

Т.И. Петренко, П.Н. Филимонов, В.А. Краснов, Т.А. Рейхруд

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИВЕННОЙ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Новосибирский НИИ туберкулеза (Новосибирск)

С целью изучения эффективности и переносимости внутривенной интермиттирующей химиотерапии 2 раза в неделю у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими гепатитами В и С в сравнении с ежедневной терапией таблетированными противотуберкулезными препаратами обследованы 224 больных. Из них у 95 пациентов гепатитов не было, у 129 выявлены хронические гепатиты В и С: ХГВ – у 58 больных, ХГС – у 29, ХГВС – у 42. Применение показателя «плотности доз» позволило объективно разделить пациентов на группы интермиттирующего (А), ежедневного (Б) и переменного (Х) лечения и показать, что методика внутривенной интермиттирующей химиотерапии высокоэффективна и предупреждает развитие токсических реакций у пациентов туберкулезом легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: туберкулез, вирусные гепатиты, лечение

RESULTS OF INTRAVENOUS INTERMITTENT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CONCOMITANT CHRONIC VIRAL HEPATITIS

T.I. Petrenko, P.N. Filimonov, V.A. Krasnov, V.A. Krasnov, T.A. Reikhrud

Novosibirsk Research TB Institute, Novosibirsk

The purpose of research was to study efficiency and tolerance of intravenous intermittent chemotherapy (2 times a week) in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant chronic hepatitis B and C. There were 224 patients participated in research, in 129 of them chronic hepatitis B and C were revealed: B – in 58 patients, C – in 29, BC – in 42. The parameter "density of doses" has allowed to divide patients into independent groups of intermittent, daily and irregular treatment. It was shown that the technique of intravenous intermittent chemotherapy is effective and prevents toxic reactions in patients with pulmonary tuberculosis in combination with chronic viral hepatitis.

Key words: tuberculosis, chronic viral hepatitis, treatment

Работами ряда авторов показано, что полностью интермиттирующая схема лечения туберкулеза – более удобная и приемлемая для больных и медицинских работников – обеспечивает высокий уровень эффективности и дает малое число токсических реакций [1 – 3]. Не изучалась эффективность и переносимость внутривенной интермиттирующей химиотерапии у больных туберкулезом легких (ТЛ) с сопутствующими хроническими гепатитами (ХГ) В и С в сравнении с ежедневной терапией таблетированными противотуберкулезными препаратами (ПТП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы и наблюдались в процессе лечения в туберкулезно-легочном отделении Новосибирского НИИ туберкулеза 224 больных. Из них у 95 пациентов гепатитов не было, у 129 выявлены хронические гепатиты В и С: ХГВ – у 58 больных, ХГС – у 29, ХГВС – у 42. Гепатиты у больных выявляли в процессе специального обследования, включавшего анамнез, жалобы, объективный осмотр, исследование биохимического анализа крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, метод иммуноферментного анализа, полимеразную цепную реакцию крови и ткани печени, забираемой при пункционной биопсии, морфологическое исследование биоптатов печени.

Внутривенное интермиттирующее лечение проводили два раза в неделю: внутрь этамбутол из расчета 20 мг/кг или пиперазид 25 мг/сут., спустя 1 час – внутримышечно стрептомицин или канамицин в дозе 16 мг/кг, и еще через 1 час – внутривенно капельно изониазид 12 мг/кг, а затем рифампицин 7,5 мг/кг. Ежедневную химиотерапию осуществляли согласно положениям, изложенным в приказе № 109.

Эффективность различных режимов химиотерапии оценивали в трех группах пациентов, используя объективную методику деления по показателю «плотности доз». Разделили количество дней реально проведенного лечения ПТП (количество доз) каждого пациента на количество койко-дней и получили показатель, который назвали «плотностью доз». Это позволило выделить из 224 пациентов группу больных (Х), которых нельзя отнести ни к группе интермиттирующего (2 раза в неделю), ни к группе ежедневного лечения.

Пациенты с «плотностью доз» от 0,22 до 0,3 составили группу А: 128 человек (за весь период нахождения в стационаре они соблюдали схему лечения 2 раза в неделю); менее 0,22 и от 0,31 до 0,6 – отнесены к группе Х: 45 больных (вариабельная, нерегулярная химиотерапия), от 0,61 и более – размещены в группу В: 51 пациент (принимали ПТП 5 – 7 раз в неделю).

