

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ОТ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Ташпулатова Ф.К., Абдусаломова М.И.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

Для изучения частоты и характера употребления туберкулеза у детей с туберкулезом, обследован 101 больных детей туберкулезом в возрасте от 1-17 лет, находящихся на стационарном лечении в областной детской фтизиатрической больнице Ташкентской области. В динамике у 42 (41,5±4,8%) больных детей отмечено побочные реакции на прием противотуберкулезных средств. Среди побочных реакций преобладали синдром поражение ЖКТ (28,5±6,9%) и синдром поражения печени (23,8±6,5%). Наиболее часто побочные реакции отмечены у больных детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (78,5±6,3%). Клинические проявления ПР коррелировали с изменениями биохимических показателей. Побочные реакции, в основном у 47,6±7,7% больных детей были умеренно выраженными. У 92,8±3,9% больных детей туберкулезом удалось устранить побочные реакции от противотуберкулезных лечебных средств.

Ключевые слова: туберкулез, дети с туберкулезом, противотуберкулезные лечебные средства, побочные реакции.

СИЛ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БОЛАЛАРДА СИЛГА ҚАРШИ ДАВО ВОСИТАЛАРИНИНГ НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ УЧРАШ СОНИ ВА ХАРАКТЕРИ

Тошпулатова Ф.К., Абдусаломова М.И.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Сил билан хасталанган болаларда силга қарши дориларнинг ножўя таъсирлари учраш сони ва характерини ўрганиш мақсадида Тошкент вилояти болалар сил шифохонасида даволанаётган 101 нафар сил билан хасталанган 1 ёшдан 17 ёшгача бўлган болалар текширилди. Кузатув жараёнида 42 (41,5±4,8%) болада силга қарши даво воситаларига ножўя таъсирлар (НТ) кузатилди. НТ орасида кўпроқ ошқозон ичак тизими шикастланиши (28,5±6,9%) жигар шикастланиши синдроми (23,8±6,5%) кузатилди. Даво воситаларига ножўя таъсирлар кўкрак қафаси ичи лимфа тугунлари ичи сили билан хасталанган болаларда кўпроқ кузатилди (78,5±6,3%). Дориларга ножўя таъсирлар клиник кечиши биохимик кўрсаткичларнинг ўзгариши билан бирга намоён бўлди. Ножўя таъсирлар асосан ўрта намоён бўлди. 92,8±3,9% бемор болаларда силга қарши даво воситаларининг ножўя таъсирларини бартараф қилишга эришилди.

Калит сўзлар: сил, сил билан хасталанган болалар, силга қарши даво воситалари, ножўя таъсири.

FREQUENCY AND NATURE OF ADVERSE REACTIONS FROM ANTI - TUBERCULOSIS DRUGS IN CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

Tashpulatova F.K., Abdusalomova M.I.,

Tashkent Pediatrics Medical Institute, 100125 Uzbekistan Tashkent, Bogishamol 223.

✓ Resume,

In order to study the frequency and nature of tuberculosis drug use in children with tuberculosis, 101 children with tuberculosis aged 1-17 years who are on inpatient treatment in the regional children's phthisiological hospital of the Tashkent region were examined. In the dynamics of 42 (41,5±4,8%) sick children, adverse reactions to taking anti-tuberculosis drugs were noted. The most common adverse reactions were gastrointestinal tract lesions (28,5±6,9%) and liver lesions (23, 8±6,5%). The most common adverse reactions were observed in children with intra-thoracic lymph node tuberculosis (78,5±6,3%). Clinical manifestations of adverse reactions were correlated with changes in biochemical parameters. Adverse reactions, mainly in 47,6±7,7% of sick children, were moderate. In 92,8±3,9% of children with tuberculosis, adverse reactions from anti-tuberculosis drugs were eliminated.

