

# **ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ФОНОМ**

***Ташпулатова Фатима Кудратовна***

*д-р мед. наук, доцент Ташкентского Педиатрического медицинского  
института, Республика Узбекистан, г. Ташкент*

*E-mail: [fatima2263@mail.ru](mailto:fatima2263@mail.ru)*

***Бобониязов Комилжан Куранбаевич***

*ассистент Ташкентского Педиатрического медицинского института,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

*E-mail: [bobonijazov@rambler.ru](mailto:bobonijazov@rambler.ru)*

***Босимов Мухамаджан Шукурллаевич***

*ассистент Ташкентского Педиатрического медицинского института,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент*

*E-mail: [bosimov@rambler.ru](mailto:bosimov@rambler.ru)*

## **THE WAYS OF INCREASE IN EFFICACY OF COMPLEX THERAPY OF DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AT PATIENTS WITH DIFFERENT GENETIC BACKGROUND**

***Tashpulatova Fatima***

*doctor of Medical Science, associate professor of Tashkent Pediatric Medical  
Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent*

***Boboniyazov Komilzhan***

*assistant of Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent*

***Bosimov Muhammadzhan***

*assistant of Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent*

### **АННОТАЦИЯ**

Разработана технология комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких у больных с разным генетическим фоном. Доказано, что для больных с неблагоприятным генетическим фоном наиболее эффективным является сочетание лимфотропного введения изониазида, приема ципролета и назначение фитосбора многоспекторного действия на фоне химиотерапии, в результате применения которого удается в 1,5 раза увеличить частоту прекращения выделения МБТ, на 19 % — частоту закрытия полостей распада, при одновременном улучшении в 2,4 раза переносимости лекарств.

### **ABSTRACT**

The technology of complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis at patients with a different genetics is developed. It is proved that for patients with

unfavourable genetics the most effective is the combination of limfotrophic introduction of isoniazid, ciprolet and phytotherapy with multispectrum effect, are included in chemotherapy. As a result , the frequency of cessation of MBT expectoration are increasing in 1,5 times, the frequency of closing of destruction cavities on 19 %, and simultaneous improvement of drug tolerance in 2,4 times

**Ключевые слова:** туберкулез легких; генетический фон; химиотерапия; фитотерапия

**Keywords:** pulmonary tuberculosis; genetic background; chemotherapy; herbal medicine

**Актуальность:** Как известно, наряду с экзогенными факторами, влияющими на течение и на исход туберкулеза легких, большое значение имеют эндогенные факторы, в частности - генетический фон организма [5, с. 5—25]. Установлено, что при определенном генетическом фоне, туберкулез протекает тяжело, не смотря на лечение, неуклонно прогрессирует, часто осложняется развитием побочных реакций от химиопрепаратов [4, с. 33]. Изучение генетического фона у больных туберкулезом и заранее выделение «группы риска» предрасположенных к тяжелому течению туберкулеза и своевременное проведение коррекции лечения у этих больных является актуальной проблемой фтизиатрии [6, с. 187].

**Цель:** разработать тактику комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких (ДТЛ) у больных с разным генетическим фоном.

**Методы исследования.** Проведено и комплексное обследование 336 больных ДТЛ. Среди обследованных было мужчин — 170 (50,5 %), женщин — 166 (49,5 %). Инфильтративный деструктивный туберкулез легких установлен у 216 (64,1±2,6 %) больных; фиброзно-кавернозный — у 51 (15,1±1,9 %); кавернозный — у 22 (6,5±1,8 %); диссеминированный туберкулез легких — у 24 (7,2±1,4 %); казеозная пневмония — у 23 (6,8±1,3 %) больных. Среди

обследованных больных впервые выявленные пациенты составили  $87,7 \pm 1,7$  %; ранее леченные —  $12,2 \pm 1,7$  %.

Всем больным в качестве генетических маркеров определяли: фенотип гаптоглобина методом дискэлектрофореза сыворотки крови в полиакриламидном геле по D.C.Davis в модификации Н.А. Осинной (1982); выделяли фенотипы гаптоглобина Нр 1—1, 2—1, 2—2; тип инактивации гидроизониктоновой кислоты (ГИНК) в моче по Л.П. Гребеннику (1962); активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по А. Kornberg, норма —  $120—180 \cdot 10^9$  эритроцитов в сыворотке крови [1, с. 48].