Таблица 1
Распределение пациентов различных групп лечения с микст-инфекцией и учетом этиологии вирусных гепатитов

Этиология гепатитов	группа А		группа Х		группа Б	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В	36	40,4	14	50	8	66,7
С	23	25,8	5	17,9	1	8,3
В+С	30	33,7	9	32,1	3	25,0
Итого	89	100	28	100	12	100

В группе А было 89 пациентов с микст-инфекцией (ТЛ и ХГ), в группе Х – 28 человек, в группе Б – 12 больных, пациенты сравниваемых групп не различались по этиологии вирусных гепатитов, $p = 0,4$ (χ^2) (табл. 1).

Среди пациентов с микст-инфекцией значимо чаще встречались больные, выписанные досрочно (18 из 129) в сравнении с больными без гепатитов (2 из 95), $p = 0,002$, ТТФ. Количество больных с микст-инфекцией, не закончивших курс противотуберкулезной терапии в стационаре, не отличалось в разных группах лечения ($p = 0,7$, ТТФ). Пациенты, не закончившие курс стационарного лечения, исключены из анализа результатов противотуберкулезной терапии.

Группы не отличались по возрасту и полу: мужчин было 82 (72,6 %), 31 (73,8 %) и 36 (73,5 %) соответственно, $p = 0,99$, χ^2 . Средний возраст больных составил $31,3 \pm 1,7$ года ($p = 0,5$, u -критерий

Манна – Уитни). Число лиц, злоупотреблявших алкоголем, принимавших в прошлом наркотики и куривших, не отличалось в сравниваемых группах.

Острое начало туберкулеза легких чаще отмечали у пациентов группы Х – 14 человек (33,3 %) по сравнению с группами А – 21 (18,6 %) и Б – 6 (12,2 %), $p = 0,036$, χ^2 .

Кровохарканье и экссудативный плеврит, осложняющие течение ТЛ у сравниваемых групп пациентов, встречались одинаково редко, в единичных случаях, $p = 0,95$ и $0,8$ соответственно (ТТФ). Не обнаружено различий в частоте встречаемости хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), $p = 0,6$, $0,8$ и $0,6$ соответственно (ТТФ), (табл. 2).

Не выявлено значимых различий в частоте жалоб на потливость, слабость, повышение температуры, снижение аппетита, веса, на кашель,

Таблица 2
Осложнения и сопутствующие заболевания у пациентов различных групп

Признак	группа А (n = 113)		группа Х (n = 42)		группа Б (n = 49)	
	абс	%	абс	%	абс	%
кровохарканье	11	9,7	4	9,5	4	8,2
экссудативный плеврит	7	6,2	2	4,8	4	8,2
ХНЗЛ	21	18,6	7	16,7	6	12,2
болезни ЖКТ	12	10,6	6	14,3	6	12,2
болезни ССС	8	7,1	5	11,9	4	8,2

Таблица 3
Частота жалоб у больных сравниваемых групп

Жалобы	группа А (n = 113)		группа Х (n = 42)		группа Б (n = 49)		p
	абс	%	абс	%	абс	%	
кашель	72	63,7	30	71,4	25	51,0	0,12*
выделение мокроты	54	47,8	21	50,0	23	46,9	0,96*
слабость	52	46,0	18	42,9	22	44,9	0,94*
потливость	46	34,7	20	47,6	17	34,7	0,46*
снижение массы тела	28	24,8	11	26,2	18	36,7	0,3**
повышение температуры	55	48,7	25	59,5	24	49,0	0,46*
одышка	32	28,3	12	28,6	7	14,3	0,14**
боль в груди	26	23,0	9	21,4	14	28,6	0,68**
снижение аппетита	15	13,3	12	28,6	8	16,3	0,079**

Примечание: * – χ^2 Пирсона; ** – ТТФ.

выделение мокроты, боль в грудной клетке, одышку у пациентов сравниваемых групп (табл. 3).

