

values expressed in terms of the appropriate indices: LCESR (leukocytes + ESR), NESR (neutrophils + ESR), NSNESR (non-segmented neutrophils + ESR), which significantly exceeded similar ones in controls and had a clear tendency towards the increase, reaching their maximum in patients with the longest post-exposure period. The 3IA triple index (LCESR + NESR + NSNESR) had a similar orientation, pointing to the prolonged severity of the bronchopulmonary inflammation. The leukocyte index (LI) growth in the early post-exposure period, the maximum NLRI (neutrophils and lymphocytes ratio index) and NMRI (neutrophils and monocytes ratio index) values in post-exposure period of 5-10 years and in the period of more than 10 years as well as the maximum values of LMRI (lymphocytes and monocytes ratio index) and LERI (lymphocytes and eosinophils ratio index) in the group of 5-10 years reflected an abnormal relationship between the affector and effector sides of the immune process with the simultaneous activation of both the accelerated and slow type hypersensitivities, indicating the formation of the asthmatic phenotype of the COPD condition, alongside with bronchitic one. The highest LI in the employees with the post-exposure period of more than 10 years accompanied the advance of the immune and inflammatory processes in these patients.

Conclusions. Inflammatory conditions in the mucous membrane of the bronchi emerge and advance in the mining industry employees with the COPD of the occupational etiology in the post-exposure period. The severity of the mentioned conditions increases considerably with the time passed after cessation of work under harmful conditions. These changes are accompanied by complex immune disorders that lead to the formation of the asthmatic phenotype of the disease. The results obtained condition the need for continued research aimed at developing effective measures for the disease treatment and prevention in these patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, employees, post-exposure period, index, inflammation, immunity.

Відомості про авторів:

Рубцов Руслан Вячеславович - старший науковий співробітник, канд. мед. наук, завідувач відділення функціональної діагностики. Адреса: 50096, м. Кривий Ріг, вул. Виноградова, 40, тел.: (0564) 53 – 10 – 80.

Левіна Олена Валентинівна - старший науковий співробітник, канд. мед. наук, лікар-лаборант клініко-діагностичної лабораторії. Адреса: 50096, м. Кривий Ріг, вул. Виноградова, 40, тел.: (0564) 53- 20-83.

УДК 616.24–002

© С.О. ЧЕРЕНЬКО, Н.В. ГРАНКІНА, 2015

С.О. Черенько, Н.В. Гранкіна

ЧАСТОТА ТА ХАРАКТЕР ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ХІМІОТЕРАПІЇ 6-ТИ І 8-МИ МІСЯЧНОЇ ТРИВАЛОСТІ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Мета. Вивчення частоти та характеру побічних реакцій під час ефективності інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ).

Матеріали і методи. В контрольованому дослідженні вивчали ефективність і переносимість інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу. 6-ти місячна тривалість інтенсивної фази була застосована у 95 хворих на МРТБ (основна група), 8-ми місячна тривалість – у 59 хворих (група порівняння). Хворі в групах порівняння не відрізнялись за випадком захворювання, поширеністю туберкульозного процесу та профілем медикаментозної резистентності МБТ. В обох групах переважали пацієнти, в яких МРТБ діагностовано з повторного лікування (невдача I курсу, перерване лікування, рецидиви – відповідно 61,1 % та 63,2 %. Оцінку ефективності та переносимості лікування проводили на кінець інтенсивної фази.

Результати. В основній групі конверсія мокротиння за культурою на кінець інтенсивної фази відбулась у 84,2 % хворих, в контрольній – у 81,4 % хворих ($p > 0,05$). Побічні реакції були у 37,9 % хворих основної групи і у 57,6 % хворих контрольної групи ($p < 0,05$), у тому числі вестибуро-ототоксичні – у 12,6 % та 23,7 % ($p > 0,05$).

Висновки. Подовження інтенсивної фази хіміотерапії з 6-ти до 8-ми місячної тривалості не впливає на результати лікування за частотою конверсії мокротиння на кінець інтенсивної фази, проте достовірно збільшується кількість побічних реакцій.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, інтенсивна фаза хіміотерапії, ефективність лікування.

