

У больных с наличием кожных изменений в стадии прогрессирования уровень ЦЭК составил $12,0 \pm 8$, у больных со стабилизацией кожных изменений — $8,75 \pm 6,04$, у больных с регрессом кожных изменений — $6,33 \pm 5,01$. Статистически значимая разница выявлена между уровнем ЦЭК у больных в стадии прогрессирования и в стадии регресса кожных изменений ($z=1,96$; $p=0,04$), между ЦЭК при прогрессировании и стабилизации процесса ($z=2,96$; $p=0,012$), в то же время не отмечено существенных различий между уровнем ЦЭК в стадии стабилизации и стадии регресса ($z=1,26$; $p=0,2$).

Были выделены больные с наличием прогрессирования кожных изменений при минимальной активности артрита (ремиссия по DAS). У больных данной группы уровень ЦЭК также значительно превышал нормальные показатели ($10,05 \pm 5,05$). Для оценки зависимости степени повреждения эндотелия от степени повреждения кожи определяли индекс PASI, в соответствии с которым больные были распределены на две группы: в первой группе больных PASI < 10 (легкая степень кожных изменений, 23 больных), во второй группе пациентов PASI > 10 (среднетяжелое и тяжелое поражение кожи, 14 больных). Не установлено взаимосвязи PASI с уровнем ЦЭК. У больных с индексом < 10 ЦЭК составил $10,2 \pm 10,1$, а у больных с PASI > 10 уровень ЦЭК составил $11,11 \pm 8,65$.

В настоящем исследовании установлено, что у больных ПсА имеется повреждение эндотелия. Степень повреждения эндотелия взаимосвязана с активностью системного воспаления при артрите и является максимально выраженной при III степени активности заболевания. При этом не отмечено взаимосвязи между выраженностью повреждения эндотелия, клинической и клинико-анатомической формами суставного синдрома. В то же время установлена взаимосвязь между уровнем ЦЭК и стадией кожных изменений: максимальный уровень ЦЭК выявлен у больных с прогрессированием псориаза. Форма и площадь поражения кожи на степень повреждения эндотелия влияния не оказывала.

Таким образом, выявленные изменения уровня ЦЭК могут служить маркерами прогрессирования воспалительного процесса при ПсА вне зависимости от его локализации (кожа или энтезы). Форма, распространенность и локализация воспалительного процесса на уровень ЦЭК влияния не оказывают. Существует мнение, что строение кожи и энтезов имеют много общего и что местом развития воспалительного процесса в них при серонегативных спондилоартропатиях является граница между аваскуляризованной тканью (эпидермис / фиброволоконные структуры сухожилия)

и васкуляризованной тканью (дерма/ кость) [4,5]. Главным пусковым фактором развития серонегативных спондилоартропатий ряд авторов считает нарушение микроциркуляции вследствие микротравматизации энтезов [6]. Псориатическое поражение кожи также чаще затрагивает места максимальной нагрузки (локтевые сгибы) и провоцируется микротравматизацией (симптом Кебнера). Повышение уровня ЦЭК может являться проявлением однотипного субклинически протекающего воспаления в сосудах дермы и костной ткани и отражать общность патогенеза развития данных заболеваний. В настоящий момент нет доказательств иммунологической общности псориаза и ПсА, однако накапливается все больше работ, не исключая возможность того, что ПсА и псориаз — единый процесс, который может дебютировать и протекать в различных тканях.

Выводы:

1. При ПсА имеет место повреждение эндотелия сосудов.
2. Уровень ЦЭК отражает активность ПсА и прогрессирование кожных изменений при псориазе.
3. Повреждение эндотелия при ПсА и псориазе может иметь общности патогенеза и отражать общность и единство данных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин, В.В. Псориатическое артрит: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Бадюкин. — М., 2003.
2. Бадюкин, В.В. Псориатическое артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности / В.В. Бадюкин // Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 82—89.
3. Gisoni, P. Lower limb enthesopathy in patients with psoriatic arthritis without clinical signs of arthropathy: a hospital — based case-control study / P. Gisoni, I. Tinnazzi, G. El-Dalati [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2008. — Vol. 67, № 1. — P. 26—29.
4. McGonagle, D. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know / D. McGonagle, A. Lyn Tan, M. Benjamin // Annals of the rheumatic diseases. — 2008. — Vol. 67, № 1. — P. 1—3.
5. Benjamin, N. The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy / N. Benjamin, D. McGonagle // Annals of the rheumatic diseases. — 2001. — Vol. 199. — P. 503—526.
6. Benjamin, M. Microdamage and altered vascularity at the enthesis — bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA — B27 — associated spondyloarthropathies / M. Benjamin, H. Toumi, D. Suzuki [et al.] // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 56. — P. 244—233.

