,3 месяцев соответственно.

5. При предложенном способе лечения лёгочного туберкулёза наличие патологии желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы не способствует развитию лекарственных осложнений и не снижает клиническую эффективность.

5.1. При патологии желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты в фазе ремиссии) сроки ликвидации интоксикационного синдрома короче – 1,0 и 1,8 месяцев по сравнению со стандартным режимом, выше частота прекращения бактериовыделения – 96,0 % и 86,7 %, при коротких сроках – 2,0 и 2,7 месяцев соответственно, выше частота закрытия полостей распада – 90,0 % и 69,5 % при сроках – 3,3 и 4,1 месяцев.

5.2. При хронических вирусных гепатитах минимальной степени активности – купирование симптомов интоксикации наступает в ранние сроки (1,1 и 1,8 месяцев, соответственно), короче сроки прекращения бактериовыделения (2,0 и 2,9 месяцев), выше частота ликвидации полостей распада (88,9 % и 60,0 %) и в короткие сроки (3,3 и 4,3 месяца, соответственно).

6. Показанием к терапии разработанного способа являются больные с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких с преимущественным наличием сопутствующих заболеваний, способствующих плохой переносимости (отягощённый аллергологический анамнез) и снижающих эффективность терапии: хронические гастриты и хронические вирусные гепатиты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стратегия противотуберкулёзной терапии – выбор комбинации препаратов, режима их назначения и способа введения – должна определяться не только характером, распространённостью специфического процесса, но и клинико-лабораторными проявлениями сопутствующих туберкулёзу заболеваний, что позволяет уменьшить риск развития побочных реакций на антибактериальные препараты.

2. Для прогнозирования риска развития побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, которые препятствуют осуществлению непрерывной химиотерапии, снижают эффективность лечения у больных туберкулёзом лёгких, необходим тщательный сбор и анализ аллергологического анамнеза, выявление патологии желудочно-кишечного тракта и хронических вирусных гепатитов клиническими, лабораторно-инструментальными методами.

3. С целью предупреждения возникновения лекарственных осложнений, обеспечения непрерывности длительной антибактериальной терапии и повышения терапевтической эффективности лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких с наличием патологии желудочно-кишечного тракта, хронических вирусных гепатитов и отягощённого аллергологического анамнеза,

целесообразно применять способ лечения, основанный на ректальном введении ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов.

4. У больных лёгочным туберкулёзом, леченных по стандартной химиотерапии, после развития лекарственных осложнений и принятия мер по их устранению в дальнейшем целесообразно продолжать курс лечения с использованием разработанного способа на основе ректального введения химиопрепаратов в виде ультраэмульсии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Медведев С. А., Нарышкина С. Л. Эффективность применения лецитиновой ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов в лечении впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – №6 – С. 41-44, автора – 0,2 п.л.

2. Медведев С. А., Нарышкина С. Л., Курунова Н. Н., Свистельник А. В., Лаушкина Ж. А., Смоленцева О. А. Возможность применения липосомальных форм препаратов во фтизиатрической практике // Сибирский консилиум. – 2007. – № 8 (63), Вып. 4. – С. 83 – 86, автора – 0,06 п.л.

3. Нарышкина С. Л., Медведев С. А. Применение ультраэмульсии противотуберкулёзных препаратов в химиотерапии туберкулёза лёгких // Туберкулез в России. Год 2007 : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007 – С. 443, автора – 0,06 п.л.

4. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Медведев С. А. Токсическое влияние противотуберкулёзных препаратов на сперматогенез // Проблемы туберкулёза. – 2002. – № 5. – С. 29-32, автора – 0,13 п.л.

Патент № 2299068 от 23 марта 2005г. «Способ лечения туберкулёза органов дыхания». Авторы: Краснов В.А., Нарышкина С.Л., Медведев С.А. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза Росмедтехнологий» по заявке № 2005119593/14 от 23.07.2005 г. Опубликовано 20.05.2007. – Бюллетень №14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибактериальные препараты
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГТР	– гепатотоксические реакции
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
К-М	– статистический метод Каплана-Майера
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МБТ	– микобактерии туберкулеза (<i>M.tuberculosis</i>)
ОШ	– оценка шансов
ПТП	– противотуберкулёзные препараты
ПР	– побочные реакции
СФО	– Сибирский Федеральный округ
УЭ	– ультраэмульсии
ХВГ	– вирусный гепатит
ХТ	– химиотерапия
W	– парный критерий Вилкоксона
U	– критерий Манн-Уитни