

ВОЗМОЖНОСТИ АНКЕТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КОНТРОЛЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.А. Шмакова, А.Г. Сметанин, Е.А. Сметанина

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии, г. Барнаул, Российская Федерация

THE POSSIBILITY OF QUESTIONING OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE CONTROL OF UNWANTED SIDE REACTIONS

A.A. Shmakova, A.G. Smetanin, E.A. Smetanina

С целью выявления нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты с помощью оригинальных анкет проведено добровольное анкетирование 40 больных туберкулезом органов дыхания и 42 больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез. Большинство пациентов лечились по IV и V режимам химиотерапии: в группе больных ТОД – 72,5%, в группе больных ВИЧ/ТБ – 71,4%. Всего зарегистрировано 965 нежелательных побочных реакций; минимальное количество нежелательных побочных реакций у одного больного – 0, максимальное – 40. У пациентов в группе ТОД наиболее часто отмечались НПР со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата. У больных в группе ВИЧ/ТБ преобладали НПР со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и иммунной системы. В группе больных ТОД наиболее часто отмечены нежелательные реакции с умеренной степенью выраженности, в группе больных ВИЧ/ТБ – со слабой степенью выраженности. По степени выраженности НПР установлены достоверные различия только при сравнении общего количества реакций в обеих группах больных.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, анкетирование, туберкулез органов дыхания, сочетанная патология ВИЧ-инфекция и туберкулез

In order to identify unwanted adverse reactions (ADRs) to anti-tuberculosis drugs, using original questionnaires, a voluntary questionnaire was conducted among 40 patients with respiratory tuberculosis and 42 patients with HIV-infection and tuberculosis concomitant pathology. In both groups, most patients were treated according to IV and V chemotherapy regimens, in the group of patients with TOD – 72.5% and in the group of patients with HIV/TB – 71.4%. A total of 965 undesirable side reactions were recorded; the minimum number of undesirable side reactions in one patient is 0, the maximum is 40. In patients in the TOD group, the most frequently observed ADRs were from the central nervous system and sensory organs, the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system. In patients in the HIV/TB group, ADRs of the central nervous system and sensory organs, the gastrointestinal tract and the immune system prevailed. In the group of patients with TOD, adverse reactions with a moderate degree of severity were most often noted, in the group of patients with HIV/TB – with a mild degree of severity. According to the severity of ADRs, significant differences were established only when comparing the total number of reactions in both groups of patients

Key words: adverse reactions, questioning, tuberculosis of respiratory organs, combined pathology of HIV infection and tuberculosis

Введение

Важными факторами, отрицательно влияющими на эффективность химиотерапии туберкулеза, являются нежелательные побочные реакции (НПР) на противотуберкулезные препараты. У впервые выявленных больных туберкулезом в интенсивной фазе лечения нежелательные побочные реакции развиваются до 95,2% [2]. Известно, что каждый из противотуберкулезных

препаратов может вызывать несколько нежелательных побочных реакций со стороны различных органов и систем организма [3]. Диапазон побочных реакций на противотуберкулезные препараты колеблется от незначительных по выраженности до реакций, создающих угрозу жизни больного [7]. Тяжелые нежелательные реакции на прием препаратов отмечаются у 54,3% больных [3]. При комбинировании противотуберку-

лезных средств повышается терапевтический эффект за счет межлекарственного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия [4]. Кроме того, когда речь идет о том или ином нежелательном явлении, сложно определить, вызвано ли оно противотуберкулезными препаратами или антиретровирусными препаратами при сочетанной патологии ВИЧ/туберкулез [1]. Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные, а также гирерурикемия [7, 9]. Авторы [5] масштабного исследования (220 пациентов) зафиксировали 564 эпизода НПР (от 2,47 до 2,71 на одного пациента), которые относятся к 13 категориям (аллергические, гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические и др.). Они установили, что включение в режимы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов – беквифена и линезолида – не приводит к учащению НПР и что опасения о кардиотоксическом (Bdq) и миелотоксическом (Lzd) действиях этих препаратов не подтвердились. Нежелательные побочные реакции существенно увеличивают длительность химиотерапии и сроки пребывания больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на стационарном этапе лечения [6]. На практике врачи-фтизиатры осуществляют мониторинг этих реакций и их коррекцию, опираясь главным образом на объективные показатели – лабораторные данные (изменения водно-электролитного баланса, билирубина, трансаминаз, белковых фракций и т.д.) и функциональные нарушения (изменения ЭКГ, аудиометрические данные и т.д.). Однако далеко не все нежелательные реакции могут быть объективизированы лабораторными и функциональными методами исследования, например, плохое настроение, бессонница, мышечные боли. Эти и подобные реакции либо не учитываются, либо не купируются, а корректирующие меры не всегда приносят облегчение больному. А.М. Kelly с соавторами представили анализ несоответствия, обнаруженного между нежелательными реакциями, указанными во время анкетирования пациентов, и нежелательными реакциями, задокументированными врачами в медицинской карте, – 98% опрошенных участников сообщили по крайней мере об одной нежелательной реакции, по сравнению с 78% больных, у которых была хотя бы одна нежелательная реакция, задокументированная в медицинской карте [10].