© А.В. Мордык, 2010

УДК 615.281.065+616.24-002.5-08-092

ЧАСТОТА И ПАТОГЕНЕЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АННА ВЛАДИМИРОВНА МОРДЫК, докт. мед. наук, доц. кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрав» [(3812) 65-30-15; e-mail: amordik@mail.ru]

Реферат. Изучались частота развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты у 485 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, патогенез побочных реакций на противотуберкулезные препараты у 102 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, у 62 из которых проведение химиотерапии осложнилось развитием явлений непереносимости. Установлено, что побочные реакции на противотуберкулезные препараты развились у 62,8% пациентов, включенных в исследование. Основными патогене-

нетическими факторами, способствующими их развитию, были эндогенная интоксикация, выраженная активация процессов свободнорадикального окисления, дисфункция вегетативной нервной системы, мембранодеструкция, нарушения адаптации и реактивности организма.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, противотуберкулезные препараты, побочные реакции, патогенез.

FREQUENCY AND PATHOGENESIS OF UNFAVOURABLE ADVERSE REACTIONS OF ANTITUBERCULOUS PREPARATIONS

A. V. MORDYK

Abstract. Frequency of development of adverse reactions to antituberculous preparations in 485 patients diagnosed for the first time for pulmonary tuberculosis, pathogenesis of adverse reactions to antituberculous preparations in 102 patients diagnosed for the first time for infiltrative pulmonary tuberculosis was studied, in 62 from whom the chemotherapy was complicated with intolerance signs. It was revealed that adverse reaction to antituberculous drugs developed in 62,8% patients, involved into the investigation. Endogenic intoxication, expressed activation of process of free radical oxidation, dysfunction of vegetative nervous system, membranodestruction, organism adaptation and reactivity disturbances were the basic pathogenetic factors promoting their development.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, antituberculous preparations, adverse reaction, pathogenesis.

Туберкулез остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. Высокая эффективность лечения больных туберкулезом является одним из важнейших факторов уменьшения резервуара инфекции и улучшения эпидемической обстановки в целом [4]. Однако за последнее десятилетие эффективность лечения впервые выявленных больных снизилась [9]. Недостаточная эффективность химиотерапии у части больных туберкулезом связана с лекарственными осложнениями [7].

Цель исследования — изучение частоты неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты при стандартных режимах химиотерапии впервые выявленных больных и выявление патогенетических факторов, способствующих их развитию.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (БУЗ ОО КПТД № 4), являющегося основной клинической базой кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омской государственной медицинской академии за период с 2003 г. по 2008 г.

Критериями включения в исследование были впервые выявленный туберкулез органов дыхания; стационарное лечение в БУЗ ОО КПТД № 4; возраст старше 18 лет.

Критериями исключения служили внелегочные формы туберкулеза у пациента; генерализованный и полиорганный туберкулез; наличие злокачественных новообразований; наличие хронических инфекционных заболеваний из группы гранулематозов; длительное лечение глюкокортикоидными гормонами и цитостатиками; наличие наркозависимости и алкоголизма.

В исследование в соответствии с критериями включения вошли 485 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 84 лет. Среди включенных в исследование было 312 (64,3%) мужчин и 173 (35,7%) женщины. Всем пациентам при поступлении в клинику назначали лечение в соответствии со стандартными режимами химиотерапии (ХТ) согласно Приказу МЗ РФ № 109. В качестве средств патогенетической терапии использовались витамины группы В, гепатопротекторы, антиоксиданты. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила $(6,42 \pm 2,5)$ мес. Регистрировались все развившиеся

в процессе химиотерапии неблагоприятные побочные реакции (НПР). Начиная с 2006 г. на все случаи развившихся неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) подавались извещения о неблагоприятных побочных реакциях в Омский региональный центр по изучению побочного действия лекарств [1]. Всего подано 238 таких извещений.

