

**В. О. Стриж, В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, Л. Б. Ярощук, О. І. Білогорцева,
Н. В. Симоненкова, О. Є. Сіваченко**
**ВОДОРОЗЧИННА ФОРМА БЕТА-КАРОТИНУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ
ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України»

В Україні продовжує зберігатися стан епідемії туберкульозу (ТБ) з неухильним зростанням захворюваності дитячого населення [1]. Останнім часом погіршення клінічної структури захворюваності туберкульозом (збільшення частоти поширених та ускладнених форм, в тому числі й із полі- та мультирезистентністю) спричинює необхідність застосування потужних режимів хіміотерапії. Зі збільшенням кількості одночасно вживаних медикаментів зростає ймовірність побічних алергічних та токсичних реакцій, особливо у дітей, оскільки останнім властива більша чутливість до токсинів енд- й екзогенного походження та значно більша вразливість систем, що покликані протистояти їх негативному впливові [2]. Разом із тим, на тлі ендотоксикації та одночасного вживання хіміопрепаратів формуються вади засвоєння біологічно важливих речовин, у тому числі й вітамінів. Тому актуальним є адекватно підібране та вчасно призначене патогенетичне лікування, яке може забезпечити гладкий перебіг і виликування від туберкульозу [3].

Серед розробок, спрямованих на поліпшення функціонування органів детоксикації у хворих на ТБ, пропонуються різноманітні гепатопротектори, як, наприклад, есенціальні фосфоліпіди, препарати силімарину, вітаміно-мінеральні композиції, а також натуральні дієтичні продукти, що містять чинники з антиоксидантними властивостями. Інтерес представляє водорозчинна форма бета-каротину, яка останніми роками рекомендується дослідниками як джерело каротину, що перетворюється в організмі на ретинол і регулює обмін фосфоліпідів, бере участь у стабілізації клітинних мембран, стимуляції проліферації клітин та ремоделюванні епітелію [4].

Таким чином, виходячи з вищевикладених засад, вважали слушним вивчити вплив водорозчинної форми бета-каротину на якість, тривалість і переносимість основного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у дітей, хворих на вперше виявлений туберкульоз органів дихання (ТБОД).

Матеріали та методи дослідження

Дане клінічне випробування проведено за кошти держбюджету та у відповідності з діючим законодавством України, вимогами Гельсінської декларації (рекомендації для лікарів з проведення біомедичних досліджень із залученням людини, 1964) та GCP [5].

Вивчення ефективності патогенетичної терапії вперше виявленого ТБОД у дітей виконано на 110 пацієнтах віком від 6 до 17 років, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань органів дихання у дітей Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені

Ф. Г. Яновського АМН України протягом 2007–2008 рр. В основну групу увійшло 60 осіб, у контрольну — 50 дітей, ідентичних основній групі за віком, статтю, формами туберкульозу та режимами хіміотерапії. Хлопчиків і дівчаток в основній групі було 40,0 % та 60,0 %, у контрольній — 46,0 % та 54,0 %, $P > 0,05$. Режими хіміотерапії склались із таких препаратів як ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, піразинамід, етамбутол.

На початку дослідження структура хворих за клінічними формами ТБОД в основній та контрольній групах була такою: туберкульоз внутрішньогрудних лімфовузлів складав 18,3 % та 14,0 %, первинний туберкульозний комплекс — 5,0 % та 8,0 %, вогнищевий туберкульоз — 21,7 % та 22,0 %, інфільтративний — 35,0 % та 38,0 %, дисемінований — 16,7 % та 18,0 %, фіброзно-кавернозний — 3,3 % та 0 %, $P > 0,05$. У кожній групі частіше зустрічалося однобічне ураження легень і поширені процеси: основна — 76,7 %, контрольна — 82,0 %, $P > 0,05$. Фази ТБОД мали таких розподіл: інфільтративна без розпаду та обсіювання — 43,4 % та 56,0 %; з наявністю розпаду та/або обсіювання — 48,3 % та 38,0 %; ущільнення та/або початкової кальцинації з ознаками активності специфічного процесу — 8,3 % та 6,0 %. Ускладнений перебіг спостерігався у 18,3 % та 10,0 % осіб відповідно ($P > 0,05$) та характеризувався порушенням бронхіальної прохідності, формуванням туберкульозу бронхів (в тому числі виразкова форма), ателектазу, ексудативного плевриту, кровохаркання, дихальної недостатності, спонтанного пневмотораксу.