Вступ. Хворих на МРТБ лікують індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно профілю медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу) із застосуванням 5-6 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 місяців із подальшим переходом на 4 препарати ще 12 місяців. Особливістю інтенсивної фази хіміотерапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз є обов'язкове включення в схему лікування препаратів з групи аміноглікозидів (канаміцин, амікацин) або поліпептидів (капреоміцин), не залежно від чутливості мікобактерій туберкульозу до них [7]. Основною метою таких курсів лікування є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз та запобігання виникнення або ампліфікації медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів. Негативним аспектом поліхіміотерапії є побічні реакції від протитуберкульозних препаратів, які володіють нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичними ефектами, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень [1, 2.]. Обмежена кількість протитуберкульозних (5 препаратів I ряду і 5 груп препаратів II ряду) не дозволяє здійснювати корекцію лікування при виникненні побічних реакцій і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або припинити лікування. Такі заходи негативно впливають на результати лікування хворих та сприяють розвитку медикаментозної резистентності.

Тривале застосування аміноглікозидів супроводжується високою частотою побічних реакцій від цих препаратів, які супроводжуються втратою слуху та зниженням функції нирок. Вказані зміни є незворотними та призводять до інвалідизації хворих. При цьому ефективність лікування хворих на МРТБ не підвищилась (вилікування встановлене близько ніж у 70,0 % випадків), а у хворих на РРТБ залишається низькою, що залишає епідеміологічну загрозу для оточуючих та знижує загальну ефективність лікування хворих на МРТБ [4–6]. Зважаючи на відсутність доказової бази щодо застосування 8-ми місячної тривалості інтенсивної фази хіміотерапії в лікуванні хворих на МРТБ, метою дослідження було порівняння ефективності та безпечності її 6-ти та 8-ми місячної тривалості. Матеріали та методи. В контрольованому дослідженні вивчали ефективність інтенсивної фази 6-ти і 8-ми місячної тривалості при

лікуванні хворих з новими випадками мультирезистентного туберкульозу. 6-ти місячна тривалість інтенсивної фази була застосована у 95 хворих на МРТБ (основна група), 8-ми місячна тривалість – у 59 хворих (група порівняння). В дослідження включені тільки ті пацієнти, в яких відомий результат лікування на кінець основного курсу хіміотерапії і виключені пацієнти, які перервали лікування у підтримуючу фазу хіміотерапії.

Середній вік хворих основної групи становив $(34,5 \pm 1,6)$ року, контрольної – $(31,8 \pm 1,3)$, $p > 0,05$. В групах порівняння чоловіків біло відповідно – 61 (64,2 %) і 34 (57,6 %), решта – жінок ($p > 0,0$). У всіх хворих був новий випадок МРТБ, який встановлений з вперше діагностованого туберкульозу у 27 (28,4 %) пацієнтів основної групи і у 19 (32,0 %) – контрольної ($p > 0,005$), у решти пацієнтів – з повторного лікування (невдача I курсу, перерване лікування та рецидив туберкульозу). Отже, серед даного контингенту хворих достовірно переважали особи з повторним лікуванням. У 82 (86,4 %) хворих основної та у 51 (86,4 %) хворих контрольної групи був деструктивний туберкульоз: 1 каверну визначали відповідно у 44 (46,3 %) і 22 (37,3 %) ($p > 0,05$), у решти хворих – 2 та більше каверн. Поширений туберкульозний процес був у 75 (78,9 %) хворих основної групи і 47 (79,7 %) – контрольної ($p > 0,05$). Таким чином, групи порівняння не відрізнялись на характером туберкульозного процесу. У кожній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до 3 і більше ПТП I та II ряду: відповідно до стрептоміцину – у 91 (95,8 %) і 55 (93,2 %) хворих ($p > 0,05$), до етамбутолу – у 61 (64,2 %) і у 38 (64,4 %) хворих ($p > 0,05$), до піразинаміду – у 45 (47,4 %) і 29 (49,2 %) хворих ($p > 0,05$), до фторхінолонів – у 18 (18,9 %) і 10 (16,9 %) хворих ($p > 0,05$), до канаміцину – у 15 (15,8 %) і 8 (13,6 %) хворих ($p > 0,05$), капреоміцину – у 7 (7,4 %) і 3 (5,1 %) хворих ($p > 0,05$), до етіонаміду – у 45 (47,4 %) і 28 (47,5 %) хворих ($p > 0,05$), до ПАСК – у 4 (4,2 %) і 1 (1,7 %) хворих ($p > 0,05$). Отже за профілем резистентності хворі груп порівняння не відрізнялись.

