

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА РАМН**

«Утверждаю»
Директор института
Член.-корр. РАМН,
д.м.н., профессор
_____ В.В. Ерохин
«_____» _____ 2010 г.

ОТЧЕТ

**по завершению открытого исследования клинической эффективности препарата
«ОВОДОРИН» у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на
противотуберкулезные препараты**

**УМО-17-28/610 25.11.10 «Применение БАД к пище экстракт мицелия вешенки
«Оводорин» для коррекции лекарственной непереносимости в комплексном лечении
туберкулеза легких»**

МОСКВА-2010

Актуальность исследования

В Российской Федерации с 1990 года заболеваемость туберкулезом возросла в 2,4 раза, в связи с чем, приоритетом государственной политики в области здравоохранения стали социально-значимые заболевания в т.ч. туберкулез, на что указывает Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)», утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации (№1706-р от 11.12.2006г.).

Особенностью современного туберкулеза является увеличение числа лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ). Химиотерапия остается одним из ведущих методов комплексного лечения больных туберкулезом. В соответствии с приказом №109 МЗ РФ от 21.03.2003г. лечение туберкулеза проводится стандартными режимами химиотерапии – одновременное назначение 4-5 противотуберкулезных препаратов, а при ЛУ МБТ – 5-6, некоторые из которых применяются в высших терапевтических дозах. Однако, несмотря на столь интенсивное лечение у 35-45% больных из числа вновь выявленных не удается добиться излечения и восстановления трудоспособности.

Одной из причин неэффективного лечения туберкулеза является непереносимость больными химиотерапии, появление побочных реакций. Противотуберкулезные препараты могут вызывать напряжение ферментативных систем, нарушение обменных процессов и расстройство функционального состояния органов (печень, почки и др.), что обуславливает развитие тех или иных побочных реакций.

Частота побочных реакций во фтизиатрической клинике колеблется от 5% до 87% и имеет тенденцию к возрастанию (Л.А. Иванова, 1995; А.В. Елькин, 2000; М.В. Павлова, 2000; В.И. Чуканов и др., 2000, М.А. Перельман 2008 г.). Определенную роль играет и органотропность препаратов, что ведет к преимущественному поражению конкретного органа или системы.

Так, например, самый активный в отношении микобактерии туберкулеза препарат изониазид вызывает тяжелый, иногда фатальный гепатит. Изониазид вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз у 20% больных, частым исходом которого является цирроз печени и печеночная недостаточность. Другим распространенным токсическим эффектом изониазида является периферическая нейропатия. Отмечены атрофия и неврит зрительного нерва, нарушение мочеиспускания, эксфолиативный дерматит, эпигастральный дистресс, метгемоглобинемия, агранулоцитоз, лихорадка, появление на кожных покровах различного вида сыпи, развитие васкулита, артрита.

При возникновении прогрессирующей дисфункции печени либо при проявлении других токсических осложнений или гиперчувствительности врач вынужден отменить прием изониазида.

Рифампицин так же является активным противотуберкулезным препаратом - оказывает бактерицидный эффект против нескольких видов микобактерий путем ингибирования РНК-полимеразы, однако обладает выраженной гепатотоксичностью. Кроме того, прием рифампицина может вызывать желудочно-кишечную дисфункцию и сопровождаться усиленным развитием грибковой микрофлоры.

Кроме того, отмечены такие реакции гиперчувствительности, как: стоматит, экссудативный диатез, глоссит, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность с гематурией, развитие желтухи.

Одновременное применение изониазида и рифампицина приводит к увеличению частоты развития осложнений. В связи с этим, лекарственная непереносимость противотуберкулезных препаратов, проявляющаяся в процессе проведения комбинированной химиотерапии, существенно ограничивает возможности ее проведения и тем самым снижает эффективность лечения больных туберкулезом (А.Г. Хоменко, 1998, Е.И. Румянцева, В.Ю. Мишин, 2000, М.И. Перельман 2008).

В результате проведения комплексных клинико-лабораторных исследований установлено, что побочные реакции чаще развиваются на конкретный противотуберкулезный препарат, а именно, на изониазид, рифампицин, стрептомицин. В их структуре 45,7% составляют токсические реакции, 37% - аллергические реакции, а в 17,3% случаев отмечаются реакции смешанного типа (В.И. Чуканов, В.Ю. Мишин, 2000).

При хроническом течении туберкулезного процесса частота непереносимости основных препаратов, требующая прерывания интенсивного курса лечения или отмены одного из препаратов, составляет в среднем 17,3%.

К сожалению, побочные реакции могут возникать при использовании всех известных противотуберкулезных препаратов, различаются лишь их характер и частота.

Основные побочные эффекты противотуберкулезных средств

Препарат	Побочный эффект		
	<i>нередко</i>	<i>редко</i>	<i>очень редко</i>
Изониазид	Головная боль, головокружение, гепатит, повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Полиневрит	Боли в сердце, артралгия, люпоидные реакции, неврит зрительного нерва, гинекомастия, меноррагия, анемия, агранулоцитоз
Рифампицин	Ухудшение	Тромбоцитопения,	Острая печеночная

	аппетита, метеоризм, гепатит, повышение АЛТ, АСТ, билирубина	лейкопения, эозинофилия	недостаточность, острая почечная недостаточность, шок, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия
Пиразинамид	Отсутствие аппетита, гепатит, диспептические расстройства, артралгия повышение АСТ, АЛТ	"Приливы", гиперурикемия	Фотосенсибилизация, сидеробластная анемия
Стрептомицин	Аллергические реакции, головокружение, звон в ушах снижение слуха.	Атаксия, головная боль, парестезии, нарушение функции почек.	Боли в сердце, апластическая анемия, агранулоци- тоз
Этамбутол	Ретробульбарный неврит	Диспептические расстройства	Аллергические реакции, парестезии, повышение АЛТ, АСТ, билирубина
Протионамид	Диспептические расстройства	Гепатит, повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Аллергические реакции, маточное кровоте- чение, гинеко- мастия, пеллагро- подобный синдром
Циклосерин	Нарушения функции ЦНС	Аллергические реакции, анемия, агранулоцитоз	Аллергическое поражение кожи
ПАСК	Диспептические расстройства, гепатит, повы- шение АСТ, АЛТ, билирубина	Дерматиты, нарушение функции почек, аллергические реакции	Гипотиреоз, анемия, агрануло- цитоз, тромбоцито- пения
Тиоацетазон	Диспептические расстройства гепатит, аллер- гические реакции, повышение АСТ, АЛТ, билирубина	Головная боль, дерматиты, нарушение функции почек	Агранулоцитоз, анемия, тромбо- цитопения
Фторхинолоны	Фотосенсибилизация, нарушение функции ЦНС	Диспептические расстройства,	Замедление роста хрящевой ткани у детей

В целях снижения развития явлений побочных реакций у больных применяются различные патогенетические средства, в том числе и физиотерапевтические методы (А.Г. Хоменко, Л.Н. Новикова, 1995). Однако проблема сокращения сроков химиотерапии и уменьшения лекарственной нагрузки на организм больного остается актуальной (Р.П. Селицкая, 2000).

Побочные реакции могут возникать при использовании всех известных противотуберкулезных препаратов. Различаются лишь их характер и частота.

Так, лекарственные гепатиты у больных туберкулезом относят к категории преимущественно токсических побочных реакций химиотерапии, частота которых, в настоящее время достигает 32,6% (Д.С. Суханов, 2008, Н.Л. Карпина, 2009).

По данным А.А. Муромцевой (2005) лекарственные поражения печени составляют 28,7% всех гепатопатий у больных туберкулезом легких. Механизм неблагоприятного действия лекарственных средств на печень, как правило, сложный и в большинстве случаев изучен не до конца. В зависимости от состава лекарственных веществ может наблюдаться избыточное образование свободных радикалов, активация перекисного окисления липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование гаптенных, связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами, мембранными рецепторами, блокада транспортной РНК, что обуславливает применение препаратов с антигипоксантами и антиоксидантной активностью.

Очевидно, что эффективность проводимой специфической полихимиотерапии, скорость абацилирования и закрытия полостей распада напрямую связаны с тем, как правильно подобрана схема лечения и как хорошо переносятся противотуберкулезные препараты. Плохая переносимость вынуждает иногда осуществлять замену препарата на менее активный или вовсе отказываться от полной лечебной схемы.

По данным Карпиной Н.Л. (2007 г.) ретроспективный анализ историй болезни больных с прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких показал, что в 64,7% наблюдений непереносимость противотуберкулезных препаратов стала причиной прогрессирования специфического процесса у данных больных и привела к хирургическому лечению.

Как видно, рост заболеваемости туберкулезом сопровождается появлением устойчивых форм микобактерий на фоне снижения как общей, так и специфической резистентности макроорганизма с развитием побочных токсико-аллергических реакций на основные противотуберкулезные препараты, что значительно снижает эффективность химиотерапии. Резюмируя можно сделать вывод, что сложившаяся ситуация вынуждает искать новые подходы к лечению туберкулезной инфекции.

Не принижая значение рациональной химиотерапии в XXI веке необходимо разрабатывать принципиально новые методы лечения этого заболевания. Наиболее приемлемым подходом к решению проблемы представляется такое воздействие на организм больного, которое повысит как общую резистентность, так и позволит предотвратить или своевременно купировать побочные эффекты противотуберкулезных препаратов.

Цель исследования - изучения клинической эффективности препарата «ОВОДОРИН» в профилактике и лечении лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких.

Задачи исследования

1. Изучить переносимость противотуберкулезной химиотерапии (по 10 бальной системе) у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема ОВОДОРИНА.
2. Оценить частоту, характер и длительность нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема ОВОДОРИНА.
3. Сравнить переносимость противотуберкулезной химиотерапии (по 10 бальной системе) у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема ОВОДОРИНА с переносимостью противотуберкулезной химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких не получавших ОВОДОРИН.
4. Сравнить частоту, характер и длительность нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема ОВОДОРИНА с частотой, характером и длительностью нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких не получавших ОВОДОРИН.
5. Изучить гепатопротективное действие ОВОДОРИНА у больных туберкулезом легких с токсическим (медикаментозным) гепатитом.
6. Оценить эффективность ОВОДОРИНА в нивелировании токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких.