Різниця між групами стосувалась способу патогенетичного лікування: пацієнти основної групи окрім традиційної антимікобактеріальної терапії, препаратів силімарину та вітаміно-мінеральних комплексів додатково отримували водорозчинну форму бета-каротину. У випадках загострення вогнищ хронічної неспецифічної інфекції проводили відповідну корекцію. Дітей з обтяженим алергогічним анамнезом не було. Лише 1/3 всіх хворих відносились до групи таких, що часто й тривало хворіють.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою клініко-рентгенологічної картини, показниками бактеріовиділення у МБТ-позитивних пацієнтів (мікробіологічними методами) з використанням шкали: лікування ефективне — лікування неефективне. Лікування вважали неефективним у випадках відсутності позитивної динаміки відповідних показників або їх погіршення, наявності ускладнень та/або великих залишкових змін; при завершенні повного курсу АМБТ, якщо бактеріовиділення не припинилося, каверни не загоїлися, а у хворого з відсутністю виділення МБТ і деструкції не відбулось розсмоктування інфільтрації чи туберкульозних вогнищ (або останні не ущільнилися).

Шкалу розподілу суб'єктивних і об'єктивних ознак хвороби градуювали в балах відповідно до ступеню їх виразності: 0 — відсутність ознаки; 1 — слабкий ступінь виразності або просто наявність ознаки; 2 — помірний ступінь виразності; 3 — значний ступінь виразності.

Для об'єктивізації отриманих у дослідженні відмінностей у групах порівняння за показниками інтенсивності й темпами зворотнього розвитку клінічних і рентгенологічних симптомів ТБ був здійснений інтегральний аналіз результатів клінічних спостережень з обрахунком інтегрального показника патології (I, II, III), ступеня поліпшення клінічної картини Si та інтегрального показника порівняльної ефективності K [6].

Накопичення даних досліджень та їх математична обробка виконувалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистичну обробку отриманих даних проводили параметричними методами із застосуванням критерію Ст'юдента, якщо розподіл змінних у варіаційних рядах відповідав нормальному закону. В інших випадках використовували непараметричні методи та критерій Уїлкоксона [7].

Результати та їх обговорення

Виходячи з різних підходів до патогенетичної терапії ТБ, отримано суттєву різницю якісного та кількісного характеру у регресії клінічної патологічної симптоматики. Проведення комплексної поліхіміотерапії вперше

виявленого ТБОД у дітей на фоні вживання водорозчинної форми бета-каротину супроводжувалось більш швидким та стійким згасанням клінічних проявів ТБ з нормалізацією загального стану: вже з першого тижня відновлювалась температура тіла, через місяць зникало мокротиння, через 2 міс. — кашель і вдавалось повністю подолати інтоксикацію. У контролі через 2 міс. лікування мали ознаки інтоксикації ще 34,1 % хворих, у тому числі з субфебрильною температурою — 21,1 %. Застосування водорозчинної форми бета-каротину в комплексній поліхіміотерапії сприяло скороченню терміну інволюції інтоксикаційного синдрому в середньому на 3 тижні, а швидкості відновлення маси тіла, як показника відновлення анаболічних процесів, — на 1,3 міс.

Швидкість розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін за результатами рентгеномографічного обстеження органів грудної порожнини віддзеркалена у таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, через 2 міс. лікування розсмоктування більшої частки інфільтративних змін спостерігалось у 86,7 % дітей основної групи та в 54,0 % контрольної, тобто в 1,6 рази більше, $P < 0,05$. Через 4 місяці різниця між групами дещо скоротилась, оскільки кратність перевищення частоти таких випадків впала в 1,4 рази.

За аналогічними тенденціями відбувалось і повне розсмоктування ТБ змін. Через рік здоровими виявилось 83,3 % дітей основної групи та лише 40,0 % осіб контролю ($P < 0,001$), ще через 2 міс. в основній групі хворих не

Таблиця 1

Динаміка зникнення туберкульозних рентгенологічних змін у залежності від способу патогенетичної терапії туберкульозу у дітей

Терміни, міс.	Групи дітей			
	Основна, n = 60		Контрольна, n = 50	
	Абс.	(M±m) %	Абс.	(M±m) %
Виразена позитивна динаміка рентгенологічних проявів туберкульозу				
< 2	52	86,7±9,3	27	54,0±7,3 *
2–4	57	95,0±9,7	33	66,0±8,1 *
> 4	60	100,0	50	100,0
Повне загоєння туберкульозних змін				
≤ 6	9	15,0±3,7	6	12,0±3,2
8	21	35,0±5,8	11	22,0±4,5
10	34	56,7±7,5	14	28,0±5,2 *
12	50	83,3±9,1	20	40,0±6,2 **
14	60	100,0	36	72,0±8,5 *
16	–	0±10,1	50	100,0 **
Терміни загоєння порожнин розпаду				
Середнє, міс.	6,6±0,4	8,1±0,6 *		
Залишкові зміни				
Відсутні	33	55,0±7,4	14	28,0±5,2 *
Малі	23	38,3±6,1	28	56,0±7,4
Великі	4	6,7±2,3	8	16,0±3,8 *
Термін рентгенологічного вилікування				
Середнє, міс.	10,4±0,4		11,9±0,5 *	