Цель исследования

Изучить структуру, частоту и степень выраженности нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом на основе их самооценки по результатам анкетирования.

Материалы и методы исследования

В сравнительное одномоментное исследование включены 82 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на

стационарном этапе лечения в трех легочно-терапевтических отделениях КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер». Критерием включения в исследование стало подписание больными листка добровольного информированного согласия. Для проведения исследования была разработана оригинальная анкета, которая включала перечень симптомов со стороны различных органов: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы (МВС), центральной нервной системы и органов чувств (ЦНС и органы чувств), сердечно-сосудистой системы (ССС), опорно-двигательного аппарата (ОДА), иммунной системы (аллергия). Степень выраженности симптомов пациенты оценивали в баллах от 1 до 3, что соответствовало слабо выраженным – 1 балл, умеренно выраженным – 2 балла и сильно выраженным симптомам – 3 балла. Анкеты заполнялись больными самостоятельно, в редких случаях – с помощью врача. Заполненные анкеты были собраны в день анкетирования.

Статистическая обработка данных анкеты, внесенных в таблицы, выполнена с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для сравнения групп использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все больные, принявшие участие в анкетировании, были разделены на две группы: больные туберкулезом органов дыхания (ТОД) – 40 чел., и больные с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ) – 42 чел. Все пациенты, включенные во вторую группу, имели диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, из них у 13 (30,9%) больных туберкулез имел генерализованный характер. Хронические вирусные гепатиты с неустановленной степенью активности в качестве сопутствующей патологии диагностированы у 5 (12,5%) чел. в группе больных ТОД и у 24 (57,0%) больных из группы ВИЧ/ТБ ($p = 0,326$ по критерию χ^2). В группе больных ТОД у всех пяти больных выявлен вирусный гепатит С. В группе больных ВИЧ/ТБ гепатиты диагностированы у 24 (57,0%) пациентов: хронический вирусный гепатит В – у 4 (9,5 %) пациентов; вирусный гепатит С – у 20 (47,6%) пациентов; вирусные гепатиты В и С – 2 (4,7%). Повышение уровня трансаминаз зарегистрировано у 7 (17,5%) пациентов группы больных ТОД и у 11 (26,2%) пациентов группы ВИЧ/ТБ ($p = 0,783$ по критерию χ^2). Пациенты обеих групп не получали противовирусную терапию по поводу вирусных гепатитов.

Больные в обеих группах получали лечение по I, III, IV и V режимам химиотерапии. Каждая из двух групп больных была разделена на подгруппы в соответствии с режимами химиотерапии (табл. 1).

Таблица 1. Распределение групп анкетированных больных в соответствии с режимами химиотерапии

Режим химиотерапии	Респонденты						p
	Группа больных ТОД		Группа больных ВИЧ/ТБ		Всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I и III	11	27,5	11	26,2	22	26,8	0,617*
II	–	–	1	2,4	1	1,2	
IV и V	29	72,5	30	71,4	59	72	
Итого	40	100,0	42	100,0	82	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

Таблица 2. Распределение количества нежелательных побочных реакций в группах анкетирруемых больных по системам организма

Органы и системы	НПР						p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ ТБ		Всего НПР		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	186	45,0	236	42,8	422	43,7	4,455*
ЖКТ	112	27,1	154	27,9	266	27,6	
ССС	32	7,8	39	7,1	71	7,4	
ОДА	39	9,4	46	8,3	85	8,8	
МВС	12	3,0	30	5,4	42	4,3	
Иммунная система (аллергия)	32	7,7	47	8,5	79	8,2	
Всего	413	100	552	100	965	100	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