Сведения о препарате

Торговое название: ОВОДОРИН – сироп, гель.

Производитель: ЗАО «МИРРА-М», Россия.

Регистрационное свидетельство: 77.99.23.У. 11103.12.08. от 22.12.2008. Препарат разрешен к применению МЗ РФ в качестве БАД к пище.

Описание препарата. Под руководством профессора Герасименя В.П. разработана и запатентована оригинальная технология получения экстракта мицелия вешенки (Патент РФ № 2192873 от 20.01.2003 г.). **Экстракт представляет собой гель** коричневого цвета с приятным травенисто-медовым вкусом и ореховым запахом, получаемый из мицелия вешенки, культивируемого в регулируемых асептических условиях на жидкой питательной среде при интенсивном аэрировании. Новый штамм гриба *Pleurotus ostreatus* 1137, найден в средней полосе России. Эффективность и безопасность экстракта была доказана в экспериментах *in vitro in vivo*, а также в клинических исследованиях у больных с гиперлипидемией, с метаболическим синдромом, осложненным стеатогепатит и стеатогепатозом, сахарным диабетом 2 типа с явлениями дислипидемии и нарушениями функции печени, у онкологических больных в качестве терапии «сопровождения».

Состав экстракта мицелия вешенки:

- углеводы (глюкоза, галактоза, манноза, арабиноза, ксилоза, галактоза, глюкозамин),
- аминокислоты (аспаргин, серин, треонин, глютамин, пролин, глицин, аланин, Валин, лейцин, лизин, гистидин, аргинин, цистин, метионин, тирозин, фенилаланин),
- жирные кислоты (C10-C22),
- органические кислоты (масляная, молочная, уксусная, яблочная, щавелевая),
- витамины (B1, B2, B3, B6, PRD, E, C),
- металлы и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, фосфор, сера, железо, цинк, марганец, медь, алюминий, бор, барий, кремний, стронций, литий),
- вода.

Экстракт является основой для производства лечебных препаратов для приема внутрь:

«ОВОДОРИН» (сироп) – сироп расфасован по 80 мл во флаконе, по 1 флакону в упаковке (картонная коробка). Упаковка оснащена мерной ложкой 5 мл с градуировкой 1,2,3,4 мл.

«ОВОДОРИН» (гель) – экстракт расфасован по 50 мг и 100 мг в стеклянные флаконы, по 10 фл. в упаковке.

Механизм действия «ОВОДОРИНА» обусловлен его антиоксидантной и мембранопротективной активностью, влиянием на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, способностью изменять скорость митоза и апоптоза. ОВОДОРИН (сироп) содержит дигидрокверцетин (до 4%), причем этот мощный антиоксидант не просто добавлен в раствор, а встроен в молекулярные структуры

экстракта мицелия вешенки. Благодаря такому составу препарат обладает выраженным атерогенным действием и среди препаратов на основе природного сырья является одним из самых современных средств профилактики и лечения атеросклероза. Препарат обладает выраженным гепатопротекторным действием, а также и противоопухолевым действие за счет его способности активировать антиоксидантный ген (ARE) и увеличивать активность противоопухолевых генов (в т.ч. гена Р-53 - «убийцы раковых клеток»).

Фармакологическая группа: общеукрепляющее средство.

Фармакокинетика. При пероральном введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 24 часов. Время достижения максимальной концентрации составляет 0,45-0,50 часа. Максимальная концентрация при дозах 400-500 мг-3,5-4,0 мкг/мл.

Фармакодинамика. Обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, противоопухолевой активностью, способностью активировать синтез белков, процессы восстановления и заживления тканей, подавлять грибковую, бактериальную и вирусную инфекцию, имеет специфическую фармакологическую активность, в том числе бронхолитическую, антигипертензивную, интерлейкин-индуцирующую, анальгетическую, противоязвенную, гиполипидемическую и гепатопротективную.

В основу разработки препаратов легли цитологические, медико-биологические и медицинские исследования ведущих институтов страны и за рубежом:

- МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва);
- Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (г. Москва);
- Институт биохимии РАН (г. Москва);
- ВНИЦ по безопасности биологически активных веществ (г. Купавна М.О.);
- Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва);
- Государственный НИИ биосинтеза белковых веществ (г. Москва);
- Государственный НИИ витаминов (г. Москва);
- Институт элементарной органической химии им. А.Н. Несмеянова (г. Москва);
- Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва);
- Омская Государственная медицинская Академия;
- НИИ атеросклероза РАЕН;
- Институт радиобиологии НАН Беларуси (г. Минск);
- Институт биоорганической химии НАН Беларуси (г. Минск);
- НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова МЗР Беларусь;
- "AntiCancer, inc.", США.

В клинических испытаниях препарата принимало участие более 3000 пациентов.

Известные показания к применению: астенический синдром различного генеза, первичный и вторичный иммунодефицит, активные воспалительные процессы любой локализации, хронические гепатиты и цирроз печени. В качестве препарата сопровождения в комплексном лечении злокачественных новообразований, острых гнойно-воспалительных процессов различной локализации, грибковой и персистирующей вирусной инфекции.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +25 С.

Материалы и методы исследования.

В исследование было включено 40 больных туберкулезом легких, находящихся на лечении в 3-ем терапевтическом отделении Центрального научно-исследовательского института РАМН в период с октября 2009 года по март 2010 года. В соответствии с целью и задачами исследования больные были распределены на 4 группы по 10 человек в каждой. Три группы больных – основные и одна группа – сравнения.

Основные группы:

Группа А - 10 пациентов впервые выявленным туберкулезом легких, которые принимали ОВОДОРИН в качестве терапии «сопровождения» для профилактики побочного действия противотуберкулезных препаратов.

Группа Б- 10 пациентов туберкулезом легких, в том числе с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, у которых на фоне приема противотуберкулезных препаратов развился токсический гепатит принимали ОВОДОРИН, в качестве гепатопротективного препарата.

Группа В - 10 пациентов туберкулезом легких, в том числе с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, у которых на фоне приема противотуберкулезных препаратов развились токсико-аллергические реакции принимали ОВОДОРИН для нивелирования реакций лекарственной непереносимости.

Группа Г (сравнения) - 10 пациентов впервые выявленным туберкулезом легких, у которых проведено изучение переносимости противотуберкулезной химиотерапии (по 10 бальной системе), частоты, характера и длительности нежелательных реакций противотуберкулезной терапии.

Схемы лечения препаратом «Оводорин» - сироп.

Пациенты принимали ОВОДОРИН по 2 мерных ложки, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры, 1 раз в сутки утром натощак за час до еды.

Длительность приема «Оводорин»- сироп составила – 30 дней.

Схемы лечения препаратом «Оводорин»- гель.

Пациенты после курса Оводорин-сироп получали ОВОДОРИН-гель по 50 мг утром натощак за час до еды в течение 30 дней предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры.

Схемы лечения препаратом «Оводорин»-сироп + гель.

Пациенты с гепатотоксическими реакциями получали ОВОДОРИН - сироп по 2 мерных ложки, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры, 1 раз в сутки утром натощак за час до еды.

Длительность приема «Оводорин»- сироп – 30 дней.

ОВОДОРИН-гель пациенты принимали дополнительно по 50 мг вечером натощак за час до еды в течение 30 дней, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры.

Трое пациентов получали ОВОДОРИН-гель per rectum (микроклизмы в объеме 50 мл) на ночь.

Шесть пациентов получали ОВОДОРИН в течение 2-х месяцев: первый месяц в виде сиропа по указанной схеме и второй месяц в виде геля (по 100 мг).

Объем лабораторных и инструментальных исследований определялся согласно существующим диагностическим стандартам. В обязательном порядке исследовали: клинический анализ крови - до начала приема Оводорина и в динамике 1 раз в неделю, биохимический анализ крови – до начала приема Оводорина и в динамике 1 раз в неделю, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы до начала исследования и в последующем 1 раз в 2 недели.

Состояние печени оценивали по показателям активности органоспецифических ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Определение активности ферментов проводили на биохимическом анализаторе “Cormay Livia” с наборами той же фирмы. В качестве нормы использовали значения, указанные в наборах. Исследования проводили до начала, через 1 и 10 дней после окончания курса плазмафереза.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали по формуле Я.Я. Кальфа-Калифа (1941 г): $ЛИИ = \frac{(4Ми+3Ю+2П+C) \times (Пл+1)}{(Л+Мо) \times (Э+1)}$,

где Ми-миелоциты, Ю- юные нейтрофилы, П- палочкоядерные нейтрофилы, С- сегментоядерные нейтрофилы, Пл-плазматические клетки, Л-лимфоциты, Мо-моноциты, Э-эозинофилы. За норму принимали значения ЛИИ равные 0,5-1,2 ед.

Переносимость противотуберкулезной терапии оценивали по 10 балльной шкале, где 10 баллов соответствовали максимально хорошей переносимости препаратов, т.е. когда отсутствовали клинические и лабораторные проявления лекарственной непереносимости. При появлении реакций непереносимости баллы вычитались соответственно по 1 баллу за каждый клинический или лабораторный симптом лекарственной непереносимости. При полной отмене противотуберкулезных препаратов из-за реакций непереносимости выставлялись – 0 баллов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6,0 и редактора электронных таблиц Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В соответствии с поставленными задачами изучена переносимость противотуберкулезной терапии у больных группы А по 10 балльной системе и проведен сравнительный анализ переносимости противотуберкулезной терапии больных группы А и группы Г. Сопоставлены частота, характер и длительность нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных группы А с результатами у больных группы Г.

Как было указано выше, в каждую группу наблюдения включены по 10 больных впервые выявленным туберкулезом легких. Из них в группе А было: 3 мужчин и 7 женщин, возраст больных варьировал от 19 до 54 лет, средний возраст составил $35,47 \pm 2,35$, давность заболевания туберкулезом легких составила $4,63 \pm 1,78$ месяца. В группе Г наблюдалось практически идентичное группе А распределение больных по полу: 4 мужчин и 6 женщин, возраст больных варьировал от 19 до 64 лет, средний возраст больных группы Г составил $38,53 \pm 3,64$, давность заболевания туберкулезом легких - $5,76 \pm 2,17$ месяца. Распределение больных группы А и Г по клиническим формам туберкулеза легких представлено в таблице 1.