Согласно рекомендаций К.С. Казакова с соавт. (1999), были выделены 4 комбинации генетических маркеров: неблагоприятная (НКГМ — носительство Нр 2-2+слабый тип инактивации ГИНК + пониженная активность Г-6-ФДГ), относительно неблагоприятная (ОНКГМ — сочетание двух неблагоприятных и одного благоприятного генетического маркера); благоприятная (БКГМ — носительство Нр 2-1+ сильный тип инактивации ГИНК + нормальная активность Г-6-ФДГ) и относительно благоприятная (ОБКГМ - сочетание двух благоприятных и одного неблагоприятного генетического маркера) [3, с. 4].

В зависимости от режима комплексной терапии больные были разделены на 3 группы:

1 группа — 179 ( $53,2 \pm 2,7$  %) пациентов с ДТЛ, которые независимо от генетического фона в течение 3—4 месяцев получали традиционную комплексную терапию — комбинацию 4—5 химиопрепаратов в сочетании с патогенетическими средствами (антиоксиданты, антигипоксанты, иммунокорректоры, дезинтоксикационная терапия);

2 группа — 94 ( $27,9 \pm 4,6$  %) больных ДТЛ с носительством неблагоприятных комбинаций генетических маркеров, которым на фоне традиционной комплексной терапии назначали лимфотропное введение 10 % раствора изониазида, антибиотик фторхинолонового ряда — ципролет (по 500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца) и разработанный нами фитосбор в течение 2-х месяцев.

В схему лечения больных 2 группы был включен ципролет, так как согласно клиническим и экспериментальным данным Т.И. Виноградовой (1995), ципролет потенцирует туберкулостатическую активность химиопрепаратов, усиливая ингибирующее действие основных противотуберкулезных препаратов на микобактерии туберкулеза, предотвращая развитие лекарственной устойчивости и усиливая фагоцитоз [2, с. 35].

В целях ускорения дезинтоксикации и улучшения переносимости препаратов, была разработана схема применения настоя из лечебных трав (душицы, зверобоя, корня солодки, подорожника, цветов ромашки, кукурузных рыльцов). Больным назначали настой по 100 мл 3 раза в день после еды, до приема препаратов, в течение 2-х месяцев.

3 группа — 63 (18,7±4,9 %) больных с благоприятным и относительно благоприятным генетическим фоном, которые наряду с комплексной химиотерапией (изониазид + рифампицин + этамбутол + пиразинамид+ стрептомицин) дополнительно в течение 2-х месяцев получали фитосбор многоспектрного действия.

Среди обследованных больных 33 (9,8±1,6 %) — имели неблагоприятную (НКГМ); 26 (7,7±1,4 %) благоприятную комбинацию генетических маркеров (БКГМ). Более половины больных ДТЛ (190) явились носителями относительно неблагоприятной комбинации генетических маркеров (ОНКГМ; 56,4±2,7 %). Больных с относительно благоприятной комбинацией генетических маркеров (ОБКГМ) было 88 (26,1±2,4 %).

Сравнительный анализ результатов традиционной комплексной терапии у больных ДТЛ с носительством разных комбинаций генетических маркеров (1 группа) показал, что эффективность лечения выше у больных с БКГМ (табл.1).

У больных с НКГМ к концу лечения сохраняются интоксикационные и бронхолегочные симптомы, каверны не закрылись ни в одном случае, только половина больных перестала выделять микобактерии туберкулеза. В то же время, к концу 3—4 месячной комплексной терапии с включением разработанного нами фитосбора (2 группа) у больных с НКГМ и ОНКГМ

удалось сократить сроки положительной динамики, на 15—20 дней раньше наблюдалось уменьшение симптомов туберкулезной интоксикации и поражения бронхолегочной системы.

В 1 группе у больных ДТЛ с НКГМ через 3—4 месяца прекращение бактериовыделения наступило в  $54,5 \pm 15,0$  %; а при сочетании химиотерапии с лимфотропным введением изониазида, фитотерапии и приемом ципролета (2 группа) — у  $85,7 \pm 7,6$  % больных ( $P < 0,05$ ). При ОНКГМ у больных 1 группы прекращение бактериовыделения наблюдалось в  $78,9 \pm 4,6$  %; во 2 группе — в  $95,9 \pm 3,1$  % ( $P < 0,001$ ).