Примітка. * — різниця достовірна між групами: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка ефективності різних способів лікування за клінічними та рентгенологічними ознаками (у балах)

Терміни лікування та інтегральні показники	Ознаки ефективності терапії			
	Клінічні		Рентгенологічні	
	Основна, n = 60	Контрольна, n = 50	Основна, n = 60	Контрольна, n = 50
До лікування				
I П П, (M±m)	3,3±0,18	3,5±0,22	2,1±0,09	2,3±0,08
Через 2 місяці				
I П П, (M±m)	2,5±0,12	3,2±0,16 *	1,6±0,07	1,9±0,07 *
Si, (M±m)	0,8±0,1	0,3±0,07 **	0,5±0,04	0,4±0,03 *
Ki	2,7		1,3	
K	2,0			
Клінічне вилікування				
I П П, (M±m)	0,31±0,07	0,94±0,12 **	0,15±0,03	0,5±0,04 **
Si, (M±m)	2,99±0,13	2,56±0,17 *	1,95±0,02	1,8±0,02 **
Ki	1,2		1,08	
K	1,1			

Примітка. * — різниця достовірна між групами: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$.

було, а в контрольній вилікувалось лише 72,0 % осіб. Середня тривалість основного курсу терапії в основній групі склала 10,4 міс., у контрольній — 11,9 міс., $P < 0,05$. Рецидивів кровохаркання протягом терапії не було.

За рентгенологічними даними (див. табл. 1) порожнини розпаду загоїлись у всіх дітей основної групи через 10 міс. лікування, а контрольної — лише через рік. Тобто, на фоні бета-каротину протягом першого півріччя швидкість загоєння деструктивних змін у легенях серед пацієнтів основної групи виявилась в 1,6 рази вищою ($P < 0,05$), ніж серед дітей контролю. Середній термін загоєння порожнин розпаду в основній групі перевищив контроль на 1,5 міс. ($P < 0,05$). Великих порожнин розпаду не було в жодній групі, а чисельні виявлені тільки в 4 (6,7 %) та 3 (6,0 %) дітей відповідно. Залишкові зміни сформувались у 45,0 % хворих основної та 72,0 % осіб контрольної групи, що в 1,6 рази менше, $P < 0,05$. В обох групах переважали малі залишкові зміни ($P > 0,05$), а великих наслідків туберкульозу в пацієнтів, які отримували бета-каротин, виявилось на 9,3 % або у 2,4 рази менше, $P < 0,05$.

Отже, вдвічі більше дітей основної групи, порівняно з контролем, одужували від ТБ без залишкових змін ймовірно за рахунок кератопластичних властивостей каротину, вітамінів Е та С, які є складовими водорозчинної форми бета-каротину.

Інтегральний аналіз результатів клінічних спостережень наведений в таблиці 2.

За даними таблиці 2 видно, що вже наприкінці 2-го місяця комплексного лікування ступінь поліпшення клінічної картини у дітей, які отримували бета-каротин, становив 0,8 балів, а в дітей контрольної групи — 0,3 балів ($P < 0,001$), рентгенологічної картини — 0,5 та 0,4 відповідно ($P < 0,05$).

Як наслідок, через 2 місяці інтенсивного лікування коефіцієнт ефективності застосованого бета-каротину (Ki), порівняно з традиційною терапією, дорівнював 2,7

за клінічною симптоматикою та 1,3 за швидкістю розсмоктування інфільтративно-вогнищевих змін. Виразність клінічних проявів (I П П) у дітей основної групи продовжувала знижуватись також і протягом наступних місяців, хоча темпи регресу клінічної симптоматики у дітей обох груп були вже нижчими. Частота ж позитивних рентгенологічних змін, відновлення структури і функції легень відбувались переважно саме протягом фази подовження терапії.

В цілому, інтегральний показник порівняльної ефективності терапії (Ki) показав, що за клінічними ознаками ефективність комплексного лікування ТБОД у дітей на фоні водорозчинної форми бета-каротину була вищою, порівняно з традиційними режимами в 1,9 рази, а за рентгенологічними критеріями — в 1,2 рази. Загальна ефективність основного курсу лікування, як середнє Ki клінічних та рентгенологічних ознак, виявилась в 1,1 рази вищою, в тому числі інтенсивної фази — вдвічі.