Keywords: tuberculosis, children with tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions

Актуальность

В XXI веке туберкулез (ТБ) остается одним из очень тяжелых инфекционных заболеваний после ВИЧ инфекции (СПИД) [9,10]. В 2017 году, по оценкам, десять миллионов человек заболели ТБ, включая примерно 1 миллион случаев ТБ среди детей в возрасте до 15 лет: 15 процентов всех смертей, связанных с ТБ, также приходилось на детей в том же году [7]. Основные принципы лечения ТБ у детей аналогичны лечению ТБ у взрослых [1,7,4]. По мнению специалистов, риск серъ-

езных побочных реакций (ПР), вызванных противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС), у детей встречается редко [5,6]. На фоне проводимой химиотерапии (ХТ) в период 2001 по 2010 г ПР отмечено у 40,7% детей [2], а у среди детей с широко лекарственно устойчивым ТБ (ШЛУТБ) на стандартную химиотерапию, ПР наблюдались в 100% случаев, при этом 26,7% больных химиотерапию прерывали [3]. Лечение детского ТБ все еще может быть проблематичным из-за отсутствия определенных детских дозировок ПТЛС и трудностей, связанных с мониторингом токсичности в

обычных условиях [1,8]. ПР увеличивают сроки лечения, негативно сказывается на течении ТБ. Вопросы, связанные с проблемой побочных реакций от ПТЛС у больных детей ТБ, остаются одним из актуальных проблем современной фтизиопедиатрии.

Цель исследования: изучить частоту и характер ПР от противотуберкулезными лекарственными средств у больных детей ТБ.

Материал и методы

Обследовано 101 больных детей ТБ в возрасте от 1-17 лет, находящихся на стационарном лечении в об-

ластной детской фтизиатрической больнице Ташкентской области. Установлено, что среди обследованных чаще встречались дети в возрасте от 7 до 13 лет ($48,5 \pm 4,9\%$), мальчиков было $40,5 \pm 3,8\%$ и девочек $59,4 \pm 3,8\%$. Среди пациентов преобладали первичные пациенты ($88 \pm 3,1\%$). Все больные были МБТ отрицательные, но у $51 \pm 4,8\%$ детей имелся контакт с ТБ больными, из них у $27 \pm 7,1\%$ были лекарственно устойчивые формы ТБ и $73 \pm 7,1\%$ были чувствительные формы ТБ у источника туберкулезной инфекции.

По клиническим формам преобладал туберкулез внутри грудных лимфатических узлов ($77,2 \pm 4,1\%$) и первичный туберкулезный комплекс ($10,8 \pm 3,0\%$, таб. 1).

Таблица 1

Клинические формы ТБ у обследованных больных детей

Клинические формы ТБ	Абс	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТБ ВГЛУ)	78	$77,2 \pm 4,1$
Первичный туберкулезный комплекс (ПТК)	11	$10,8 \pm 3,0$
Очаговой ТБ	1	$0,9 \pm 0,9$
Инфильтративный ТБ	6	$5,9 \pm 2,3$
Туберкулома легких	1	$0,9 \pm 0,9$
Кавернозный ТБ	1	$0,9 \pm 0,9$
Генерализованный ТБ	3	$2,9 \pm 1,6$
Всего	101	100%

У 42 ($41,5 \pm 4,9\%$) больных отмечены наличие сопутствующей патологии. Следует отметить, что среди сопутствующей патологии чаще встречались такие заболевания как анемия ($37 \pm 4,7\%$) и хронический ринофарингит ($20 \pm 3,8\%$). Больным проводили комплексное клиничко-лабораторное, рентгенологическое обследование. Для оценки функционального состояния печени определяли в крови активность ферментов: аспартатаминотрансферазы - АсТ и аланинаминотрансферазы - АлТ методом S.Rautman - S.Frenkel ; содержание общего билирубина и его фракций методом Йендрашека, щелочную фосфатазу методом King, Armstrong, лактатдегидрогеназу методом Севала, Товарекс, для оценки функции почек определяли мочевины и креатинин в крови методом Поппера, для оценки электролитного

минерального обмена содержание кальция методом Моаизиса и Зака и магния, калия в крови.

Все больные получали комплексную терапию ТБ согласно стандартам ВОЗ и с учетом наличия контакта с больными туберкулезом с бактериовыделением, у которых был проведен тест на лекарственную чувствительность.