Для выявления патогенетических факторов, способствующих развитию НПР, у части пациентов с инфильтративным туберкулезом легких проведено комплексное обследование, которое включало в себя оценку состояния реактивности организма по методике А.С. Браженко [3]; исследование содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) по методике М.Я. Малаховой [5]; содержание в крови уровня ферментов (аспартатаминотрансферазы — АсАТ, креатинфосфокиназы — КФК-МВ, лактатдегидрогеназы — ЛДГ); расчет и анализ основных показателей variability сердечного ритма по методике Р.М. Баевского [2, 4, 10]; оценку активности прооксидантной и антиоксидантной систем путем исследования хемилюминесценции крови по методу Р.Р. Фархутдинова и соавт. [8]. Комплексное обследование проведено в сроки до начала химиотерапии, через 2 и 5 мес от начала лечения.

Результаты исследований были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Применялись методы математической статистики (расчет средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего (m), среднеквадратического отклонения (σ), критериев χ^2 , Крускал—Уоллиса, Даннета, Ньюмена—Кейлса. Критический уровень значимости статистических гипотез составил 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов, включенных в исследование, большая часть была с инфильтративным туберкулезом легких — 348 (71,8%) больных. Диссеминированный туберкулез легких был диагностирован у 55 (11,3%) больных, впервые выявленный фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 41 (8,4%) больного, очаговый туберкулез — у 19 (3,9%) пациентов, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии — у 9 (1,9%) больных, туберкулема легких — у 7 (1,4%) больных, казеозная пневмония — у 6 (1,2%) пациентов.

Неблагоприятные побочные реакции на проводимую химиотерапию развились у 329 пациентов (у 67,8% от числа больных, включенных в исследование). При этом

один вид побочных реакций зарегистрирован у 222 пациентов (67,5% от числа больных с НПП), два вида побочных реакций — у 69 (20,97%) больных, три и более видов побочных реакций у 38 (11,6%) больных.

Наиболее частыми побочными реакциями были лекарственные гастриты, которые диагностированы у 53 пациентов, что составило 16,1% от всех развившихся неблагоприятных побочных реакций. Лекарственные гастриты проявлялись тошнотой, рвотой, болями в эпигастрии, развивались в первые недели после назначения химиотерапии (32 случая — 60,3%) или в первые недели после смены режима химиотерапии (15 случаев — 28,3%), реже на 2—3-м мес проводимой химиотерапии (6 случаев — 11,3%).

Аллергические реакции на противотуберкулезные препараты развились у 49 (14,9%) пациентов, большая часть из них проявлялась кожными сыпями без выраженной общей реакции организма (32 случая — 65,3%), эозинофилией до 15—20% (10 случаев — 20,8%), реже — разлитыми дерматитами с выраженной общей реакцией организма в виде зуда, депрессии, повышения температуры тела (7 случаев — 14,5%).

Лекарственные гепатиты осложнили проведение химиотерапии у 44 пациентов (13,4% от всех неблагоприятных побочных реакций). Из них только синдромом цитолиза (повышением уровня трансаминаз в крови) проявились 15 (34,1%) случаев гепатита; повышением уровня трансаминаз, прямого билирубина, желтухой сопровождались 22 (50,0%) случая лекарственного гепатита; явлениями цитолиза, желтухой, явлениями холестаза (повышением непрямого билирубина, щелочной фосфатазы) сопровождались 7 (15,9%) случаев лекарственного поражения печени.

Реакции со стороны нервной системы развились у 39 пациентов (11,9% от всех неблагоприятных побочных реакций), из них реакции со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся головной болью, депрессией, нарушениями сна, расстройством когнитивных функций, развились у 23 (59,0%) пациентов, периферические полинейропатии — у 10 (25,6%), поражения VIII пары черепно-мозговых нервов — у 4 (10,3%), I пары — у 2 (5,1%) больных.

Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы диагностированы у 37 пациентов, что составило 11,2% от всех развившихся неблагоприятных побочных реакций. Они проявлялись болями в сердце, перебоями в работе сердца, метаболическими изменениями на электрокардиограмме у 12 (32,4%) больных, которым выставлен диагноз миокардиодистрофии токсического генеза; повышением артериального давления — у 8 (21,6%); развитием токсического миокардита — у 6 (16,2%) человек; появлением гипоксического поражения миокарда и ухудшением течения ишемической болезни сердца — у 11 (29,7%) пациентов.

Сочетание двух реакций отмечено у 69 (21,0%) пациентов. Из них в 20 (28,9%) случаях лекарственный гастрит сочетался с лекарственным гепатитом; в 20 (28,9%) — аллергические реакции с токсическим поражением желудочно-кишечного тракта; в 12 (17,4%) случаях сочетались кардио- и нейротоксические реакции; в 5 (7,2%) случаях лекарственный гепатит развивался одновременно с кардиотоксической реакцией; в 4 (5,8%) случаях отмечено сочетание двух видов нейротоксических реакций, центральной нейротоксической с поражением I или VIII пары черепно-мозговых нервов; в 3 (4,4%) случаях периферические полинейропатии сочетались с

токсическим поражением суставов; в 2 (2,9%) случаях токсический гастрит сочетался с побочной реакцией со стороны сердечно-сосудистой системы; в 2 (2,9%) случаях токсический гепатит развивался на фоне токсической полинейропатии; в 1 (1,4%) случае — токсическое поражение печени с токсическим нефритом.

Сочетание трех и более видов неблагоприятных побочных реакций отмечено у 38 (11,6%) больных. Из них у 13 (34,2%) пациентов химиотерапия осложнилась аллергическими реакциями, лекарственным гастритом и симптомами поражения нервной системы. У 9 (23,7%) больных аллергические реакции в виде кожных сыпей сочетались с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта и развитием лекарственного гепатита. У 5 (13,2%) пациентов развились лекарственный гастрит, гепатит и побочная реакция со стороны нервной системы. У 3 (7,9%) больных аллергические реакции сопровождались симптомами лекарственного гастрита, позже развивалась токсическая реакция со стороны суставов. У 2 (5,3%) больных проведение химиотерапии осложнилось развитием лекарственного гастрита, центральными нейротоксическими реакциями и повышением артериального давления. В 2 (5,3%) случаях отмечалось сочетание повышения артериального давления, симптомов поражения VIII пары черепно-мозговых нервов и центральной нервной системы. У 2 (5,3%) больных на фоне проведения химиотерапии развились периферическая полинейропатия, токсический гепатит, симптомокомплекс пеллагры, поражение нейроэндокринной системы (гинекомастия). У 1 (2,6%) пациента отмечено осложнение проводимой химиотерапии лекарственным гастритом, побочными реакциями со стороны центральной и периферической нервной, сердечно-сосудистой системы, поражением суставов. У 1 (2,6%) больного проведение химиотерапии осложнилось лекарственным гастритом, аллергической реакцией в виде эозинофилии, симптомами токсического поражения центральной и периферической нервной системы, явлениями витаминной недостаточности.

Типы адаптационных реакций и состояние реактивности организма оценивались у 102 пациентов, включенных в исследование, из которых у 62 (60,8%) проведение химиотерапии осложнилось развитием побочных реакций на ПТП (табл. 1). У впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких до начала лечения отмечалось преобладание реакций нарушенной адаптации и патологических типов реактивности, что способствовало развитию разнообразных побочных реакций на ПТП. Развитие побочных реакций в процессе химиотерапии приводило к дальнейшему нарушению адаптации и снижению реактивности организма больного туберкулезом, что, несомненно, сказывалось на эффективности лечения туберкулеза у пациентов с побочными реакциями химиотерапии.

Показатели эндотоксемии исследовались у 45 впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких, из которых у 27 проведение химиотерапии в последующем осложнилось развитием разнообразных побочных реакций (табл. 2). Контролем служили показатели эндотоксемии здоровых добровольцев ($n=15$).

У больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких до начала лечения выявлено достоверное увеличение содержания ВНСММ на эритроцитах в 1,4 раза, в плазме крови — в 2,8 раза и уменьшение ВНСММ в моче — в 2,5 раза по сравнению с данными здоровых лиц ($p<0,05$). Спустя 2 мес после химиотерапии

Адаптивные реакции и их изменения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП в разные сроки лечения

Адаптивные реакции	Срок лечения	Группа больных с инфильтративным туберкулезом	
		с НПР (n=62)	без НПР (n=40)
Резко сниженная адаптация (реакции стресса, реакции переактивации)	До начала ХТ	17 (27,4%)	9 (22,5%)
	2 мес ХТ	34 (54,8%)	12 (30,0%)*
	4 мес ХТ	21 (33,9%)	6 (15,0%)*
	6 мес ХТ	14 (22,6%)	5 (12,5%)*
Умеренно сниженная адаптация (неполноценные реакции тренировки и реакции адаптации)	До начала ХТ	29 (46,8%)	13 (32,5%)
	2 мес ХТ	39 (62,9%)	14 (35,0%)*
	4 мес ХТ	30 (48,4%)	15 (37,5%)*
	6 мес ХТ	30 (48,4%)	9 (22,5%)*
Удовлетворительная адаптация (полноценные реакции тренировки и реакции адаптации)	До начала ХТ	16 (25,8%)	18 (45,0%)
	2 мес ХТ	6 (9,7%)	14 (35,0%)*
	4 мес ХТ	11 (17,7%)	19 (47,5%)*
	6 мес ХТ	18 (29,0%)	26 (65,0%)*

Примечание: * достоверность различий ($p < 0,05$) между группами.

Содержание ВНСММ в крови и моче в разные сроки лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП ($M \pm \sigma$)

Срок лечения	Показатели ВНСММ	Здоровые лица (n=15)	Группы больных	
			с НПР (n=27)	без НПР (n=18)
До начала ХТ	Эритроциты, у.е.	23,4±1,32	33,04±11,95*	32,95±17,78*
	Плазма, у.е.	7,1±0,46	19,60±3,53*	19,84±18,29*
	Моча, у.е.	42,8±1,47	16,78±3,48*	15,82±3,14*
2 мес ХТ	Эритроциты, у.е.	—	37,12±16,16*	36,45±4,041*^
	Плазма, у.е.	—	22,67±5,61*	16,41±4,033*^
	Моча, у.е.	—	14,59±3,74*	15,78±3,48*
5 мес ХТ	Эритроциты, у.е.	—	29,27±3,89*	19,53±9,12^
	Плазма, у.е.	—	19,19±5,09*	12,80±3,61*^
	Моча, у.е.	—	9,45±4,37*	13,34±3,90*^

Примечание: * достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к данным здоровых лиц; ^ достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к группе больных с НПР.

в группе больных с развившимися побочными реакциями уровень эндотоксемии вырос, тогда как у больных без побочных реакций наметилась тенденция к снижению эндотоксемии.

К концу 5 мес лечения в группе больных НПР сохранялась выраженная эндотоксемия, хотя значения исследуемых показателей снизились по сравнению с данными через 2 мес химиотерапии. У пациентов без НПР в эти же сроки значительно снизились содержание ВНСММ в плазме крови, эритроцитах и моче, их значения ниже, чем у больных НПР, но по-прежнему достоверно отличались от значений у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Показатели хемилюминесценции были изучены у 45 больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП в сроки до начала химиотерапии, через 2 и 5 мес химиотерапии и у 15 здоровых лиц (табл. 3). У больных инфильтративным туберкулезом легких отмечалась интенсификация процессов свободнорадикального окисления. При этом наиболее выраженный дисбаланс в деятельности антиоксидантной и прооксидантной систем отмечался у больных с непереносимостью химиотерапии, он сохранялся в этой группе даже после 5 мес лечения.