У пациентов группы X чаще выслушивали влажные и сухие хрипы над легкими – 13 пациентов (31 %) в сравнении с группами А – 18 (15,9 %) и Б – 7 (14,3 %), $p = 0,069, \chi^2$.

Методом люминесцентной микроскопии мокроты микобактерии туберкулеза выявлены у 61 (54 %) из 113 больных группы А, у 28 (66,6 %) из 42 пациентов группы X, у 24 (49 %) из 49 человек группы Б, $p = 0,2, \chi^2$.

Методом посева мокроты микобактерии туберкулеза обнаружены у 83 (73 %) из 113 больных группы А, у 36 (85,7 %) из 42 пациентов группы X, у 35 (71,4 %) из 49 человек группы Б, $p = 0,2, \chi^2$. В группе X по сравнению с другими группами чаще встречались пациенты с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину, стрептомицину. Пациенты группы X имели неблагоприятный прогноз в отношении излечения, поскольку почти половина из них выделяла МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

В группе X была больше доля пациентов с распространенным туберкулезным процессом в легких (поражение 3 и более сегментов легкого) – 30 больных (71,4 %), чем в группе А – 62 (54,9 %) и группе Б – 27 (55,1 %); однако различия статистически незначимы, $p = 0,15, \chi^2$. Распад легочной ткани

реже определялся в группе Б – у 36 пациентов (73,5 %), чем в группе А – у 101 больного (89,4 %) и в группе X – у 37 (88,1 %), $p = 0,027, \chi^2$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проводимого лечения отмечено, что в группе А было больше лиц, у которых произошло полное закрытие полостей распада, чем в группах Б и X, $p = 0,012, \chi^2$ (табл. 4).

Не обнаружено различий сроков закрытия полостей распада у пациентов групп А и Б, но выявлено увеличение сроков закрытия полостей распада у больных группы X, $p = 0,047$ (метод Каплана-Майера). Аналогичные результаты получены, когда в качестве исхода были приняты сроки прекращения бактериовыделения. Также не обнаружено различий между группами А и Б, но выявлено увеличение сроков прекращения бактериовыделения у пациентов группы X, $p = 0,005$ (метод Каплана-Майера).

Большинство пациентов групп А и Б прекратили бактериовыделение в течение первых 3 месяцев лечения, что наблюдалось только у каждого третьего больного в группе X, $p = 0,001, \chi^2$ (табл. 5). В группе X не удалось достичь прекращения бактериовыделения у большего количества пациентов (13,9 %) в сравнении с группами А (5,5 %) и Б (7,9 %), $p = 0,001, \chi^2$.

С нарастанием «плотности доз» увеличивалось количество пациентов, имевших плохую пере-

Таблица 4

Закрытие полостей распада у пациентов различных групп

Закрытие распада	группа А (n = 101)		группа X (n = 37)		группа Б (n = 36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
полное	94	93,1	31	83,8	29	80,6
частичное	2	2,0	2	5,4	6	16,7
нет закрытия	5	5,0	4	10,8	1	2,8

Таблица 5

Показатель прекращения бактериовыделения у пациентов-бактериовыделителей различных групп

Прекращение бактериовыделения	группа А (n = 91)		группа X (n = 36)		группа Б (n = 38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
прекратили в течение 3 месяцев	62	68,1	12	33,3	29	76,3
не прекратили в течение 3 месяцев	24	26,4	19	52,8	6	15,8
не прекратили вообще	5	5,5	5	13,9	3	7,9

Таблица 6

Переносимость противотуберкулезной терапии у пациентов сравниваемых групп

Переносимость противотуберкулезной терапии	группа А (n = 113)		группа X (n = 42)		группа Б (n = 49)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
удовлетворительная	88	77,9	26	61,9	24	49,0	0,001#
неудовлетворительная, в том числе:	25	22,1	16	38,1	25	51,0	
аллергические реакции	9	8,0	5	11,9	0	0	0,064
токсические реакции	9	8,0	10	23,8	21	42,9	0,0001#
токсико-аллергические реакции	7	6,2	1	2,4	4	8,2	0,5

Примечание: * χ^2 – Пирсона; ** – ТТФ; # – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Зависимость частоты побочных реакций противотуберкулезной терапии от наличия хронического гепатита