В обеих группах большинство пациентов лечились по IV и V режимам химиотерапии: в группе ТОД – 29 (72,5%) больных и в группе ВИЧ/ТБ – 30 (71,4%) больных. Стандартные схемы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя применялись у 9 (22,5%) чел. из группы ТОД и у 9 (21,4%) больных из группы ВИЧ/ТБ. Индивидуализированные режимы химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ в виде пяти различных схем были использованы у 5 (12,5%) больных из первой группы и в виде трех различных схем – у 3 (7%) чел. из второй группы. Пятый режим для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ был использован у 15 (37,5%) пациентов группы ТОД и у 18 (42,9%) пациентов группы ВИЧ/ТБ.

При анализе анкет зарегистрированы 965 НПР со стороны различных органов: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочевыделительной системы (МВС), центральной нервной системы и органов чувств (ЦНС), сердечно-сосудистой систе-

мы (ССС), опорно-двигательного аппарата (ОДА), иммунной системы (аллергия). В указанных группах больных не установлены статистически достоверные различия НПР, $p = 4,455$ по критерию χ^2 (табл. 2). Самыми частыми в обеих группах респондентов были НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств – 297 (30,8%).

В группе больных ТОД зарегистрировано 413 НПР, что составляет условно 10,3 нежелательных побочных реакций в перерасчете на 1 пациента при частоте встречаемости (диапазоне) от 0 до 38 НПР. В группе больных ВИЧ/ТБ зарегистрировано 552 НПР, что составляет условно 13,1 нежелательных побочных реакций в перерасчете на 1 пациента при частоте встречаемости (диапазоне) от 3 до 40 НПР (табл. 3).

Данные о распределении НПР в группах больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по IV режиму химиотерапии, приведены в таблице 4. Между группами больных не выявлены значимые различия. Наиболее частыми в группе больных туберкулезом

Таблица 3. Распределение нежелательных побочных реакций по диапазону и условной частоте встречаемости на одного человека

Органы и системы	Группа ТОД				Группа ВИЧ/ТБ			
	Всего НПР	Диапазон НПР (от X до Y)	Условная частота НПР на 1 чел.	M ± m	Всего НПР	Диапазон НПР (от X до Y)	Условная частота НПР на 1 чел.	M ± m
ЦНС и органы чувств	186	0–13	4,7	3,0 ± 2,3	236	0–16	5,6	4,0 ± 2,5
ЖКТ	112	0–10	2,8	4,0 ± 3,2	154	0–10	3,7	5,0 ± 3,4
ССС	32	0–7	0,8	0,0 ± 1,1	39	0–4	0,9	1,0 ± 1,2
ОДА	39	0–3	0,98	1,0 ± 0,9	46	0–3	1,1	1,0 ± 0,96
МВС	12	0–3	0,3	0,0 ± 0,6	30	0–3	0,7	1,0 ± 0,8
Иммунная система (аллергия)	32	0–5	0,8	1,0 ± 1,1	47	0–5	1,12	1,0 ± 1,1
Всего	413	1–38	10,3		552	3–40	13,1	

Таблица 4. Распределение НПР у больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по IV режиму химиотерапии

Органы и системы	Число и доля НПР при IV режиме ХТ				p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ТБ		
	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	76	44,2	61	43,9	1,606*
ЖКТ	51	29,7	39	28,1	
ССС	14	8,1	11	7,9	
ОДА	14	8,1	9	6,5	
МВС	4	2,3	6	4,3	
Иммунная система (аллергия)	13	7,6	13	9,3	
Всего	172	100	139	100,0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

Таблица 5. Распределение НПР у больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по V режиму химиотерапии

Органы и системы	Число и доля НПР при V режиме ХТ				p
	Группа ТОД		Группа ВИЧ/ТБ		
	абс.	%	абс.	%	
ЦНС и органы чувств	66	44,6	126	43,0	0,611*
ЖКТ	38	25,6	78	26,6	
ССС	13	8,8	21	7,2	
ОДА	14	9,5	24	8,2	
МВС	4	2,7	17	5,8	
Иммунная система (аллергия)	13	8,8	27	9,2	
Всего	148	100.0	293	100.0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

органов дыхания были НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств (44,2%), желудочно-кишечного тракта (29,7%), опорно-двигательного аппарата (8,1%) и сердечно-сосудистой системы (8,1%). В группе больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез преобладали НПР со стороны центральной нервной системы и органов чувств (43,9%), желудочно-кишечного тракта (28,1%) и иммунной системы (аллергия) – 9,3%.