Изучение степени повреждения клеточных мембран проводилось у 102 больных (табл. 4). До начала хи-

миотерапии биохимические показатели крови больных инфильтративным туберкулезом легких в сравняемых группах не отличались друг от друга и от нормальных показателей. Через 2 мес лечения на фоне интенсивной фазы химиотерапии в группе больных без НПР не отмечено роста основных биохимических показателей. В группе больных с развившимися побочными реакциями выявлено значительное повышение уровня АсАТ и ЛДГ по отношению к исходным величинам ($p < 0,05$), это могло быть связано с развитием у части больных лекарственных поражений печени.

Динамика изменений вариабельности сердечного ритма у больных инфильтративным туберкулезом в зависимости от наличия у них побочных реакций на ПТП представлена в табл. 5. При анализе вариабельности сердечного ритма до начала химиотерапии у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких выявлено увеличение амплитуды моды, индекса напряжения по сравнению с величинами этих показателей у здоровых лиц, что свидетельствует о напряжении симпатического отдела вегетативной нервной системы. На фоне химиотерапии выявленная дисфункция вегетативной нервной системы нарастала, особенно в группах больных с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты.

Изменения показателей хемилюминесценции плазмы в разные сроки лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	Группа больных	
		с НПР (n=27)	без НПР (n=18)
<i>До начала химиотерапии</i>			
Вспышка, у.е.	1,48±0,27	6,68±2,81*	4,48±2,80 [^]
Светосумма плазмы, у.е.×мин	2,12±1,43	6,28±1,61*	7,47±3,48*
<i>Через 2 мес химиотерапии</i>			
Вспышка, у.е.	1,48±0,27	5,72±3,95*	3,96±1,74 [^]
Светосумма плазмы, у.е.×мин	2,12±1,43	5,76±3,07*	5,23±1,53*
<i>Через 5 мес химиотерапии</i>			
Вспышка, у.е.	1,48±0,27	3,22±1,46*	1,96±2,16 [^]
Светосумма плазмы, у.е.×мин	2,12±1,43	3,78±1,09*	2,92±1,32 [^]

Примечание: * достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к данным здоровых лиц; [^] достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к группе больных с НПР.

Уровень ферментемии в разные сроки лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа больных инфильтративным туберкулезом	
	без НПР (n=40)	с НПР (n=62)
<i>До начала химиотерапии</i>		
АсАТ, МЕ/л	19,5±13,91	20,3±13,16
КФК-МВ, МЕ/л	11,6±7,59	12,5±8,62
ЛДГ, МЕ/л	292,6±80,95	301,7±126,7
<i>Через 2 мес химиотерапии</i>		
АсАТ, МЕ/л	21,9±10,75	54,6±18,57 [^]
КФК-МВ, МЕ/л	10,8±8,22	15,6±7,96*
ЛДГ, МЕ/л	287,5±159,4	421,9±131,3 [^]
<i>Через 5 мес химиотерапии</i>		
АсАТ, МЕ/л	19,7±6,96	34,8±15,87*
КФК-МВ, МЕ/л	10,1±6,33	12,7±11,28
ЛДГ, МЕ/л	303,7±170,1	352,6±142,0

Примечание: * достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к группе без НПР; [^] достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к сроку до начала ХТ.

Изменение показателей variability сердечного ритма в разные сроки лечения у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от наличия у них НПР на ПТП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	Группа больных	
		без НПР (n=18)	с НПР (n=27)
<i>До начала химиотерапии</i>			
Амплитуда моды, %	33,2±4,26	44,3±8,06*	48,2±12,5*
Вариационный размах, с	0,20±0,045	0,17±0,085	0,16±0,104
Индекс напряжения, у.е.	98,6±37,65	274,7±95,9*	342±189,7*
<i>Через 2 мес химиотерапии</i>			
Амплитуда моды, %	33,2±4,26	43,3±12,30*	50,5±16,11*
Вариационный размах, с	0,20±0,045	0,17±0,085	0,14±0,052*
Индекс напряжения, у.е.	98,6±37,65	256,7±133,2*	392,6±130,9 [^]
<i>Через 5 мес химиотерапии</i>			
Амплитуда моды, %	33,2±4,26	39,3±6,36	49,5±19,23 [^]
Вариационный размах, с	0,20±0,045	0,18±0,042	0,15±0,052 [^]
Индекс напряжения, у.е.	98,6±37,65	176,1±131,5*	278,9±137,9 [^]

Примечание: * достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к данным здоровых лиц; [^] достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к группе без НПР.