Побочные реакции	Всего больных	группа А		группа Х		группа Б		р*
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Всего	с гепатитом (n = 111)	20	26,7	9	36,0	6	54,5	0,34
	без гепатита (n = 93)	5	13,2	7	41,2	19	50,0	0,002#
аллергические реакции	с гепатитом (n = 111)	8	10,7	5	20,0	0	0	0,2
	без гепатита (n = 93)	1	2,6	0	0	0	0	0,48
токсические реакции	с гепатитом (n = 111)	5	6,7	3	12,0	4	36,4	0,012#
	без гепатита (n = 93)	4	10,5	7	41,2	17	44,7	0,003#
токсико-аллергические реакции	с гепатитом (n = 111)	7	9,3	1	4,0	2	18,2	0,4
	без гепатита (n = 93)	0	0	0	0	2	5,3	0,2

Примечание: * χ^2 – Пирсона; # – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

носимость ПТП (табл. 6). Аллергические реакции чаще наблюдались при интермиттирующем методе лечения (в группах А и Х). Токсические реакции преобладали у пациентов группы ежедневного лечения (Б).

В таблице 7 приведены сведения о развитии побочных реакций на ПТП у пациентов сравниваемых групп в зависимости от наличия и отсутствия у них ХГВ и ХГС. Плохая переносимость противотуберкулезной терапии не зависела от наличия сопутствующих ХГ, $p = 0,78$, χ^2 . Развитие токсических реакций учащалось с ростом частоты введения ПТП, $p = 0,0001$, ТТФ.

С увеличением «плотности доз» нарастало не только количество, но и тяжесть побочных токсических реакций. В ряде случаев требовалась продолжительная (от 2 недель до 1 – 1,5 месяцев) отмена противотуберкулезной терапии с последующим постепенным подбором ПТП (такие пациенты попадали в группу Х), что не могло не сказаться отрицательно на эффективности лечения.

У пациентов с токсическими реакциями (n = 40) результаты лечения ТЛ в группе Х были хуже, чем в группах А и Б. У пациентов без токсических реакций (n = 164) различий показателей, характеризующих результаты лечения, между группами не наблюдали. Так, обнаружили увеличение сроков закрытия полостей распада у пациентов группы Б и группы Х в сравнении с группой А, $p = 0,059$ (метод Каплана-Майера). Этого не наблюдали у пациентов без токсических реакций. Сроки прекращения бактериовыделения были примерно одинаковыми у пациентов с токсическими реакциями групп А и Б, но выявлено увеличение сроков прекращения бактериовыделения у пациентов группы Х, $p = 0,04$

(метод Каплана-Майера). Этого не наблюдали у пациентов без токсических реакций.

У большинства больных токсические реакции развивались в течение первых 10 – 14 дней нахождения в стационаре (32 пациента из 40), следовательно, для их профилактики целесообразно использовать интермиттирующий метод введения ПТП с первых дней лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение показателя «плотности доз» позволяет объективно разделить пациентов на группы интермиттирующего (А), ежедневного (Б) и варибельного (Х) лечения и показать, что методика внутривенной интермиттирующей химиотерапии 2 раза в неделю высокоэффективна и предупреждает развитие токсических реакций у пациентов туберкулезом легких в сочетании с ХГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровинская Т.А. Эффективность начального курса комбинированной терапии деструктивного очагового, инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких на основе внутривенного введения изониазида и ПАСК два раза в неделю: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1983. – 25 с.
2. Кононенко В.Г. Эффективность комплексной парентеральной интермиттирующей химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 30 с.
3. Chaisson R.E. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 1034 – 1038.

Сведения об авторах

Петренко Татьяна Игоревна – заместитель директора по науке ФГУ НИИТ Минздравсоцразвития, д.м.н. (630099, г. Новосибирск, ул. Депутатская, д. 38, кв. 71; e-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru)

Филимонов Павел Николаевич – заведующий экспериментально-лабораторным отделом ФГУ НИИТ Минздравсоцразвития, д.м.н.

Краснов Владимир Александрович – директор ФГУ НИИТ Минздравсоцразвития, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Рейхруд Татьяна Анатольевна – заведующая вторым туберкулезно-легочным отделением