Результаты и обсуждение

В динамике у 42 ($41,5 \pm 4,8\%$) больных детей отмечено ПР на прием противотуберкулезными лекарственными средств. Частота и характер побочных реакций от ПТЛС у обследованных больных детей представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Частота и характер ПР у обследованных больных

Характер ПР	абс	%
КАС	3	$7,1 \pm 3,9$
Поражение печени	10	$23,8 \pm 6,5$
Поражение ЖКТ	12	$28,3 \pm 6,9$
Нейротоксические	2	$4,7 \pm 3,2$
Артралгии	3	$7,1 \pm 1,6$
Гиперпигментация	1	$2,3 \pm 0,5$
Лактоацидоз	1	$2,3 \pm 0,5$
сочетанные ПР	10	$23,8 \pm 4,9$
Всего	42	100

Как видно из таблицы, среди ПР преобладали синдром поражения ЖКТ ($28,5 \pm 6,9\%$) и синдром поражения печени ($23,8 \pm 6,5\%$). Так же часто встречался сочетанный синдром ($23,8 \pm 6,5\%$).

Необходимо отметить, что у больных детей общее количество побочных реакций составило $51(50,4 \pm 4,8\%)$, так как у некоторых пациентов наблю-

дались в процессе лечения возникновение нескольких побочных реакций на прием ПТЛС.

Наиболее часто ПР отмечены у больных детей с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов ($78,5 \pm 6,3\%$), что объясняется тем, что данная клиническая форма ТБ наиболее часто встречалась у обследованных пациентов (рис 1)

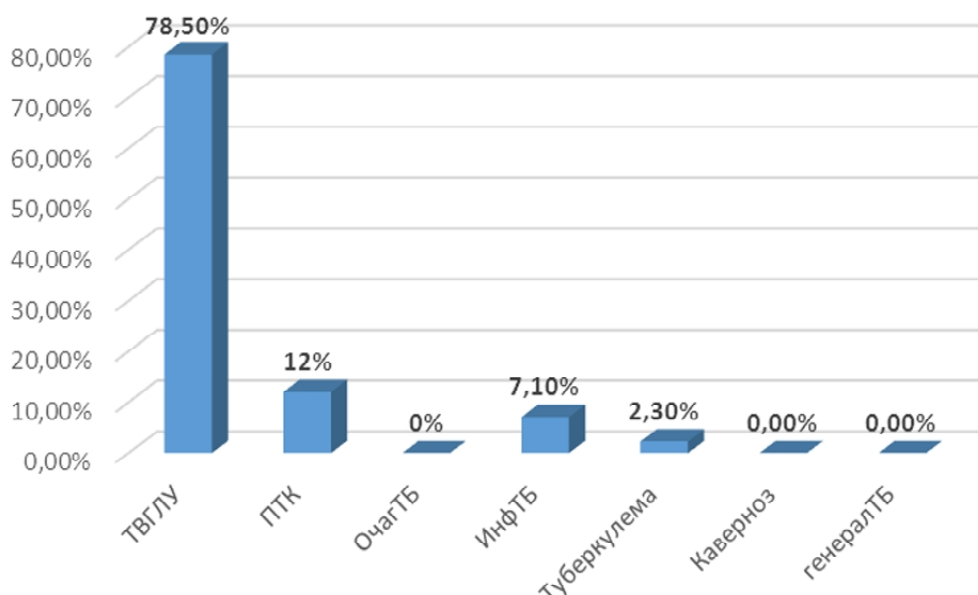


Рис. 1. Частота побочных реакций от противотуберкулезными лекарственными средств у детей при разных клинических формах ТБ

Если кожно-аллергические реакции, поражение печени, ЖКТ, ЦНС и артралгии наблюдались в течении первого месяца лечения, то гиперпигментация появилась с второго месяца, сочетанные синдромы отмечены в более поздние сроки лечения (2-3 месяца).