В індивідуалізовані режими хіміотерапії включали ПТП із 4 груп у відповідності до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ. Хворим призначали щоденно 6 протитуберкульозних препаратів: піразинамід (не залежно від чутливості МБТ) + левофлоксацин або моксифлоксацин (при резистентності до офлоксацину) + капреоміцин або канаміцин (при чутливості до нього) + протіонамід (не залежно від чутливості МБТ) + циклосерин + ПАСК (не залежно від чутливості МБТ). Всі препарати призначались із розрахунку на кг маси тіла у відповідності до клінічних протоколів [7]. Після завершення інтенсивної фази хворих переводили на підтримуючу фазу із застосуванням 4 препаратів (відміняли канаміцин/капреоміцин та ПАСК).

Результат лікування за частотою припинення бактеріовиділення оцінювали після завершення інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти або 8-ми місячної тривалості. Побічні реакції реєстрували за клінічними симптомами та лабораторними даними (біохімічні показники – аланін амінотрансфераза (АЛТ), аспартат амінотрансфераза (АСТ), білірубін). Побічними реакціями з тяжкими проявами вважали такі, що призводили до тимчасової відміни протитуберкульозної хіміотерапії або окремого препарату без відновлення його подальшого застосування [1]. Гепатотоксичними реакціями вважали такі реакції, коли в процесі лікування рівень АЛТ збільшувався як мінімум удвічі [3]. Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами (нудота, блювота, втрата апетиту, слабкість,

ФТИЗИАТРИЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

жовтяниця), підвищенням рівня АЛТ понад 5 разів від норми, підвищенням рівня прямого і загального білірубіну, що вимагало відміни режиму хіміотерапії [3]. Оцінку достовірності відмінностей середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) менше 0,05. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати та їх обговорення. Після завершення інтенсивної фази 6-ти місячної тривалості бактеріовиділення припинилось у 80 (84,2 %) хворих, 8-ми місячної – у 48 (81,2 %), що достовірно не відрізнялось, $p < 0,05$. Частота побічних реакцій, які виникли протягом інтенсивної фази хіміотерапії у хворих груп порівняння, представлена у табл.

Таблиця

Частота побічних реакцій при проведенні інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості у хворих на МРТБ

Групи хворих	Кількість хворих	Побічні реакції			
		всього		у тому числі з тяжкими проявами	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Основна	95	36	37,9	12	12,6
Контрольна	59	34	57,6*	9	15,2

Примітка: * – між групове значення показників достовірно відрізняється, $p < 0,05$.

Хіміотерапію відміняли у разі виникнення гепатотоксичних тяжких побічних реакцій, що супроводжувались симптомами та значним підвищенням АЛТ/АСТ і білірубіну. Хіміотерапію у всіх хворих відновили після нормалізації функціональних показників печінки у повному обсязі. Серед ПТП відміняли лише канаміцин при виникненні ототоксичних побічних реакцій та протіонамід та ПАСК при виникненні тяжких диспепсичних реакцій, що супроводжувались блюванням та діареєю, які не усувались під дією симптоматичних засобів. Побічні реакції спостерігали у 37,9 % хворих основної групи і у 57,6 % — контрольної, у тому числі тяжкі, які вимагали відміни хіміотерапії або препарату, — відповідно у 12,6 і 15,2 % хворих. У одного хворого могло бути декілька побічних реакцій. Режими хіміотерапії хворих основної і контрольної групи відрізнялись за тривалістю застосування аміноглікозидів/капреоміцину, для яких притаманна вестибуло-ототоксична дія. В основній групі вестибуло-ототоксичні реакції реєстрували у 12 хворих, що становила 12,6 %, – в контрольній групі частота цих побічних реакцій була більшою – 14 (23,7 %) випадків, хоча значення достовірно не розрізнялись ($p > 0,05$).

Висновки. Подовження інтенсивної фази хіміотерапії з 6-ти до 8-ми місячної тривалості не впливає результати лікування за частотою конверсії мокротиння як на кінець інтенсивної фази, так і на кінець основного курсу хіміотерапії, проте достовірно збільшується кількість побічних реакцій. Перспектива подальшого розвитку. Вивчення ефективності інтенсивної фази

хіміотерапії з 6-ти до 8-ми місячної тривалості за віддаленими результатами після завершення основного курсу хіміотерапії.