Таблица 1.1

Распределение впервые выявленных больных группы «А» и «Г» по клиническим формам туберкулеза легких

Группы больных	Клиническая форма туберкулеза легких			
	инфильтративный	кавернозный	туберкулема	диссеминированный
«А», n=10	8 чел.	1 чел.	1 чел.	-
«Г», n=10	7 чел.	1 чел.	-	2 чел.

Как видно из данных представленных в таблице 1, у больных групп А и Г преимущественно наблюдался инфильтративный туберкулез легких, соответственно в 80% и 70% случаев.

Бактериовыделение было выявлено в 90% наблюдений у больных группы А и в 100% наблюдений у больных группы Г. При этом у больных обеих групп наиболее часто выявлялись лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ): в 80% и 90% наблюдений, соответственно в группе А и Г. Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ представлено в таблице 2.

Таблица 1.2

Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ

Группа больных	Число больных с МБТ +	Характер лекарственной устойчивости МБТ				
		чувствительность сохранена	полирезистентность	монорезистентность	MDR	XDR
Группа «А»	9	1	3	1	5	-
Группа «Г»	10	1	2	1	5	1

Примечание: MDR -множественная лекарственная устойчивость, XDR – обширная лекарственная устойчивость,

Как видно, из данных табл. 2, у больных обеих групп практически одинаково часто имела место множественная и обширная лекарственная устойчивость (в 50% наблюдений в группе А и в 60% наблюдений в группе Г), определяющая исходно неблагоприятный прогноз лечения, так как, резерв противотуберкулезной терапии у данных больных был минимальным и предполагал применение препаратов 2 и 3 ряда. Сохранение

лекарственной чувствительности диагностировано лишь у 1 больного в каждой группе наблюдения.

Таким образом, среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в группах А и Г преобладали больные с *распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких*, т.е. по клиническим формам туберкулеза и наличию ЛУ МБТ анализируемые группы были сопоставимы.

При поступлении в клинику по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у половины больных группы А были выявлены различные изменения: дискинезия желчного пузыря (ЖП), перегиб шейки ЖП- 3 чел., гепатомегалия – 2 чел. У больных группы Г аналогичные изменения были диагностированы у 4 больных (40% наблюдений) соответственно: дискинезия желчного пузыря (ЖП), перегиб шейки ЖП- 3 чел., гепатомегалия – 1 чел.

При поступлении в клинику биохимические показатели функции печени, почек у больных групп А и Г были в пределах вариантов нормы.

В клиническом анализе крови у больных инфильтративным туберкулезом легких имели место: лейкоцитоз (11,5-15,6 X 10⁶ лейкоцитов), умеренный палочкоядерный сдвиг (6-11% палочкоядерных нейтрофилов), лимфопения (5-10% лимфоцитов). У остальных больных клинико-биохимические показатели были в пределах вариантов нормы.

Сопутствующие заболевания у больных групп А и Г представлены в таблице 3.

Таблица 1.3

Сопутствующие заболевания у больных групп А и Г

Сопутствующие заболевания	Число больных	
	Группа «А»	Группа «Г»
Сахарный диабет	2	2
Гипертоническая болезнь	2	
Болезнь Такаясу	1	-
Гастрит	2	1
Хроническая почечная недостаточность	1	1
Атопический дерматит	1	-
Ишемическая болезнь сердца	2	1
ВСЕГО:	11	5

Исходя из данных табл. 3 видно, что по частоте и тяжести сопутствующей патологии менее благоприятной была группа А, в ней сопутствующие заболевания наблюдались в 2,2 раза чаще, чем в группе Г, соответственно 11 и 5 случаев.

Учитывая наличие большого числа сопутствующих заболеваний можно было предположить, что у данных больных наиболее высокий риск развития побочных реакций на лекарственные препараты.

Учитывая клинико-лабораторные данные, и в соответствии с приказом № 109 у больных была начата противотуберкулезная терапия. У больных группы А в качестве терапии «сопровождения» с первого дня приема противотуберкулезных препаратов применялся препарат Оводорин (схема приема указана в разделе материалы и методы исследования), для профилактики побочных реакций ПТП. Больные группы Г принимали гепатопротекторы и витамины для профилактики побочного действия противотуберкулезных препаратов. Кроме того, пациенты получали по показаниям дезинтоксикационную (реамберин 400,0 в/в, ежедневно в течение 5 дней), у всех больных группы Г применяли лечебный плазмаферез.

Ежедневное наблюдение за переносимостью проводимой терапии было абсолютно необходимым требованием, оно проводилось особенно внимательно, что позволило своевременно выявлять побочные реакции и соответственно реагировать на них.

Характер и частота побочных реакций ПТП у больных групп А и Г представлены в таблице 4.

Таблица 1.4

Характер и частота побочных реакций ПТП у больных групп «А» и «Г»

Группы больных	Характер и частота побочных реакций		
	аллергические	токсические	смешанные
«А», n=10	-	1	1
«Г», n=10	2	2	4

Как видно из данных, представленных в таблице 4: у больных группы А побочные реакции на ПТП были в 4 раза реже, чем у больных группы Г, у которых в 80% наблюдений отмечены побочные реакции.

Анализ побочных реакций у наблюдаемых больных выявил существенные различия в их характере. Так, устранимые реакции у больных групп А (1 чел.) и Г (2 чел.) имели токсический характер и проявлялись изменениями со стороны какой-либо одной системы органов (преимущественно изменениями функции печени с повышением уровня трансаминаз или лейкопенией). В противоположность этому, неустраняемые побочные реакции (4 чел. в группе Г) имели смешанный (токсико-аллергический) характер и проявлялись нарушениями со стороны нескольких систем органов (изменениями кожи, ЭКГ, функции печени, диспептические расстройства).

Побочные реакции аллергического происхождения наблюдались только у 2 больных группы Г и имели однотипные клинические проявления независимо от химической природы противотуберкулезного препарата, они проявлялись упорным кожным зудом и сыпью.

Таким образом, из 10 больных группы А, получавших ПТТ в сочетании с Оводорином (терапия «сопровождения») побочные реакции появились лишь у 2-х пациенток, причем эти реакции были устранимыми.

Так, развившаяся лейкопения с повышением температуры тела до 38,5 С у одной из больных (больная Ч.) была реакцией на рифампицин (ПТТ проводилась по 2 «Б» режиму химиотерапии). После отмены противотуберкулезных препаратов на 3 дня и коррекции терапии не только в связи с побочным действием рифампицина, но и в соответствии с данными лекарственной устойчивости штаммов МБТ больной была начата терапия по 4-му режиму химиотерапии. У данной больной (больная Ч.) имело место обострение атопического дерматита, не смотря на это, противотуберкулезная терапия продолжалась и к 21 дню приема Оводорина явления атопического дерматита были нивелированы (**см. приложение**).

Учитывая острые проявления атопического дерматита у больной Ч. в начале интенсивного курса химиотерапии было принято решение продолжить курс лечения с применением Оводорина-гель: 1 мес. по 100 мг/сутки per os и 1 мес. по 50 мг/сутки per rectum. В течение всего периода приема Оводорина (3 месяца) побочных реакций не отмечалось, несмотря на то, что у больной был диагностирован туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, что потребовало проведения противотуберкулезной терапии препаратами резерва по 4-му режиму химиотерапии (офлоксацин, капреомицин в/м, ПАСК, циклосерин, пипразинамид).

У второй пациентки (больная К.) из группы А с побочными реакциями имел место упорный диспептический синдром (боли в эпигастрии, тошнота, рвота) и кожный зуд. Выраженность диспептического синдрома была обусловлена не только приемом противотуберкулезных препаратов, но и наличием тяжелого сопутствующего заболевания - системный аортоартериит (болезнь Такаясу). В связи с чем, на протяжении 2-х лет больная принимала гормоны и цитостатики, в результате этого развились осложнения: язвенный гастрит, колит, синдром Кушинга. Кроме того, на фоне приема противотуберкулезных препаратов необходимо было проводить гормональную терапию (метипрет-24 мг), ангиопротективную терапию, осуществить прием статинов, которые обладают большим числом тяжелых побочных реакций.

Группа А»	2	2	3	3	5	4	-	1
Группа «Г»	2	1	2	1	6	3	-	5

Из данных таблицы 5 видно, что у преимущественного большинства больных группы А (9 чел. из 10) удалось проводить противотуберкулезную терапию в соответствии с данными лекарственной чувствительности МБТ, в отличие от больных группы Г, у которых в половине наблюдений (5 чел. из 10) вынуждены были проводить химиотерапию по индивидуально подобранному режиму, исключая порой активные противотуберкулезные препараты из схемы лечения из-за неустрашимых побочных реакций.

Учитывая данные, приведенные в таблице 5, становится понятным, что опасность из-за развития побочных реакций заключается не только в том, что в результате отмены ПТП удлиняется срок госпитализации больных, формируется вторичная лекарственная устойчивость, но и в том, в большинстве случаев не удастся проводить полноценную адекватную непрерывную противотуберкулезную терапию по соответствующим режимам химиотерапии, что, безусловно, приводит к общему снижению эффективности лечения больных туберкулезом легких. Особенно это актуально в отношении впервые выявленных больных туберкулезом легких, так как неудачи в их лечении приводят к увеличению резервуара хронически больных туберкулезом легких.

В результате приема препарата Оводорин достоверно удалось не только предотвратить развитие побочных реакций противотуберкулезных препаратов, но и значительно сократить срок отмены терапии, из-за побочных эффектов у впервые выявленных больных туберкулезом легких, даже с множественной лекарственной устойчивостью.

В целом у больных группы А показатели функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП) до начала противотуберкулезной терапии и через 1 месяц оставались в пределах вариантов нормы, что свидетельствовало о высокой гепатопротективной активности препарата Оводорин (рис.1-4).