Данные о распределении НПР в группах больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получающих лечение по V режиму химиотерапии, приведены в таблице 5. Между группами больных не выявлены различия ($p = 0,611$ по критерию χ^2). В обеих группах при лечении по V режиму химиотерапии преобладали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта – 20% и 20%, центральной нервной системы – 28% и 27% и органов чувств – 13% и 10% соответственно.

При оценке степени выраженности 965 НПР в сравниваемых группах выявлены достоверные различия, $p = 0,003$ по критерию χ^2 (табл. 6). В группе больных ТОД наиболее часто

отмечены нежелательные реакции с умеренной степенью выраженности, а в группе больных ВИЧ/ТБ – со слабой степенью выраженности.

Степень выраженности нежелательных реакций оценивалась среди больных ТОД и ВИЧ/ТБ, получавших лечение по I–III режимам химиотерапии и отдельно – по IV и V режимам химиотерапии. Достоверных различий по степени выраженности НПР при сравнении двух групп больных, получавших лечение по I–III, IV и V режимам химиотерапии, не установлено.

Выводы

1. При анкетировании 82 больных туберкулезом выявлены 965 нежелательных побочных реакций, в структуре которых имеются жалобы со стороны центральной нервной системы и органов чувств, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной и иммунной систем. Минимальное количество НПР у одного больного – 0, максимальное – 40.

Таблица 6. Распределение НПР по степени выраженности у больных ТОД и ВИЧ/ТБ

Степень выраженности	Респонденты						p
	Группа больных ТОД		Группа больных ВИЧ/ТБ		Всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Слабо выраженные	162	39,2	279	50,5	441	45,7	0,003*
Умеренно выраженные	189	45,8	207	37,5	396	41,0	
Сильно выраженные	62	15	66	12	128	13,3	
Всего	413	100.0	552	100.0	965	100.0	

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

2. Больные обеих групп чаще получали лечение по IV и V режимам химиотерапии – 72,5% и 71,4% соответственно.

3. У больных туберкулезом наиболее часто отмечались нежелательные побочные реакции со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата.

4. У больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез преобладали нежелательные побочные реакции со стороны ЦНС и органов чувств, желудочно-кишечного тракта и иммунной системы.

5. По степени выраженности нежелательных побочных реакций установлены достоверные различия только при сравнении общего количества НПР в обеих группах больных.

6. Метод анкетирования пациентов является быстрым по времени, эффективным и малозатратным способом мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Литература

1. Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Покровская А.В., Климова Ю.А., Викторова И.Б., Зимина В.Н. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 3. – С. 46-53.
2. Иванова Т.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 22-29.
3. Иванова Т.А., Борисов С.Е. Отменить или подождать? Показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 47-54.
4. Краснова Н.М., Кравченко А.Ф., Валь Н.С. Взгляд с позиции клинической фармакологии и фармакотерапии на лечение туберкулеза. Часть 1 // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 3. – С. 36-42.
5. Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. – № 2. – С. 44-54.
6. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М. и др. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94. – № 5. – С. 42-45.
7. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50.
8. Токтоногова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 63-67.
9. Щегерцов Д.Ю., Филинук О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 35-43.
10. Kelly A.M., Smith B., Luo Z., Given B., Wehrwein T., Master I., Farley J.E. Discordance between patient and clinician reports of adverse reactions to MDR-TB treatment. // Int J Tuberc Lung Dis. – 2016. – V. 20. – N. 4. – P. 442-447.

Сведения об авторах

Шмакова Анна Алексеевна – ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (923)-167-23-11

e-mail: anutka---15.02.95@mail.ru

Сметанин Александр Георгиевич – профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (3852) 26-85-25

e-mail: smetaleksandr@yandex.ru

Сметанина Екатерина Александровна – доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент

Адрес: 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т им. Ленина, д. 40

Тел. 8 (3852) 26-85-25

e-mail: smekals@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.