Література

1. Фещенко Ю. І. Реєстрація побічних реакцій проти туберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз [Текст] / Ю. І. Фещенко [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 4. – С. 8–13.
2. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом [Текст] / Д. А. Иванова // Пробл. туберкулеза. – 2011. – № 6. – С. 60–69.
3. An official ATS statement : hepatotoxicity antituberculosis therapy [Text] / J. J. Saukkonen [etal.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935–952.
4. Chang K. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis : Update 2012 [Text] / K. Chang, W. Yew // Respiriology. – 2013. – Vol. 18. – P. 8–21.
5. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis [Text] / Evan W. Orenstein [etal.] // Lancet Infect. Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 153–161.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [Text]. – WHO: Geneva, 2013. – 216 p.
7. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update [Text]. WHO, Geneva, 2011. – 33 p.

С.А. Черенько, Н.В. Гранкина

Частота и характер побочных реакций во время проведения интенсивной фазы 6-ти и 8-ми месячной продолжительности при лечении больных с мультирезистентным туберкулезом

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Яновского АМН Украины»

Цель. Изучение эффективности и переносимости интенсивной фазы 6-ти и 8-ми месячной продолжительности при лечении больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ).

Материалы и методы. В контролируемом исследовании изучали эффективность и переносимость интенсивной фазы 6-ти и 8-ми месячной продолжительности при лечении больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза. 6-ти месячная продолжительность интенсивной фазы была применена у 95 больных с МРТБ (основная группа), 8-ми месячная продолжительность – у 59 больных (группа сравнения). Больные в группах сравнения не отличались по случаю заболевания, распространенности туберкулезного процесса и профилю медикаментозной резистентности МБТ. В обеих группах преобладали пациенты, у которых МРТБ диагностирован из случаев повторного лечения (неудача I курса, прерванное лечение, рецидивы) – соответственно у 61,1% и 63,2% больных. Оценку эффективности и переносимости лечения проводили на конец интенсивной фазы. Результаты. В основной группе конверсия мокроты по посеву на конец интенсивной фазы произошла у 84,2% больных, в контрольной – у 81,4% больных ($p < 0,05$). Побочные реакции были у 37,9% больных основной группы и у 57,6% больных контрольной группы ($p < 0,05$), в том числе вестибулоотоксические – у 12,6% и 23,7% больных ($p > 0,05$).

Выводы. Удлинение интенсивной фазы химиотерапии с 6-ти до 8-ми месячной продолжительности не влияет на результаты лечения по частоте конверсии мокроты на конец интенсивной фазы, однако достоверно увеличивается количество побочных реакций.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, продолжительность интенсивной фазы химиотерапии, эффективность лечения.

S.Cherenko, N.Hrankina

Frequency and profile of adverse reactions during 6- and 8-month intensive chemotherapy in treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis

**F.Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology,
NAMS of Ukraine**

The aim. To study the effectiveness and tolerability of 6- and 8-month intensive chemotherapy in treatment of MDR TB patients.

Materials and methods. In a controlled study there was investigated the efficacy and tolerability of intensive phase of 6- and 8-month treatment of patients with new cases of multidrug-resistant tuberculosis. 6-month intensive therapy was applied in 95 patients with MDR TB (study group), 8-month – in 59 patients (control group). Patients from comparison groups did not differ as for the case of the disease, the spread of tuberculous process and MBT drug resistance profile. Patients with retreatment cases (failure I course, interrupted treatment, recurrences) were predominant in both groups (61.1% and 63.2% of patients, respectively). Evaluation of the effectiveness and tolerability of the treatment was carried out at the end of the intensive phase of chemotherapy.

Results. In the index group the sputum conversion at the end of the intensive phase occurred in 84.2 % of patients, in the control group – in 81.4 % of patients ($p < 0.05$). Adverse reactions were seen in 37.9 % of those comprised in the index group and in 57.6 % of patients in the control group ($p < 0.05$), of which vestibular-ototoxic AR were in 12.6 % and 23.7 % of patients ($p > 0.05$).

Conclusions. Lengthening the intensive phase of chemotherapy to 8 months does not affect the results of treatment by the frequency of sputum conversion at the end of the intensive phase, but it significantly increases the number of adverse reactions.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, duration of intensive phase of chemotherapy, treatment effectiveness.

Відомості про авторів:

Черенько Світлана Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення фтизіатрії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.

Гранкіна Наталія Вячеславівна – заочний аспірант ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”. Адреса: Київ, вул. Амосова, 10, тел.: (044) 274-41-33.