

## Корреляционные связи лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с основными показателями гомеостаза при развитии побочных эффектов у пациентов, пролеченных по программе DOTS-Plus

*Щегерцов Д.Ю., Буйнова Л.Н., Филинюк О.В., Некрасов Е.В., Фелькер И.Г.*

## Correlation between drug resistance and basic indicators of homeostasis at development of side effects at the patients treated under program DOTS-Plus

*Schegertsov D.Yu., Buynova L.N., Filinyuk O.V., Nekrasov Ye.V., Felker I.G.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Щегерцов Д.Ю., Буйнова Л.Н., Филинюк О.В. и др.

При терапии пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (МЛУ ТБЛ) по программе DOTS-Plus отмечалось развитие побочных реакций со стороны органов и систем. Изучено влияние количественного показателя лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и параметров гомеостаза на характер развившихся побочных эффектов у 101 пациента в процессе стационарного курса лечения. Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы Statistica 6.0 for Windows.

**Ключевые слова:** множественно лекарственно-устойчивый туберкулез легких, программа DOTS-Plus, побочные эффекты, гомеостаз.

At treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis of lungs according schemes of the program DOTS-Plus was noted development different side reactions from organs and systems. We study influence of quantity indicator of drug resistance M. Tuberculosis and homeostasis's parameters on character of side effects at 101 in hospital patients during course of treatment. Received data were subjected to statistical processing at program Statistica 6.0 for Windows.

**Key words:** multidrug-resistant tuberculosis, the program DOTS-Plus, side effects, homeostasis.

УДК 616-002.5:615.015.8]-06-02:616-008

Лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБЛ) в настоящее время является актуальной проблемой мировой фтизиатрии [2, 4, 6]. Количество побочных реакций, развившихся при терапии, по данным разных авторов, варьирует от 0,5 до 80% [1, 5].

В дизайне слепого кагортного исследования под наблюдением находился 101 пациент с МЛУ ТБЛ, получавший курс терапии по схемам программы DOTS-Plus на базе физиотерапевтических отделений областной клинической туберкулезной больницы г. Томска. В результате интенсивной фазы лечения у 90 пациентов (89,1%) на стационарном этапе развились побочные реакции. Общее число нежелательных эффектов от применения противотуберкулезных препаратов (ПТП)

составило 376 реакций. Все они были классифицированы по органному принципу [4] на реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), обмена веществ и со стороны кожи (таблица).

Был проанализирован количественный показатель лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПТП с основными маркерами выраженности воспалительного процесса и гомеостаза (лимфоциты, моноциты гемоглобин, эритроциты, белковый спектр периферической крови). Развившиеся побочные реакции со стороны ЖКТ у больных МЛУ ТБЛ в целом обнаруживают отрицательную взаимосвязь с количественным показателем лекарственной устойчивости МБТ и концентрацией  $\alpha$ 1-глобулина в перифериче-

ской крови ( $R = -0,49$ ;  $p = 0,020$ ). При этом диарея ( $R = -0,52$ ;  $p = 0,038$ ) и тошнота ( $R = -0,72$ ;  $p = 0,046$ ) коррелируют с уровнями  $\alpha$ 1- и  $\beta$ -глобулинов и числом устойчивости МБТ к ПТП. В связи с этим установлено, что увеличение спектра лекарственной устойчивости МБТ в сочетании с уменьшением уровня показателей  $\alpha$ 1- и  $\beta$ -глобулинов в периферической крови является маркерным показателем развития побочных эффектов со стороны ЖКТ в общем, и появлением в процессе терапии диареи и тошноты в частности.

Таблица 1

**Побочные реакции у больных МЛУ ТБЛ, пролеченных по программе DOTS-Plus**

Побочный эффект	Абсолютное число пациентов	Относительное число пациентов, %
<i>ЖКТ</i>		
Диарея	36	35,6
Тошнота	30	29,7
Изжога	27	26,7
Рвота	18	17,8
Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ	28	27,7
<i>ЦНС</i>		
Нарушение сна	20	19,8
Повышение эмоциональной реактивности	11	10,9
Снижение эмоциональной реактивности	14	13,9
Психоневрологические нарушения	16	15,8
Нарушение функций органов чувств (нарушение остроты зрения и цветоощущения, снижение слуха)	19	18,8
<i>Обмен веществ</i>		
Боли в суставах	35	34,6
Повышение мочевой кислоты	24	23,8
Повышение тиреотропного гормона	11	10,9
Нарушение обмена электролитов	26	25,7
<i>Кожные покровы</i>		
Кожный зуд	20	19,8
Кожные высыпания	11	10,9