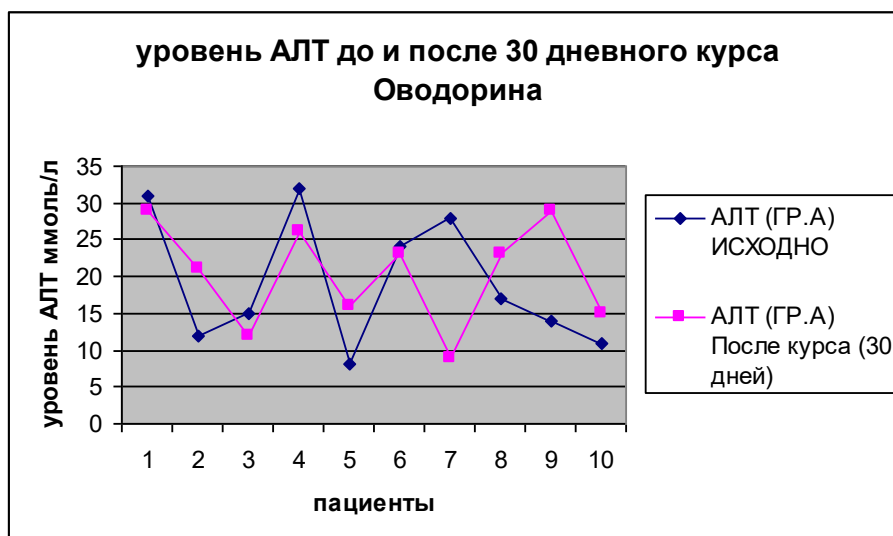


Рис.1.1. Уровень активности АЛТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

В среднем у больных группы А уровень АЛТ до начала курса ПТТ+ Оводорин составил $19,2 \pm 8,8$ Ед/л, после 1 месяца терапии- $20,3 \pm 7,0$ Ед/л (в норме АЛТ муж-до 42 Ед/л, жен-до 32 Ед/л).

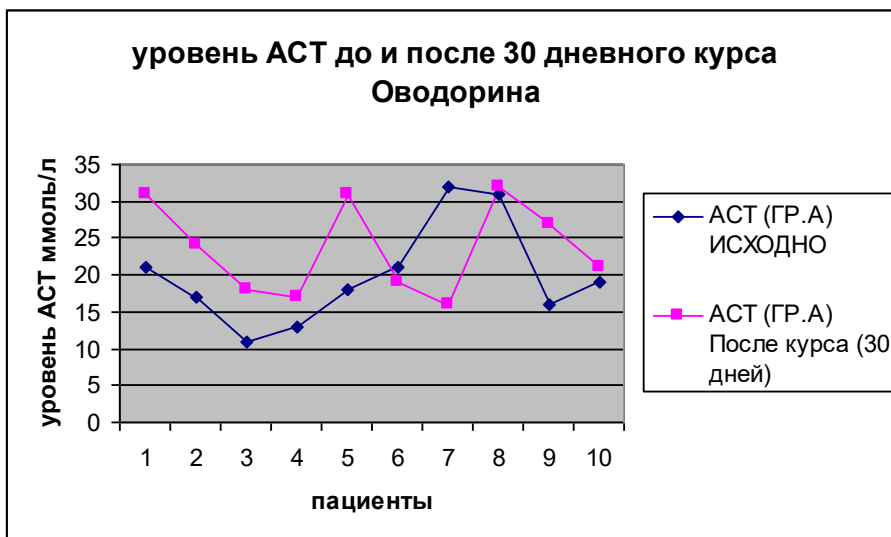


Рис.1.2. Уровень активности АСТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

В среднем у больных группы А уровень АСТ до начала курса ПТТ+ Оводорин составил $19,9 \pm 6,9$ Ед/л, после 1 месяца терапии- $23,6 \pm 6,3$ Ед/л (в норме АСТ -муж-до 37 Ед/л, жен-до 31 Ед/л).

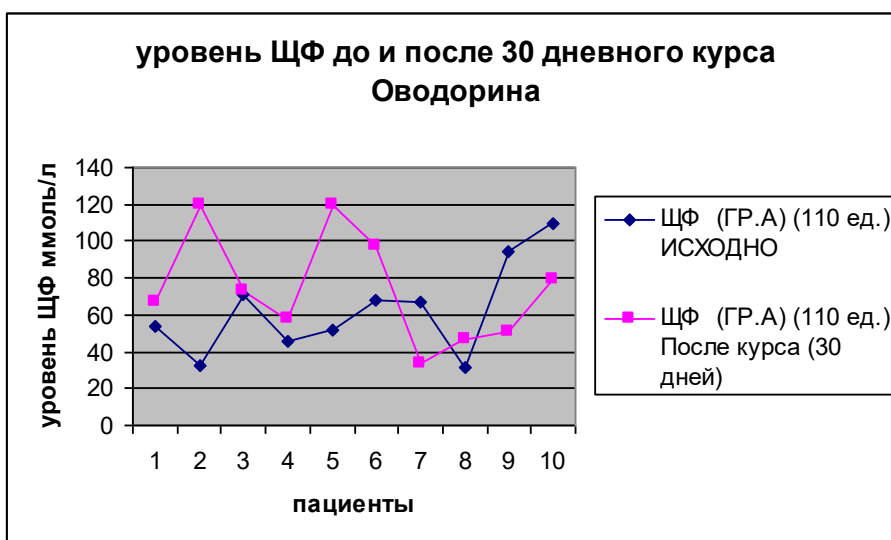


Рис.1.3. Уровень активности АСТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

В среднем у больных группы А уровень ЩФ до начала курса ПТТ+ Оводорин составил $62,5 \pm 25,3$ Ед/л, после 1 месяца терапии - $74,5 \pm 29,3$ Ед/л

(в норме ЩФ муж-117 Ед/л, жен-104 Ед/л).

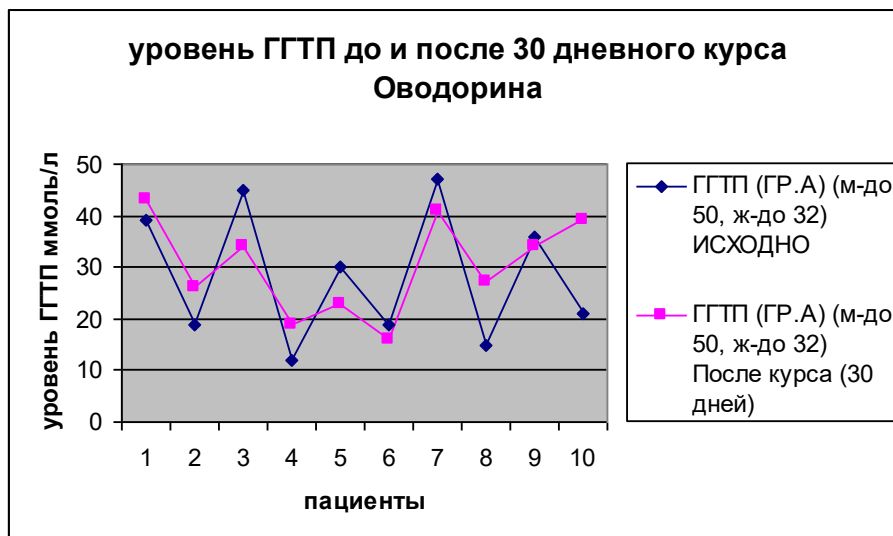


Рис.1.4. Уровень ГГТП до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

В среднем у больных группы А уровень ГГТП до начала курса ПТТ+ Оводорин составил $28,3 \pm 12,8$ Ед/л, после 1 месяца терапии – $30,2 \pm 9,4$ Ед/л (в норме ГГТП - муж-11-50 Ед/л, жен-7-32 Ед/л).

В отличие от больных группы А у больных группы Г наблюдалось значительное нарушение функции печени после проведения химиотерапии в течении 1 месяца. Данные исследования представлены в таблице 6.

Таблица 1. 6

Динамика показателей функции печени больных групп А и Г через 1 месяц противотуберкулезной терапии

Показатели, един.измерения, норма	Сроки исследования (дни)	Группы больных	
		«А»; n=10	«Г»; n=10
АЛТ (муж-до 42 Ед/л жен-до 32 Ед/л)	до лечения	$19,2 \pm 8,8$	$21,8 \pm 8,4$
	через 1 мес.	$20,3 \pm 7,0^{\wedge}$	$139,2 \pm 22,4^*$
АСТ (муж-до 37 Ед/л жен-до 31 Ед/л)	до лечения	$19,9 \pm 6,9$	$22,7 \pm 10,1$
	через 1 мес.	$23,6 \pm 6,3^{\wedge}$	$134,6 \pm 25,2^*$
ЩФ (муж-117 Ед/л жен-104 Ед/л)	до лечения	$62,5 \pm 25,3$	$33,1 \pm 4,27$
	через 1 мес.	$74,5 \pm 29,9$	$62,4 \pm 5,7$
ГГТП (муж-11-50 Ед/л жен-7-32 Ед/л)	до лечения	$28,3 \pm 12,8$	$27,2 \pm 2,5$
	через 1 мес.	$30,2 \pm 9,4$	$56,6 \pm 5,6$

*- различия с нормой достоверны $p < 0,05$; \wedge - различия между группами больных достоверны $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 6, у всех больных до начала курса ПТТ показатели функции печени были в пределах вариантов нормы. После 1 мес. ПТТ у больных группы А, показатели функции печени остались в пределах вариантов нормы, в отличие от показателей у больных группы Г, у которых отмечалось достоверное повышение активности трансаминаз: АЛТ до $139,2 \pm 22,4$ Ед/л против $20,3 \pm 7,0$ Ед/л у больных группы А, и повышение АСТ до $134,6 \pm 25,2$ Ед/л против $23,6 \pm 6,3$ Ед/л у больных группы А. Показатели ЩФ и ГГТП у больных обеих групп остались в пределах нормы после 1 месяца ПТТ.

Следовательно, медикаментозный гепатит у больных группы Г протекал с цитолитическим синдромом, при этом амплитуда активности АЛТ составила от 92-до 633 Ед/л, а АСТ от 54-до 798 Ед/л(рис.5,6).