Заключение. Таким образом, химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания более чем в половине случаев (67,8%) осложняется развитием разнообразных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Туберкулезный процесс и длительный прием противотуберкулезных препаратов, особенно у больных с явлениями непереносимости химиотерапии, приводят к окислительному стрессу, развитию эндогенной интоксикации, повреждению мембран внутренних органов, нарастанию симпатикотонии и общего напряжения структур вегетативной нервной системы, что усугубляет нарушения адаптации и реактивности организма. Использование в комплексной терапии впервые выявленных больных туберкулезом средств патогенетической терапии, обладающих антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным, вегетостабилизирующим действием, приведет к уменьшению частоты побочных реакций на противотуберкулезные препараты и позволит повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова, А.В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору / А.В. Астахова, В.К. Лепехин. — М.: Когито-Центр, 2004. — 200 с.
2. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. — М., 1984. — 78 с.

3. Браженко, Н.А. Этиотропное, патогенетическое и хирургическое лечение фтизиопульмонологических больных: метод. пособие для врачей / Н.А. Браженко. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — 66 с.
4. Гуревич, М.В. Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца / М.В. Гуревич, П.В. Стручков, О.В. Александров // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — С. 100—105.
5. Малахова, М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей / М.Я. Малахова. — СПб., 1995. — 33 с.
6. Мишин, В.Ю. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания / В.Ю. Мишин. — М.: Медицина, 2003. — 87 с.
7. Мишин, В.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев. — М.: Изд-во «Компьютербург», 2004. — 208 с.
8. Фархутдинов, Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. — Уфа, 1998. — 90 с.
9. Шилова, М.В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М.В. Шилова, Т.С. Хрулева // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 3. — С. 3—11.
10. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use: Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Membership of the Task Force listed in the Appendix // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 334—381.

© О.Г. Иванова, А.В. Мордык, 2010

УДК 616.24-002.5-003.96-092-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

ОЛЬГА ГЕОРГИЕВНА ИВАНОВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава» [8-908-806-68-56]

АННА ВЛАДИМИРОВНА МОРДЫК, докт. мед. наук, доц. кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава» [8-913-649-21-19, e-mail: amordik@mail.ru]

Реферат. Установлено, что нарушение реактивности организма больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких проявляется увеличением числа неполноценных адаптивных реакций (зарегистрированы в 64,1% случаях). Степень нарушений адаптивных реакций организма больных определялась интенсивностью процессов свободнорадикального окисления ($r=-842$): наибольшая активность свободнорадикального окисления на фоне снижения мощности антиоксидантной системы зарегистрирована у лиц с выраженными нарушениями адаптивных реакций. Включение в план лечения больных мексидола способствовало нормализации адаптивных реакций организма (на 16,7%) и улучшению результатов лечения (закрытию полостей распада на 24,9%, уменьшению частоты развития осложнений на 16,6%). Полученные результаты позволяют рекомендовать включение мексидола в комплексное лечение больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, адаптивные реакции организма, свободнорадикальное окисление, мексидол.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CORRECTION OF ABNORMALITY OF ORGANISM ADAPTIVE REACTION IN CASE OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

O.G. IVANOVA, A.V. MORDYK

Abstract. It was stated that the abnormality of organism reactivity of patients diagnosed for the first time for infiltrative pulmonary tuberculosis is manifested by increase of number of inferior adaptive reactions (registered in 64,1% cases). The degree of patients' adaptive reaction abnormality was defined by intensity of free radical oxidation ($r = -842$): the greatest activity of free radical oxidation on the background of decrease of antioxidant system capacity was registered in patients with expressed abnormality of adaptive reactions. Inclusion of mexidol into the treatment plan of patients promoted normalization of organism adaptive reactions (by 16,7%) and improvement of treatment results (closing of