Кожно-аллергические реакции проявлялись в виде зуда, сыпи, эозинофилии. Симптомы поражения со стороны печени и ЖКТ сопровождалась диспепсией, болями в области желудка и печени, изменениями био-

химических показателей печени. Артралгия, связанная с приемом химиопрепаратов, клинически протекала в виде болей и дискомфорта в области крупных суставов. Нейротоксические реакции проявлялись головной болью, головокружением, шаткостью походки и онемением конечностей. Клинические проявления ПР коррелировали изменениями АЛТ, АСТ, тимоловой пробы, повышением содержания билирубина, мочевой кислоты, эозинофилов.

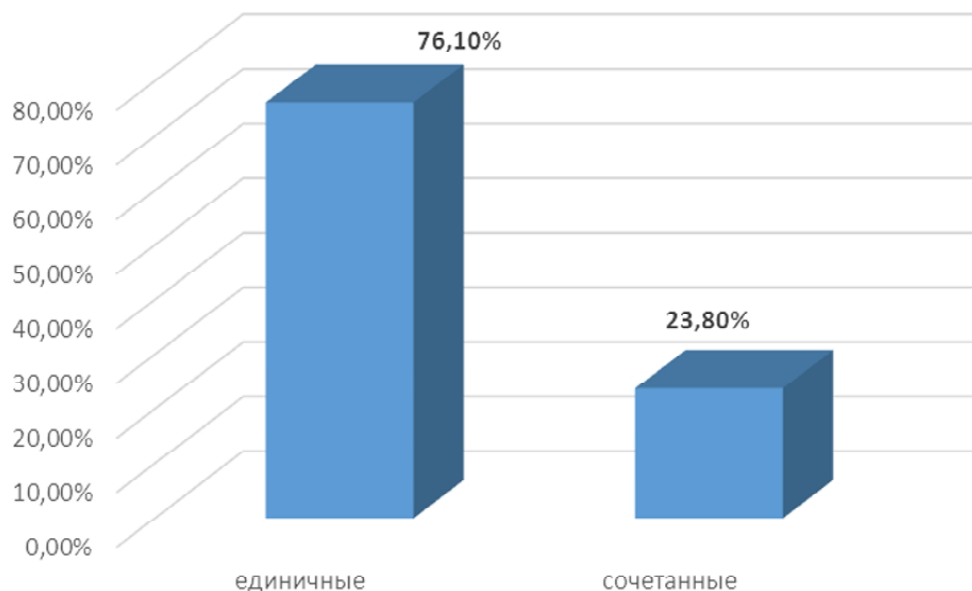


Рис. 2. Количество ПР у больных детей ТБ.

У 76,1% больных детей наблюдались единичные ПР, сочетанные ПР отмечены у 23,8% пациентов (рис.2).

Наиболее часто ПР со стороны печени вызывали лекарственных средств такие как, пиразинамид, рифампицин, и протионамид. КАС был обусловлен пиразинамидом. Артралгия так же отмечено на прием пи-

разинамида. Нейротоксические реакции были связаны с приемом изониазида и циклосерина. Токсическое поражение ЖКТ отмечено на прием этамбутола, протионамида и левофлоксацина. Поражение со стороны почки были связаны с приемом этамбутола и каприомицина. Гиперпигментация была обусловлена с приемом клафазимина.