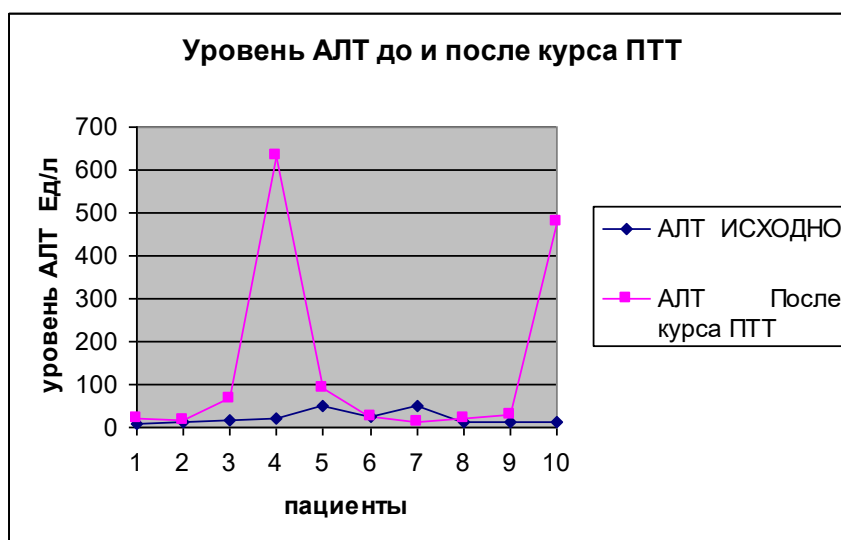


Рис.1.5. Уровень АЛТ у больных туберкулезом легких до и после 1 мес. противотуберкулезной терапии.

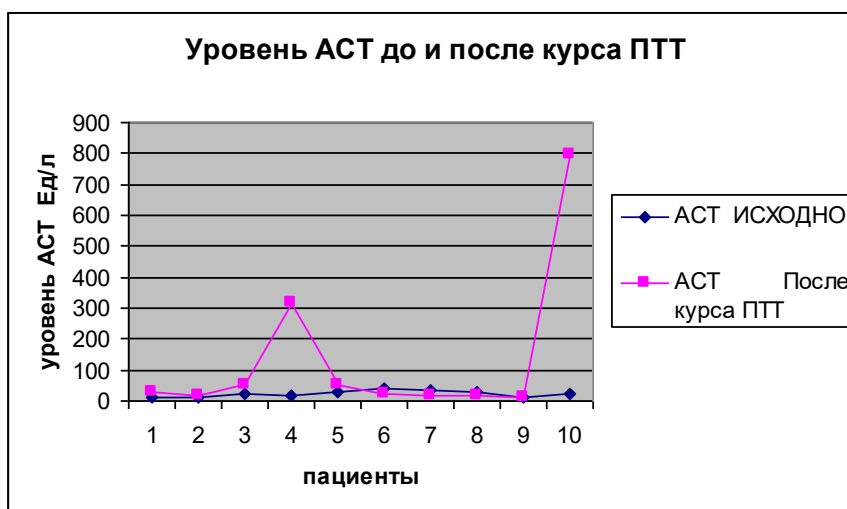


Рис.1.6. Уровень АЛТ у больных туберкулезом легких до и после 1 мес. противотуберкулезной терапии.

Медикаментозная терапия лекарственной непереносимости у больных группы Г была малоэффективной, более того, в отдельных наблюдениях на фоне отмены ПТП отмечался дальнейший рост активности трансаминаз. В связи с чем, у всех 8 больных из группы Г применялся лечебный мембранный плазмаферез (3-5 перфузий), в результате которого были нивелированы симптомы лекарственной непереносимости и возобновлена ПТТ.

Ретроспективный анализ 199 историй болезни (1996-2005 гг.) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, находившихся на лечении в ЦНИИТ РАМН показал, что побочные реакции на противотуберкулезные и другие лекарственные препараты были выявлены у 85 больных (42,7%), из них у 51 чел. имел место аллергический характер реакций и у 34 чел. токсический (медикаментозный гепатит).

Лекарственная непереносимость у больных основной группы явилась одной из причин использования экстракорпоральных методов коррекции гомеостаза.

Побочные реакции у больных развились после применения: изониазида в 62,7% случаев, пиразинамида в 54,9%, циклосерина в 43,1% наблюдений, рифампицина в 41,2%, стрептомицина в 21,6%, протионамида в 17,6% случаев, капреомицина в 13,7% наблюдений, антибиотиков широкого спектра действия в 9,8% случаев и препаратов для трансфузионной терапии (свежезамороженная плазма, альбумин) в 7,8% наблюдений.

Экстракорпоральные методы коррекции гомеостаза использовались нами только в тех случаях, когда побочные реакции являлись причиной полной или частичной отмены противотуберкулезной терапии или препарата, вызвавшего лекарственную непереносимость, а использование традиционных методов коррекции побочного действия лекарственных средств (антигистаминные препараты, витаминотерапия, гормональная терапия) на протяжении 2-4 недель не оказывало ожидаемого действия. Клинические проявления побочных реакций на лекарственные препараты, у наблюдавшихся больных были следующими: эозинофилия (выраженная эозинофилия у 23 (45,1%) больных из 51 с клиническими проявлениями непереносимости противотуберкулезных препаратов), кожный зуд, токсикодермия, конъюнктивит, крапивница, бронхоспазм, головные боли, диспептические расстройства, периферические невриты, васкулит, нарушения зрения и слуха (в комплексе с аллергическими реакциями), нарушения функции печени лейкопения (9,8%).

Особо следует отметить то, что по данным анамнеза у 33 (64,7%) больных из 51-го с аллергическими реакциями клинические проявления непереносимости противотуберкулезных препаратов впервые были отмечены после 2-3 месяцев противотуберкулезной терапии по поводу впервые выявленного туберкулеза легких. Из-за

развития лекарственной непереносимости проведение полноценного непрерывного лечения туберкулеза было невозможным, что привело к прогрессированию специфического процесса у данных больных и хирургическому лечению.

Клинический эффект после курса плазмафереза был достигнут у 25 (86,2%) больных основной группы с проявлениями непереносимости противотуберкулезных препаратов и других лекарственных средств. Исключение составили 4 больных (13,8%), из них с нарушением зрения - 2 человека и слуха 2 человека после лечения этамбутолом и канамицином, у которых коррекции с помощью плазмафереза не достигли.

Регресс кожных проявлений токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты у больных основной группы начинался непосредственно в процессе плазмафереза. Исчезновение иных клинических проявлений побочного действия лекарств наблюдалось в течение ближайших трех суток после плазмафереза.

У 17 больных (58,6%) основной группы противотуберкулезную терапию удалось восстановить после 2-ой операции плазмфереза, а у 12 больных (41,3%) после 5 перфузий.

У 15 больных (51,7%) из 29 основной группы оказалось возможным проведение противотуберкулезной химиотерапии в полном объеме, без рецидива проявлений лекарственной непереносимости. У оставшихся 14 (48,3%) больных эффект экстракорпоральной детоксикации сохранялся на протяжении 1-2 недель, после чего плазмаферез повторяли. В дальнейшем тактика интермитирующего плазмафереза применялась вплоть до хирургического вмешательства, при этом плазмаферез выполняли с периодичностью 1 раз в 7-10 дней.

Как следует из представленных данных, эффективность плазмафереза в коррекции побочных реакций противотуберкулезных препаратов весьма высока, однако это инвазивный метод, у которого есть определенные противопоказания и осложнения. Поэтому в отдельных случаях целесообразно рассмотреть применение Оводарина как альтернативу плазмаферезу при лекарственной непереносимости или сочетание этих методов для сокращения сроков лечения лекарственной непереносимости.

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10 балльной системе показала, что у больных группы А (ПТТ+Оводорин) была переносимость химиотерапии была в 1,6 раза лучше - 9,3 балла против 5,7 баллов у больных группы Г.

Выводы:

1. Применение препарата Оводорин в качестве терапии «сопровождения» позволило улучшить переносимость противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным

туберкулезом легких. При оценке по 10 балльной системе переносимость у больных данной группы составила – 9,3 балла (амплитуда 6-10 баллов).

2. При использовании препарата Оводорин в качестве терапии «сопровождения» побочные реакции наблюдались у 2-х из 10 больных. Реакции непереносимости носили токсический (1 чел.) и смешанный характер (1 чел.), были обратимыми и непродолжительными.
3. Анализ переносимости противотуберкулезной терапии по 10 балльной системе у больных впервые выявленным туберкулезом легких показал, что при применении Оводорина достоверно улучшается переносимость терапии в 1,6 раза (9,3 балла в группе А против 5,9 баллов в группе Г).
4. В группе больных без применения терапии «сопровождения» Оводорином частота побочных реакций была в 4 раз выше, чем в группе больных, у которых применяли Оводорин: 20% и 80% наблюдений, соответственно в группе А и группе Г. При этом, значительно сокращается срок отмены терапии (в 3,7 раза), из-за побочных эффектов у впервые выявленных больных туберкулезом легких, даже с множественной лекарственной устойчивостью: 4 дня против $14,7 \pm 7,5$, соответственно у больных групп А и Г.

Раздел 2.

В соответствии с поставленными задачами проведено изучение гепатопротективного действия ОВОДОРИНА у больных туберкулезом легких с токсическим (медикаментозным) гепатитом. Для этого 10 больных с нарушением функции печени получали препарат Оводорин сироп + гель по ранее описанной схеме. Среди наблюдаемых больных было: 9 женщин и 1 мужчина, возраст больных варьировал от 21 до 62 лет, средний возраст составил $41,2 \pm 11,4$, давность заболевания туберкулезом легких составила $3,8 \pm 2,9$ месяца. Распределение больных по клиническим формам туберкулеза легких представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных группы «Б» по клиническим формам туберкулеза легких

Группа больных	Клиническая форма туберкулеза легких			
	инфильтративный	фиброзно-кавернозный	туберкулема	диссеминированный

«Б», n=10	7 чел.	1 чел.	1 чел.	1
-----------	--------	--------	--------	---

Как видно из данных представленных в таблице 2.1, у больных групп **Б** преимущественно наблюдался инфильтративный туберкулез легких - 70% случаев.