Зважаючи на те, що серед обстежених дітей переважали хворі з первинними формами ТБОД, відсоток бактеріовиділювачів був незначним. На початку лікування позитивних результатів мікроскопічного та культурального дослідження промивних вод бронхів на МБТ виявлено в основній групі 20,0 %, у контрольній — 22,0 %. Темпи конверсії промивних вод бронхів суттєво не відрізнялись між групами та складалі відповідно (1,4±0,1) та (2,0±0,2) міс. Тобто, мікробіологічна конверсія промивних вод бронхів встановлена у 100 % хворих обох груп протягом інтенсивної фази хіміотерапії.

Підсумкова оцінка ефективності лікування дітей у групах представлена в таблиці 3.

За даними таблиці 3 вилікування настало у більшості хворих обох груп, проте випадків невдалого лікування, які супроводжувались великими залишковими змінами й потребували хірургічного втручання, виявилось в основній групі у 2,4 рази менше ($P < 0,05$).

Таблиця 3

Оцінка ефективності комплексних режимів протитуберкульозної терапії

Ефективність терапії	Групи дітей			
	Основна, n = 60		Контрольна, n = 50	
	Абс.	(M±m) %	Абс.	(M±m) %
Вилікування	56	93,3±9,7	42	84,0±9,1
Невдача лікування	4	6,7±2,3	8	16,0±3,8 *

Примітка. * — різниця достовірна між групами (P < 0,05)..

Висновки

Виходячи з вищевикладеного, додаткове призначення водорозчинної форми бета-каротину при лікуванні ТБ у дітей сприяє підвищенню ефективності АМБТ в інтенсивну фазу вдвічі (за рахунок більш швидкого згасання клінічної симптоматики) та всього основного курсу терапії в 1,1 рази за рахунок зменшення в 2,4 рази частоти великих залишкових змін і прискорення в 1,6 рази загоєння порожнин розпаду. У результаті основний курс лікування скоротився в середньому на 2,3 місяці, що визначено за показниками рентгенологічної редукції сумарного обсягу інфільтративно-вогнищевих змін в органах дихання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Речкіна, О. О. Епідеміологічні аспекти дитячого туберкульозу в Україні [Текст] / О. О. Речкіна, В. В. Куц // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 2. — С. 53–56.
2. Оцінка значимості побочних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу [Текст] / Ю. І. Фещенко [и др.] // Укр. мед. Часопис. — 2008. — № 3 (65). — С. 117–125.
3. Мадасова, В. Г. Опыт применения гепатопротекторов при лечении детей и подростков больных туберкулезом [Текст] / В. Г. Мадасова, А. В. Аксенова // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 21–23.
4. Фармакологія: 8.1 Препарати жиророзчинних вітамінів. [Електронний ресурс] — Режим доступу : <http://readbookz.com/book/194/7339.html>. — Заголовок з екрану.
5. Наказ МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» : [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/docID=6878>.
6. Лукьянова, Е. М. Современные методы медицинской информатики в педиатрической науке и практике [Текст] / Е. М. Лукьянова, С. М. Макеев // Педиатрия. — 1988. — № 3. — С. 5–11.
7. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — М. : «Морион Лтд», 2001. — 688 с. — ISBN 966-7632-33-4.

ВОДОРОЗЧИННА ФОРМА БЕТА-КАРОТИНУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

В. О. Стриж, В. П. Костроміна, О. О. Речкіна,
Л. Б. Ярошук, О. І. Білогорцева, Н. В. Симоненкова,
О. Є. Сіваченко

Резюме

У статті представлено аналіз ефективності лікування туберкульозу органів дихання у 110 дітей віком від 6 до 17 років: основна група — 60 дітей, контрольна — 50. Встановлено, що комбінація протитуберкульозних препаратів з водорозчинною формою бета-каротину сприяє майже вдвічі більш швидкому згасанню клінічної симптоматики, прискоренню в 1,6 рази загоєння порожнин розпаду та зменшенню в 2,4 рази частоти великих залишкових змін (p < 0,05). Основний курс лікування скоротився на 2,3 місяці за показниками рентгенологічної редукції сумарного обсягу інфільтративно-вогнищевих змін в органах дихання.

WATER-SOLUBLE FORM OF BETA-CAROTIN AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

V. O. Strizh, V. P. Kostromina, O. O. Rechkina, L. B. Yaroshuk, O. I. Belogortseva, N. V. Symonenkova, O. Ye. Sivachenko

Summary

The respiratory tuberculosis treatment effectiveness was studied among 110 children aged 6–17 years old: 60 children formed basic group and 50 — the control one. It was estimated that treatment with combination of anti-tuberculosis drugs and water-soluble beta-carotin promoted the rapid clinical symptoms disappearance, acceleration of cavities closure and decreasing the rate of large residual lesions (p < 0,05). The basic course of treatment became shorter on 2,3 months according to the indices of radiological reduction of the total volume of local lung lesions.