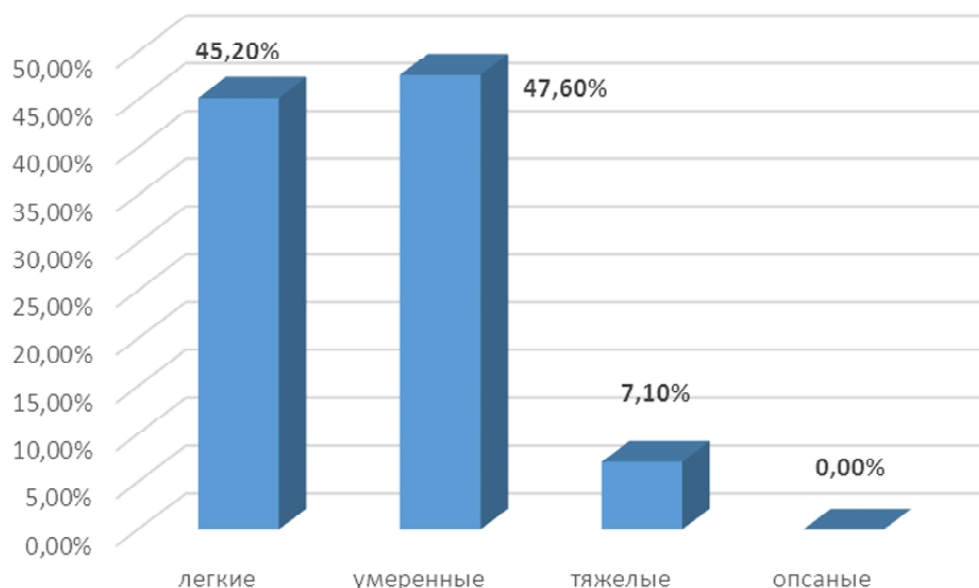


Рис.3. Степень тяжести ПР у больных детей с ТБ.

ПР, в основном у $47,6 \pm 7,7\%$ больных детей были согласно критериям фармакологического надзора при ТБ, умеренно выраженными (рис.3). Легкие ПР отмечено у $45,2 \pm 7,6\%$, тяжелые только у $7,1 \pm 3,9\%$ детей.

Для устранения ПР было назначено гигиенический режим, десенсибилизация, витаминотерапия, гепатопротекторы, дезинтоксикационное лечение. У 39 ($92,8 \pm 3,9\%$) больных детей ТБ удалось устранить ПР, только у 3 ($7,1 \pm 3,9\%$) детей отмечены не устранимые ПР, в связи с чем препарат "виновник" был отменен.

Таким образом, установлено, что в процессе химиотерапии больных детей ТБ у $41,5 \pm 4,8\%$ пациентов возникают ПР от ПТЛС, которые в основном носят устранимый характер. Клинические проявления ПР коррелируют с изменениями биохимических показателей.

Вывод

У больных детей туберкулезом частота ПР от противотуберкулезными лекарственными средств составляет $41,5 \pm 4,8\%$. Преобладают умеренно выраженные ПР ($47,6 \pm 7,7\%$), по характеру преобладают синдром поражения печени, ЖКТ и нейротоксические. Выявленные нарушения указывают о необходимости проведении профилактических мер для предотвращения развития ПР от противотуберкулезными лекарственными средств у детей с туберкулезом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксенова В. А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Мед. альянс. -2015; 3: 10-23.

2. Мордык А.В, Плеханова М.А, Цыганкова Е.А. Эффективность лечения туберкулеза у детей раннего возраста //Бюллетень сибирской медицины. 2012; 146-8.
3. Кривошеева Ж.И., Скрыгина Е.М., Астровко А.П. и др. Результаты применения нового противотуберкулезного препарата бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом //XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. 2017; 142-143.
4. Holmberg P.J., Temesgen Z., Banerjee R. Tuberculosis in children. *Pediatr Rev.* 2019; 40(4): 168-78.
5. Luisa Gallia, Laura Lancellab, Silvia Garazzinoc, Marina Tadolin, Alberto Matteellie, Giovanni Battista Migliorif, Nicola Principig, Alberto Villanib, Susanna Espositog, for the: Italian Pediatric TB Study Group1, Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis, *Pharmacological Research*, 105 -2016; 176-182.
6. Ruiz Del Olmo Izuzquiza I., Orden Rueda C., Ochoa G?mez L., Clavero Monta??s N., Berd?n Ch?liz E., Guerrero Laleona C. Paradoxical reaction to antituberculosis treatment in an immunocompetent girl with pulmonary tuberculosis // *Arch Argent Pediatr.* 2017 Apr 1; 115(2): e112-e115 Article in Spanish.
7. Tate K., Holden A., Watson P., Strouse J., Herr J. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children Second Edition. *Archit Dig.* 2014; 67(7): 82-9.
8. Usherenko I., Basu Roy U., Mazlish S., Liu S., Benkoski L., Coutts D., et al. Pediatric tuberculosis drug market: an insider perspective on challenges and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2015 Dec 1; 19(12): 23-31. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.15.0479>
9. World Health Organization Global tuberculosis report, 2015. Geneva: World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
10. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report. 2018.

Поступила 09.02. 2020