Среди больных группы **Б** впервые выявленный туберкулез легких был диагностирован у 6 чел. у остальных больных (4 чел.) имел место хронический туберкулез легких.

Бактериовыделение было выявлено в 100% наблюдений. Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ представлено в таблице 2.2

Таблица 2.2

Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ

Группа больных	Число больных с МБТ +	Характер лекарственной устойчивости МБТ				
		чувствительность сохранена	полирезистентность	монорезистентность	MDR	XDR
Группа «Б»	10	2	2	-	5	1

Примечание: MDR -множественная лекарственная устойчивость, XDR – обширная лекарственная устойчивость,

Как видно, из данных табл. 2.2, преимущественно выявлялись лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) – в 8 случаях и только в 2 наблюдениях лекарственная чувствительность штаммов МБТ была сохранена. По характеру лекарственной устойчивости в половине наблюдений имела место множественная лекарственная устойчивость.

Таким образом, среди больных группы **Б** преимущественно наблюдались больные впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью.

При поступлении в клинику по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у преимущественного большинства больных (80%) группы **Б** были выявлены изменения: дискинезия желчного пузыря (ЖП), перегиб шейки ЖП- 7 чел., гепатомегалия – 1 чел.

Учитывая наличие большого числа изменений со стороны органов гепатобилиарной системы можно было предположить, что у больных данной групп высокий риск развития побочных гепатотоксических реакций на лекарственные препараты.

При поступлении в ЦНИИТ РАМН показатели функции печени у наблюдаемых больных были в пределах вариантов нормы. В сроки от 5 до 56 (в среднем $25,7 \pm 5,3$ дня) дней от

момента начала противотуберкулезной терапии у больных развились явления медикаментозного гепатита.

На момент диагностики изменений показателей функции печени в клиническом анализе крови только в 4 наблюдениях отмечался незначительный лейкоцитоз, остальные показатели были в пределах вариантов нормы.

Сопутствующие заболевания у больных группы **Б** представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Сопутствующие заболевания у больных группы Б

Сопутствующие заболевания	Группа больных
	Группа «Б»
Сахарный диабет	2
Гипертоническая болезнь	2
Гастрит	2
Хроническая почечная недостаточность	2
Ишемическая болезнь сердца	2
ВСЕГО:	10

Исходя из данных табл. 2.3 видно, что больные группы Б имели тяжелые сопутствующие заболевания, требующие медикаментозной коррекции, что создавало дополнительную нагрузку на печень.

До момента развития токсического гепатита все больные получали противотуберкулезную терапию, режимы химиотерапии представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Распределение больных группы Б по режимам ПТТ до развития токсического гепатита

Группа больных	Режимы противотуберкулезной терапии			
	1-ый	2-ой «Б»	4-ый	индивидуальный
Группа «Б»	2	2	6	-

Как видно, из представленных в табл. 2.4 данных, у преимущественного большинства больных (6 чел.) туберкулезом легких с развившимся осложнением в виде токсического гепатита применялся 4 режим химиотерапии. Указанный режим предполагает применение резервных препаратов: офлоксацин, капреомицин, ПАСК, циклосерин, протионамид, пиразинамид, клацид, амоксиклав.

Группа больных с гепатотоксическими медикаментозными реакциями вызывает огромный интерес, так как печень является, как известно, главным органом метаболизма в организме человека – более чем с 70 функциями, которые обеспечиваются процессами,

происходящими в гепатоцитах. Кроме того, барьерное расположение печени между кишечником и кровотоком делает ее особенно чувствительной к повреждениям.

Клиника токсических гепатитов у наблюдаемых больных была разнообразной, так активные диспептические жалобы отмечались у 4-х больных в ближайшие 2-3 недели от начала полихимиотерапии. У 6-ти больных изменения функции печени отмечались после очередного биохимического исследования крови и не сопровождалась субъективными симптомами токсического гепатита.

У больных с активными диспептическими жалобами (4 чел.- 40% наблюдений) отмечался высокий уровень активности трансаминаз: АЛТ – до 724 Ед/л, АСТ – до 201 Ед/л, т.е. имел место цитолитический синдром и выраженный холестатический синдром с повышением ЩФ до 312 Ед/л и ГГТП – до 485 Ед/л. У данных больных изменения со стороны печени были расценены как острый токсический гепатит и противотуберкулезная терапия была полностью отменена, а схема терапии в последующем изменена.

У 6-ти больных (60% наблюдений) с отсутствием диспептических жалоб по данным биохимического анализа крови отсутствовал холестатический синдром, а повышение активности трансаминаз было умеренным: АЛТ от 48-до 113 Ед/л и АСТ от 51-до 103 Ед/л. Указанные изменения функции печени были расценены как подострый хронический гепатит и противотуберкулезная терапия не отменялась, однако заведомо гепатотоксичные препараты- рифампицин, изониазид, пиразинамид были отменены.

После лабораторного подтверждения гепатотоксической медикаментозной реакции больным был назначен курс Оводорина по указанной выше схеме.

Результаты лечения токсического гепатита у больных группы **Б** представлены в таблице

Таблица 2.5

Динамика показателей функции печени больных группы **Б до и после лечения токсического гепатита с применением Оводорина**

Показатели, един.измерения, норма	Сроки исследования (дни)	Группа больных
		«Б»; n=10
АЛТ (муж-до 42 Ед/л, жен-до 32 Ед/л)	до лечения	236,9 \pm 27,8 [^]
	через 1 мес.	34,6 \pm 5,6
АСТ (муж-до 37 Ед/л жен-до 31 Ед/л)	до лечения	150,4 \pm 19,3 [^]
	через 1 мес.	27,5 \pm 5,5
ЩФ (муж-117 Ед/л жен-104 Ед/л)	до лечения	134,4 \pm 11,2 [^]
	через 1 мес.	68,9 \pm 4,3
ГГТП (муж-11-50 Ед/л жен-7-32 Ед/л)	до лечения	95,4 \pm 14,2 [^]
	через 1 мес.	24,0 \pm 6,4

*- различия с нормой достоверны $p < 0,05$.

Как видно из данных табл. 5, гепатотоксическая медикаментозная реакция в целом у больных группы **Б** сопровождалась наиболее значительным ростом активности трансаминаз (цитолитический синдром) – АЛТ- $236,9 \pm 27,8$ Ед/л и АСТ - $150,4 \pm 19,3$ Ед/л. Холестатический синдром у наблюдаемых больных был менее выражен: уровень ЩФ в среднем не превышал $134,4 \pm 11,2$ Ед/л и показатель ГГТП составил $95,4 \pm 14,2$ Ед/л. После проведения курса Оводорина (1 мес.) достоверно нормализовались все показатели функции печени (рис.2.1-2.4).

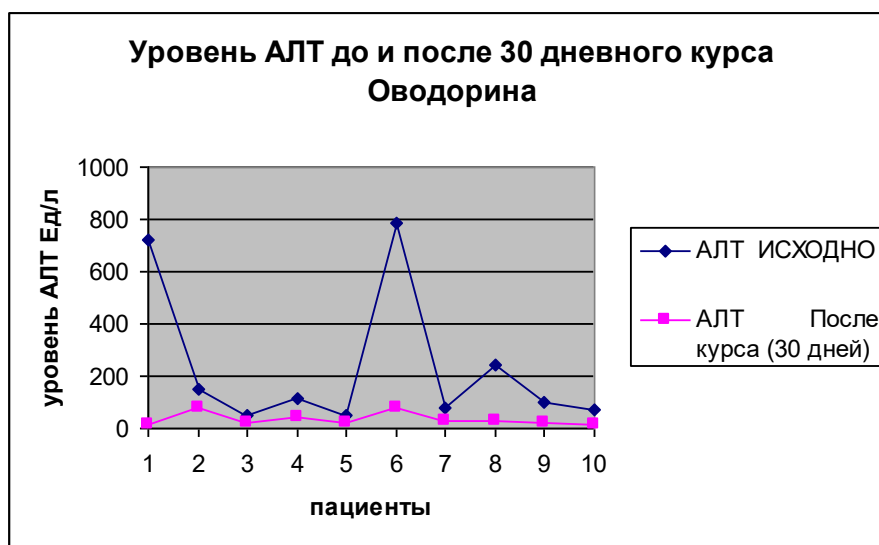


Рис. 2.1. Уровень активности АЛТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

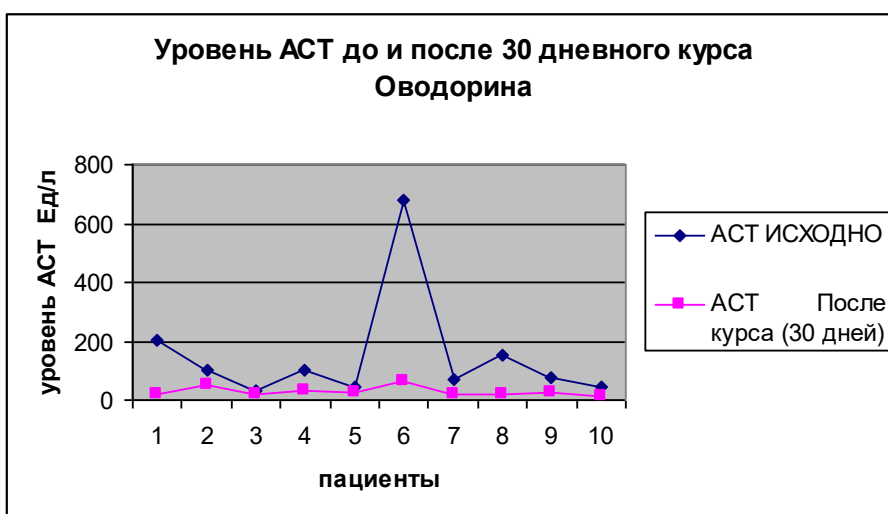


Рис.2.2 Уровень активности АСТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