Закрытие полостей распада у больных с НКГМ из 1 группы, получавших только традиционное лечение, к концу 3—4 месяца не наблюдалась ни в одном случае, в то время как во 2 группе у  $19,0 \pm 8,5$  % больных было отмечено закрытие полостей распада.

*Таблица 1.*

**Эффективность разных схем комплексной терапии у больных ДТЛ при разном генетическом фоне (в %)**

	Группа больных	Показатели эффективности		
		<u>МБТ+</u> <u>МБТ-</u>	<u>CV+</u> <u>CV-</u>	ПР
НКГМ	1.Химиотерапия N=11	<u>11 (100)</u> 6( $54,5 \pm 15,0$ )	<u>11(100)</u> 0	9( $81,8 \pm 11,6$ )
	2.Химиотерапия+лимфотропная терапия+фитотерапия+ципролет N=21	<u>21 (100)</u> 18( $85,7 \pm 7,6$ ) P < 0,05	<u>21(100)</u> 4( $19 \pm 8,5$ )	7( $33,3 \pm 10,3$ )  P < 0,01
ОНКГМ	1.Химиотерапия N=117	<u>76(<math>64,5 \pm 12,8</math>)</u> 60( $78,9 \pm 4,6$ )	<u>117(100)</u> 16( $13,4 \pm 3,2$ )	57( $48,7 \pm 4,6$ )
	2.Химиотерапия+лимфотропная терапия+фитотерапия+ципролет N=73	<u>49 (67,1<math>\pm</math>5,4)</u> 47( $95,9 \pm 3,1$ ) P < 0,001	<u>73(100)</u> 27( $36,9 \pm 5,6$ ) P < 0,001	20( $27,3 \pm 5,2$ )  P < 0,01
ОБКГМ	1.Химиотерапия N=39	<u>32(<math>82,0 \pm 6,1</math>)</u> 31( $96,8 \pm 2,8$ )	<u>39(100)</u> 5( $12,8 \pm 5,3$ )	9( $23,1 \pm 6,7$ )
	3.Химиотерапия+фитотерапия N=49	<u>35(<math>71,4 \pm 6,4</math>)</u> 35(100) P < 0,02	<u>49(100)</u> 15( $30,6 \pm 6,5$ ) P < 0,02	8( $16,3 \pm 5,2$ )  P > 0,2

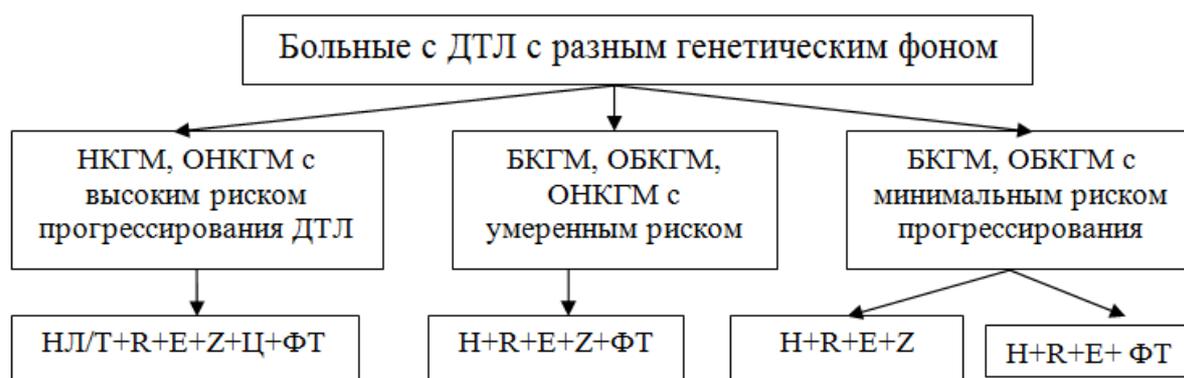
БКГМ	1.Химиотерапия N=12	$\frac{6(50,0\pm14,4)}{6(100)}$	$\frac{12(100)}{3(25\pm12,5)}$	2(16,6±10,7)  P>0,2
	3.Химиотерапия+фитотерапия N=14	$\frac{9(64,3\pm12,8)}{9(100)}$ P>0,5	$\frac{14(100)}{5(35,4\pm12,8)}$ P>0,05	1(7±6,8)