Концентрация  $\alpha$ 2-глобулина в периферической крови коррелирует с побочными эффектами, возникшими со стороны ЦНС. Причем теснота связи была высокой и направленность ее носила положительный характер ( $R = 0,77$ ;  $p = 0,001$ ). Кроме того, выявлена положительная корреляция между частными проявлениями побочных реакций со стороны ЦНС в виде нарушения функции органов чувств и снижения эмо-

циональной реактивности у больных МЛУ ТБЛ с уровнем  $\alpha$ 2-глобулина и количественным показателем устойчивости МБТ к ПТП. Данные коэффициенты корреляции составили  $R = 0,80$ ;  $p = 0,016$  и  $R = 0,80$ ;  $p = 0,030$  соответственно. Таким образом, чем больше число резистентных ПТП у возбудителя заболевания, тем выше концентрация  $\alpha$ 2-глобулина в периферической крови, которые проявляются у больных МЛУ ТБЛ в процессе терапии побочными эффектами со стороны ЦНС (нарушение функций органов чувств и снижение эмоциональной реактивности), что может явиться предиктором развития данных нарушений. При анализе общих случаев побочных эффектов со стороны обмена веществ не обнаружено корреляций количественного показателя лекарственной устойчивости МБТ к ПТП и показателей гомеостаза. Однако при появлении жалоб на судорожные подергивания, боли в мышцах и снижение уровня калия в сыворотке крови, объединенных в общую группу нарушений электролитного обмена выявлялась отрицательная корреляционная зависимость количественного показателя лекарственной устойчивости с относительным количеством моноцитов в периферической крови ( $R = -0,53$ ;  $p = 0,005$ ). В связи с этим повышение числа ПТП, к которым определяется лекарственная устойчивость МБТ, и снижение количества моноцитов в периферической крови может быть начальным маркером нарушений электролитного обмена у больного на фоне противотуберкулезной терапии.

Анализ уровня гемоглобина периферической крови, количества эритроцитов, относительного количества лимфоцитов и числа ПТП, к которым диагностирована устойчивость МБТ, позволил выявить прямую взаимосвязь между этими показателями и развившимися побочными реакциями у больного со стороны кожных покровов в виде зуда (аллергические эффекты). При этом теснота связей с концентрациями гемоглобина ( $R = 0,64$ ;  $p = 0,002$ ), эритроцитов ( $R = 0,60$ ;  $p = 0,005$ ) и лимфоцитов ( $R = 0,53$ ;  $p = 0,016$ ) была достаточно высокой. Корреляционная связь между количественным показателем лекарственной устойчивости МБТ и концентрацией  $\gamma$ -глобулина имела отрицательную взаимосвязь ( $R = -0,79$ ;  $p = 0,036$ ). Исходя из вышеперечисленного, повышение показателя лекарственной устойчивости к ПТП, уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов и снижение концентрации  $\gamma$ -глобулина

может также служить маркером развития аллергических реакций от терапии в виде кожного зуда.

Таким образом, изучение соотношения между ЛУ МБТ (числа резистентных ПТП) и показателями гомеостаза у пациентов с МЛУ ТБЛ имеет важное значение, так как их корреляционные связи позволяют прогнозировать развитие побочных реакций со стороны органов и систем при проведении терапии по схемам программы DOTS-Plus и вовремя корректировать их.

#### Литература

1. *Ливчане Э.* Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 22 с.
2. *Мишин В.Ю.* Химиотерапия туберкулеза легких // Пульмонология. 2008. № 3. С. 5—14.
3. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Аксенова и др.* Побочные эффекты резервных противотуберкулезных препаратов при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Науч. тр. всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза». СПб., 2005. С. 161—163.
4. *Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е.* Характеристика больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. М. 2006. С. 117—118.
5. *Фурин Дж., Митник К., Шин С. и др.* Частота возникновения серьезных побочных эффектов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, лечавшихся по программе, основанной на усилиях местного населения // Сборник научных статей по проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБЛ). Вып. 2. Томск. 2004. С. 2—35.
6. *Шилова М.В.* Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 5. С. 14—21.

Поступила в редакцию 02.03.2012 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

#### Сведения об авторах

*Д.Ю. Щегерцов* — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*Л.Н. Буйнова* — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*О.В. Филинюк* — д-р мед. наук, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*Е.В. Некрасов* — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

*И.Г. Фелькер* — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

*Щегерцов Дмитрий Юрьевич*, тел. 8-906-949-8005; e-mail: [dimscheg@mail.ru](mailto:dimscheg@mail.ru)