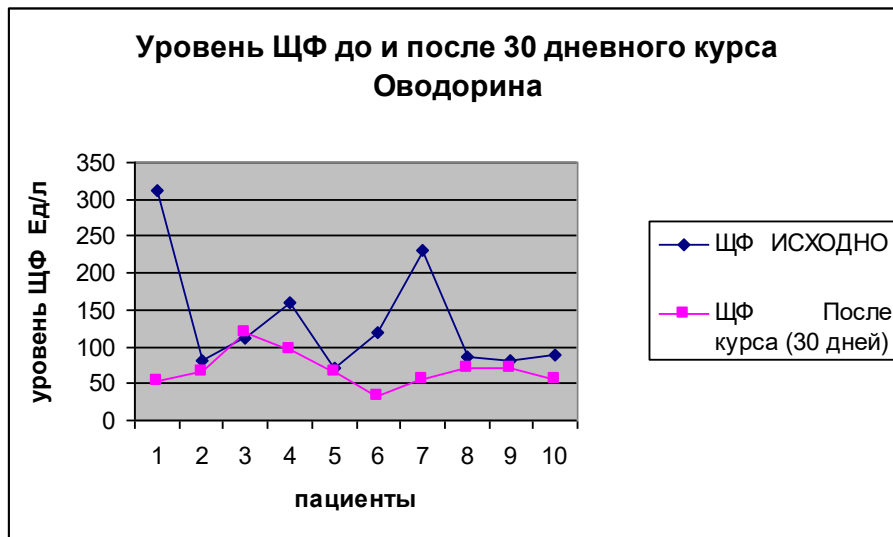


Рис.2.3 Уровень активности АСТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

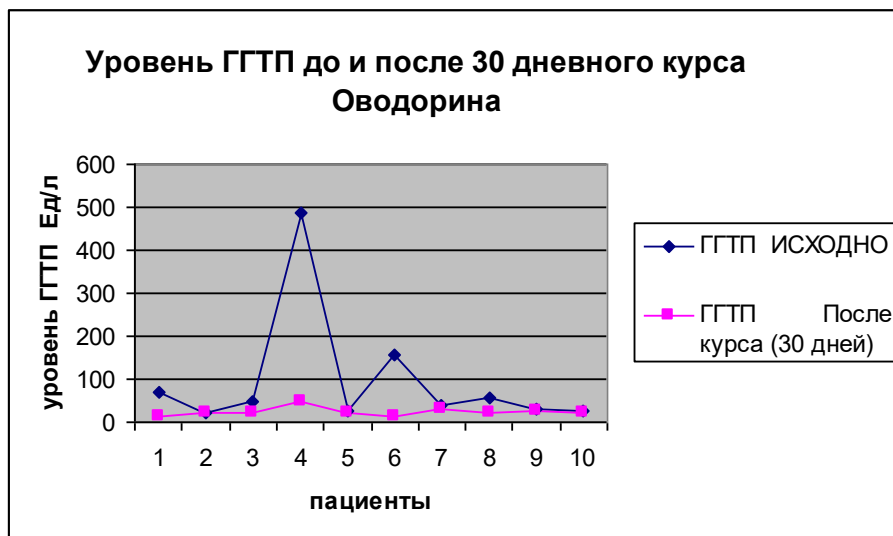


Рис.2.4 Уровень ГГТ до и после 30 дневного курса Оводорина-сироп у больных туберкулезом легких.

Необходимо отметить, что у больных с острым токсическим гепатитом помимо Оводорина применялась инфузионная гепатотропная терапия (гептрал, эссенциале) и дезинтоксикационная терапия (плазмаферез, реамберин), что, безусловно, способствовало нормализации функции печени в короткий срок (7-10 дней).

У больных с подострым хроническим гепатитом показатели функции печени нормализовались в интервале 21-30 дней от начала терапии Оводорином. При этом у больных, весь период приема Оводорина сохранялась противотуберкулезная терапия, и не было отмечено роста активности трансаминаз, субъективно больные чувствовали себя удовлетворительно.

Таким образом, при остром токсическом гепатите у больных туберкулезом легких Оводорин целесообразно применять в сочетании с другими средствами, обеспечивающими высокоэффективную дезинтоксикацию.

Полная нормализация показателей функции печени у больных группы **Б** происходила в сроки от 7 до 30 дней (в среднем $18,4 \pm 11,2$ дней).

Несмотря на то, что восстановление функции печени на фоне проведения терапии Оводорином у больных группы **Б** было продолжительным изучение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) выявило определенные изменения по данным клинического анализа крови в более ранние сроки 7-15 дней (в среднем через $11,3 \pm 2,3$ дней).

При анализе ЛИИ индивидуально у каждого больного из группы **Б** обнаружена закономерность: у 6-ти больных с хроническим течением токсического гепатита ЛИИ оказался значительно ниже нормы, варьируя от 0,03 у.е. до 0,42 у.е., что свидетельствовало о крайней степени иммуносупрессии и хронической интоксикации, а у 4-х больных ЛИИ оказался выше нормы, варьируя от 1,8 у.е. до 3,5 у.е., что свидетельствовало о значительном уровне острой интоксикации. Результаты представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6

ЛИИ у больных туберкулезом легких с токсическими гепатитами до и после курса Оводорина (7-15 дней)

Группы больных		Лейкоцитарный индекс интоксикации	
		До лечения	После лечения
«Б»; n=10	n1=6	0,19±0,04*	0,85±0,21
	n2=4	2,9±0,05*	0,73±0,33

ЛИИ в норме – 0,5 -1,2 у.е.

n1 - группа больных исходно с ЛИИ < 0,5 у.е.

n2 - группа больных исходно с ЛИИ > 1,2 у.е.

*- уровень значимости $p < 0,05$ при сравнении с нормой.

Как видно из таблицы, до начала лечения в группе больных с подострым хроническим гепатитом ЛИИ был ниже нормы: $0,19 \pm 0,04$ у.е., а у больных с острым токсическим гепатитом – ЛИИ был выше нормы: $2,9 \pm 0,05$.

Через 7-15 дней у всех больных, не зависимо от исходного показателя ЛИИ отмечалась его полная нормализация ($0,8 \pm 0,21$ и $0,7 \pm 0,33$ у.е.).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что включение в терапию токсического гепатита у больных туберкулезом легких препарата Оводорин способствует уменьшению острого и хронического эндотоксикоза.

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10 балльной системе показала, что у больных группы **Б** на момент развития гепатотоксических реакций переносимость химиотерапии была 4,3 балла, а после лечения токсического гепатита – 9,1 балла, т.е. переносимость химиотерапии улучшилась в 2 раза.

Переносимость Оводорина пациентами была удовлетворительной, реакций непереносимости не отмечалось.

Выводы:

1. В 60% наблюдений гепатотоксические медикаментозные реакции развились у больных впервые выявленным туберкулезом легких на раннем этапе интенсивной химиотерапии – через $25,7 \pm 5,3$ дней.
2. Наличие сопутствующей патологии органов гепатобилиарной системы у больных туберкулезом легких предопределяет высокий риск развития гепатотоксических медикаментозных реакций, так из 10 больных туберкулезом легких с токсическим гепатитом у 8 чел. (80% наблюдений) при поступлении в стационар по данным ультразвукового исследования были диагностированы различные изменения печени и желчного пузыря.
3. Анализ режимов химиотерапии показал, что гепатотоксические медикаментозные реакции развились в 60% наблюдений при применении 4-го режима химиотерапии.
4. Гепатотоксические медикаментозные реакции у наблюдаемых больных туберкулезом легких способствовали развитию острого токсического гепатита в 40% наблюдений и хронического подострого гепатита в 60% наблюдений.
5. Применение препарата Оводорин привело к нормализации функции печени через 21-30 дней, при этом у 60% больных противотуберкулезная терапия не отменялась.
6. При остром токсическом гепатите у больных туберкулезом легких Оводорин целесообразно применять в сочетании с другими средствами обеспечивающими высокоэффективную дезинтоксикацию, что приводит к сокращению сроков восстановления функции печени.
7. Включение в терапию токсического гепатита у больных туберкулезом легких препарата Оводорин способствовало уменьшению острого и хронического эндотоксикоза.

8. В результате применения Оводорина для лечения токсического гепатита у больных туберкулезом легких переносимость химиотерапии улучшилась в 2 раза: 4,3 балла до лечения против 9,1 баллов после лечения токсического гепатита.

Раздел 3.

Для изучения влияния ОВОДОРИНА на компенсацию токсико-аллергических реакций при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких проведено динамическое исследование у 10 больных (группу **В**) туберкулезом легких с развившимися побочными реакциями.

Среди больных группы **В** были только лица женского пола, их возраст варьировал от 22 до 63 лет, средний возраст составил $35,6 \pm 12,7$.

Туберкулез легких был впервые выявлен у преобладающего большинства больных – 9 чел. (90% наблюдений) и лишь у одной больной имел место туберкулез с хроническим течением (давность заболевания туберкулезом более 10 лет). У впервые выявленных больных давность заболевания туберкулезом легких составила $2,1 \pm 1,5$ месяца.

Распределение больных по клиническим формам туберкулеза легких представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение больных группы «В» по клиническим формам туберкулеза легких

Группа больных	Клиническая форма туберкулеза легких			
	инфильтративный	фиброзно-кавернозный	туберкулема	диссеминированный
«В», n=10	5 чел.	1 чел.	2 чел.	2

Как видно из данных представленных в таблице 3.1, у половины больных группы **В** наблюдался инфильтративный туберкулез легких.

Бактериовыделение было выявлено в 100% наблюдений. Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ представлено в таблице 3.2

Таблица 3.2

Распределение больных по частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости МБТ

Группа больных	Число больных с МБТ +	Характер лекарственной устойчивости МБТ				
		чувствительность	полирезистентность	монорезистентность	MDR	XDR

		сохранена				
Группа «Б»	10	1	2	1	3	3

Примечание: MDR -множественная лекарственная устойчивость,
XDR – обширная лекарственная устойчивость,

Как видно, из данных табл. 3.2, преимущественно выявлялись лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) – в 9 случаях и только в 1 наблюдении лекарственная чувствительность штаммов МБТ была сохранена.

По характеру лекарственной устойчивости в большинстве наблюдений (у 6 чел.) имела место множественная и обширная лекарственная устойчивость.