*Примечание: P — достоверность разницы между показателями в группах; в числителе — до лечения, в знаменателе — после лечения*

Более результативной оказалась предложенная нами тактика лечения у больных с ОНКГМ; во 2 группе закрытие полостей распада отмечено в 2,5 раза (36,9±5,6 %) чаще, чем в 1 группе (13,4±3,2 %; P<0,001). Что касается больных с БКГМ и ОБКГМ, то даже традиционная терапия (1 группа) у них было достаточно эффективна: прекращение бактериовыделения наблюдалось в 100 и 96,8±2,8 % соответственно. При дополнительном включении в комплекс лечения фитотерапии (3 группа) прекращение бактериовыделение отмечено у всех больных с БКГМ и ОБКГМ.

Показатель закрытия полостей распада у этой категории больных в 1 группе составил 25,0±12,5 и 12,8±5,3 % соответственно, а при присоединении фитотерапии увеличился до 35,4±12,8 (P>0,5) и 30,6±6,5 % (P<0,02). Наиболее часто побочные реакции от химиопрепаратов возникали у больных ДТЛ с носительством НКГМ (81,8±11,6 %) и ОНКГМ (48,7±4,6 %). Однако в группе больных с НКГМ и ОНКГМ, получавших лимфотропную терапию в комбинации с ципролетом и фитотерапией, побочные реакции возникали в 2,5 и 1,8 раза реже (у 33,3±10,3 и 27,3±5,3 % соответственно; P<0,05). У больных с БКГМ и ОБКГМ, получавших дополнительно фитотерапию, также отмечена тенденция к уменьшению частоты побочных реакций — 7,1±6,0 и 16,3±5,2 % соответственно.

На основании полученных результатов нами была научно обоснована и разработана новая дифференцированная тактика комплексного лечения больных ДТЛ с учетом генетического фона, которая при апробации доказала свою эффективность (рис. 1).



**Рисунок 1. Дифференцированная тактика комплексной терапии ДТЛ с учетом генетического фона. Примечание: Л/Т — лимфотропное введение; Н — изониазид; R — рифампицин; E — этамбутол; Z — пиразинамид; Ц — ципролет; ФТ — фитотерапия**

Для больных ДТЛ с неблагоприятным генетическим фоном наиболее эффективно сочетание лимфотропного введения изониазида, приема ципролета и назначение многоспектрного фитосбора на фоне интенсивной химиотерапии 4—5 препаратами, благодаря чему удается в 1,5 раза увеличить частоту абацилирования, на 19 % — частоту закрытия полостей распада, при одновременном улучшении в 2,4 раза переносимости лекарств

**Выводы.** Для больных ДТЛ с неблагоприятным генетическим фоном наиболее эффективно сочетание лимфотропного введения изониазида, приема ципролета и назначение многоспектрного фитосбора на фоне интенсивной химиотерапии 4—5 препаратами, благодаря чему удается в 1,5 раза увеличить частоту абацилирования, на 19 % — частоту закрытия полостей распада. Наибольшая частота побочных реакций ( $88 \pm 11,6$  %) наблюдается при традиционной химиотерапии у больных с неблагоприятным генетическим фоном. При использовании дифференцированной тактики комплексного лечения частота побочных реакций уменьшается в 2,4 раза.

### Список литературы:

1. Арипов А.Н., Фесенко Л.В. Клиническая биохимия. Т. 2000. — с. 267.
2. Виноградова Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М.,1995. — 37 с.

3. Казаков К.С., Убайдуллаев А.М., Ташпулатова Ф.К., Шкурина Н.Ю. Комплекс генетических маркеров в прогнозировании лекарственных осложнений при химиотерапии туберкулеза // Методические рекомендации. Ташкент, 1999. — 9 с.
4. Павлова М.В., Скворцова Л.А., Кондакова М.Н., Ковалева Р.Г. Роль комплексного генетического прогноза в лечении и профилактике туберкулеза органов дыхания у подростков // Пробл. туб. и бол. легких. — 2005. — № 8. — С. 30—33.
5. Проблемы наследственности при болезнях легких /Под ред. А.Г. Хоменко. М.: Медицина, 1990. — 240 с.
6. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Кондакова М.И. Роль генетических факторов в клинике туберкулеза органов дыхания // Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. М., 2007. — С. 187.