Таким образом, среди больных группы **В** преимущественно наблюдались больные впервые выявленным лекарственно - устойчивым туберкулезом легких.

При поступлении в ЦНИИТ РАМН показатели функции печени, почек у наблюдаемых больных были в пределах вариантов нормы. В клиническом анализе крови имел место умеренный лейкоцитоз (10-13Х10⁶), лимфопения (3-8% лимфоцитов), повышение СОЭ (35-72 мм/час), умеренный палочкоядерный сдвиг (3-8%).

До начала курса Оводорина все больные получали противотуберкулезную терапию, режимы химиотерапии представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Распределение больных группы В по режимам ПТТ до развития токсического гепатита

Группа больных	Режимы противотуберкулезной терапии			
	1-ый	2-ой «Б»	4-ый	индивидуальный
Группа «В»	1	1	2	6

Как видно, из представленных в табл. 3.3 данных, у преимущественного большинства больных (6 чел.) группы **В** применялась индивидуально подобранная схема химиотерапии.

Применение индивидуального режима химиотерапии у больных было обусловлено реакциями непереносимости, из-за которых, вынуждено менялась схема и осуществлялся подбор препаратов.

Первые реакции непереносимости появились у наблюдаемых больных через 1-1,5 месяца от начала химиотерапии. Проводимые курсы дезинтоксикационной и десенсебилизирующей терапии были малоэффективны, в связи с чем, у 7 больных применялся лечебный плазмаферез.

Оводорин включен был в схему лечения у 3-х больных с впервые появившимися реакциями непереносимости через 1,5-2 месяца химиотерапии и у 7-ми больных, ранее

неэффективно леченных по поводу побочных реакций (длительность химиотерапии от 2- до 6 мес.).

Характер и частота побочных реакций ПТП у больных группы **В** представлены в таблице 3. 4.

Таблица 3.4

Характер и частота побочных реакций ПТП у больных группы «В»

Группы больных	Характер и частота побочных реакций		
	аллергические	токсические	смешанные
«В», n=10	6	-	4

Как видно из данных, представленных в таблице: у больных группы **В** преобладали побочные реакции аллергического характера – 6 чел., реакции смешанного характера отмечены у 4 чел., изолированно токсические реакции отсутствовали.

Побочные реакции аллергического характера проявлялись токсикодермией с упорным зудом, особенно в ночное время, отеком кожи, выраженными расчесами кожи (см. приложение), эозинофилией (5-51% эозинофилов в крови) и моноцитозом (11-16,5% моноцитов в крови).

При побочных реакциях смешанного характера поражалось несколько органов, что выражалось в сочетании токсикодермии с диспептическим синдромом (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области) и суставным синдромом (арталгия крупных и мелких суставах, тендовагинит).

В связи с развитием указанных побочных реакций был начат курс Оводорина по указанной выше схеме.

Полихимиотерапия туберкулеза легких продолжалась у 8 больных (80% наблюдений), а полная отмена терапии на 3 недели была только у 2-х больных (20% наблюдений): у 1-ой больной с упорной токсикодермией (кожная сыпь, упорный зуд, расчесы с кровоподтеками) (см. приложение – больная Н.) и у 1-ой больной с токсикодермией и высокой эозинофилией (51% эозинофилов в крови).

На фоне приема Оводорина происходил регресс токсико-аллергических реакций:

1. в течение первых трех дней приема Оводорина больные отмечали значительное уменьшение кожного зуда,
2. регресс кожных изменений происходил в течение 7-15 дней приема Оводорина, в этот период времени отмечалось отсутствие отека кожи, значительное уменьшение гиперемии кожи,

3. полное прекращение кожных высыпаний происходило к 21 дню приема Оводорина у всех больных с токсикодермией,
4. активность диспептических проявлений лекарственной непереносимости снижалась к 7 дню приема Оводорина, что выражалось в отсутствии рвоты и болевого синдрома, тошнота сохранялась только в утреннее время после непосредственного приема ПТП.
5. К 21 дню приема Оводорина диспептические жалобы у больных отсутствовали, в том числе и диарея, связанная с приемом ПАСК.
6. Эозинофилия в крови у больных достоверно снижалась в интервале от 3-х – до 21 дня (рис. 3.1.),
7. Моноцитоз в крови у больных достоверно снижался в интервале от 3-х – до 21 дня (рис. 3.2.),
8. Активность проявлений суставного синдрома сохранялась на протяжении первых 7-9 дней, достоверно значимые изменения: отсутствие арталгии и проявлений тендовагинита отмечались только к 21-30 дню приема Оводорина.

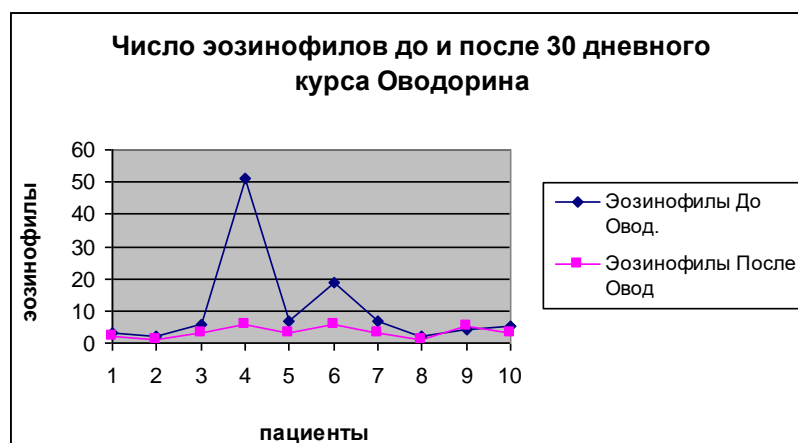


Рис. 3.1. Динамика эозинофилии на фоне приема Оводорина.

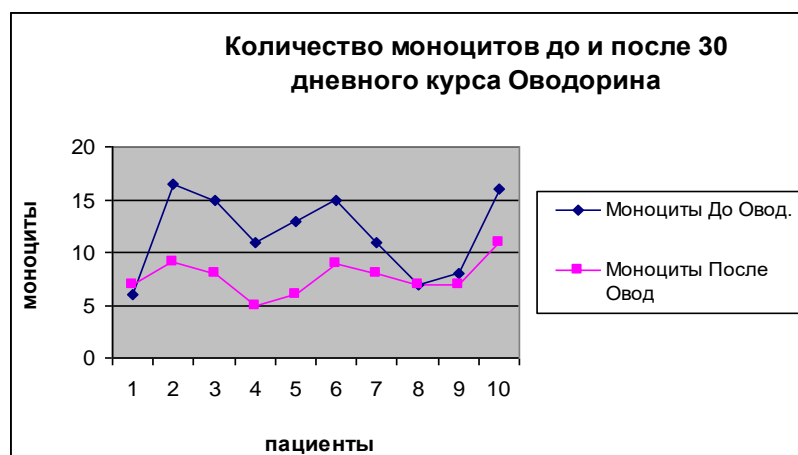


Рис. 3.2. Динамика моноцитоза на фоне приема Оводорина.

Наиболее выраженные изменения гемограммы на фоне реакций непереносимости были у 6 больных с аллергическим характером побочных реакций, у данных больных отмечалось не только увеличение числа эозинофилов, но и моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лейкоцитов с одновременным снижением числа лимфоцитов, что можно было расценить как проявления иммуносупрессии. Динамические изменения показателей гемограмму представлены в таблице 3.5.

Таблица 3. 5

Динамика показателей гемограммы у больных туберкулезом легких с побочными реакциями аллергического характера на фоне лечения Оводорином через 21 день

Показатели	До лечения; n=6	После лечения; n=6
палочкоядерные нейтрофилы, %	6,2±0,03	3,4±0,01*
эозинофилы, %	13,2±0,02	8,0± 0,06*
моноциты, %	11,4±0,04	3,0±0,02*
лимфоциты, %	8,2±0,03	23,0±0,08*
лейкоциты, тыс.	12,9±0,01	3,9±0,01*
ЛИИ у.е.	0,16±0,26	0,31±0,04*

*-различия с исходными данными достоверны, $p < 0,05$

Как видно из таблицы, после проведенного курса Оводорина (21 день) у 6 больных с аллергическим характером побочных реакций отмечались благоприятные изменения в показателях гемограммы, которые выражались в снижение в 2 раза процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, в 1,7 раз эозинофилов, в 3 раза моноцитов, в 3,3 раза числа лейкоцитов при увеличении втрое процентного содержания лимфоцитов и в двое показателя ЛИИ.

Указанные положительные динамические изменения гемограммы свидетельствуют о дезинтоксикационном действии Оводорина.

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10 балльной системе показала, что у больных группы **В** на момент развития побочных реакций переносимость химиотерапии оценивалась в 5,0 баллов, а после курса Оводорина (30 дней) в – 9,1 балла, т.е. переносимость химиотерапии улучшилась в 1,8 раза.

Переносимость Оводорина пациентами была удовлетворительной, реакций непереносимости не отмечалось

Выводы

1. Побочные реакции токсико-аллергического характера наблюдались преимущественно у впервые выявленных больных туберкулезом легких – 90% наблюдений.

2. Среди развившихся побочных реакций у наблюдаемых больных преобладали реакции аллергического характера (60% наблюдений), которые сопровождались острой токсикодермией и выраженными изменениями показателей гемограммы.
3. На фоне приема Оводорина происходил быстрый регресс кожного зуда (первые 3 дня). Полное нивелирование кожных проявлений аллергических реакций происходило к 21-30 дню приема Оводорина при сохранении адекватной химиотерапии.
4. Полное купирование диспептического и суставного синдромов происходило к 21-30 дню приема Оводорина.
5. Динамическое исследование показателей гемограммы показало полную ее нормализацию, что выражалось в снижении в 2 раза процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, в 1,7 раз эозинофилов, в 3 раза моноцитов, в 3,3 раза числа лейкоцитов при увеличении в трое процентного содержания лимфоцитов и в двое показателя ЛИИ.
6. На фоне лечения побочных реакций Оводорином переносимость химиотерапии составила 9,1 баллов, против 5,0 баллов исходно.