

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННО-ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ ОТДЕЛЕНИИ

И.С. Гельберг, д.м.н., профессор; С.Б. Вольф, д.м.н., доцент;
 Д.В. Шевчук, к.м.н.; В.С. Авласенко, к.м.н., доцент;
 Е.Н. Алексо, к.м.н., доцент; С.Н. Демидик; Е.В. Чалая; О.М. Коршук;
 Ж.Л. Сенько; А.С. Цветницкая; Ю.А. Шейфер; С.П. Гайко Кафедра
 фтизиатрии
 УО «Гродненский государственный медицинский университет»
 ГОКЦ «Фтизиатрия»

Обследованы 345 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении, из которых у 117 определялась множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) (основная группа), а у 228 – таковая не выявлена (группа сравнения). Выявлены более тяжелые клинические проявления туберкулеза при наличии МЛУ МБТ: более молодой возраст больных, преобладание распространенных форм, значительное бактериовыделение (93.2%), склонность к рецидивирующему течению, высокая частота отягощающих факторов и лекарственной устойчивости одновременно к 4 и более противотуберкулезным препаратам (ПТП).

У 80 пациентов с МЛУ МБТ изучены результаты стационарного лечения. Большинство пациентов (61.3%) находилось в стационаре более шести месяцев, а до трех месяцев – всего 11,3%. Прекращение бактериовыделения достигнуто у 72.0%, заживление полостей распада – у 63.6%. Лечение признано в целом эффективным у 72.5% пациентов. Летальность – 3.75%.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий, клиника, лечение, эффективность.

345 hospitalized patients with tuberculosis of the respiratory organs have been investigated, of these 117 patients have been diagnosed as having multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis (MDR-MBT) (main group), 228 patients were bacterium free (control group). The more severe clinical tuberculosis manifestations in the presence of MDR-MBT were: younger age, domineering common forms, almost total bacterial discharge (93.2%), high incidence of aggravating factors, susceptibility to recurrences, high incidence of drug resistance to 4 and more antituberculosis drugs at once.

In 80 patients with MDR-MBT the outcomes of hospital treatment have been studied. The majority of patients (61.3%) had been treated in hospital for over six months, and up to three months – only 11.3%. The cessation of bacterial discharge was achieved in 72.0% patients, lumen healing – in 63.6%. In general the treatment was found effective in 72.5% of cases. Fatality was as high as 3.75%.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistant mycobacterium, clinic, treatment.

Термин множественно-лекарственноустойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ) обозначает наличие у пациента туберкулезного процесса, вызванного микобактериями туберкулеза (МБТ), обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или мультирезистентностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Это означает, что МБТ резистентны одновременно к наиболее активным в отношении МБТ ПТП – изониазиду и рифампицину, а также к любым другим ПТП. Проблема МЛУ туберкулеза является одной из самых актуальных и до сих пор не решенных в современной фтизиатрии.

По данным некоторых авторов [1, 12], наиболее высокий уровень МЛУ-туберкулеза наблюдается в Восточной Европе, Юго-Восточной Азии и на территории бывшего Советского Союза. В Беларуси в 2007-2008 гг. среди подростков число лиц с МЛУ МБТ составило 47,7% от бактериовыделителей этой группы [3]. В Гродненской области в 2010 году из общего числа бактериовыделителей (732) МЛУ МБТ обнаружены у 286, т.е. в 39,1%. В Беларуси в 2003-2008 гг. частота МЛУ МБТ среди вновь выявленных больных выросла с 8,8 до 16,7%, среди ранее леченных – с 23,3 до 42,0%, среди контингентов – с 30,3 до 46,8% [10].

Считают, что мультирезистентные штаммы МБТ обладают высокой инфицирующей трансмиссивностью и

могут вызывать прогрессирующие формы туберкулеза легких [11]. У детей и подростков также чаще отмечалось острое начало, более выражен интоксикационный синдром, нередко развиваются диссеминированные формы туберкулеза [9]. При этом возникают выраженные нарушения иммунорезистентности организма больного [4]. В литературе приводятся неоднозначные данные об эффективности лечения МЛУ туберкулеза. Так, из 136 больных с МЛУ МБТ после полного курса лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у 45 (33,1%) [6], другими авторами получена более высокая результативность. Среди 100 пациентов с МЛУ туберкулезом, непрерывно лечившихся в течение двух лет, прекращение бактериовыделения произошло у 70%, 19 прервали лечение, летальность за этот период составила 7% [2]. В клинике РНПЦ Пиф РБ у впервые выявленных больных прекращение бактериовыделения наступило в 81,3%, заживление полостей распада в 71,1% случаев, при рецидивах, соответственно, 83,4% и 32%, при хронических формах – 52,3%, заживления же полостей распада не наступило [5].

Целью настоящего исследования является определение особенностей клиники и течения туберкулеза, обусловленного МБТ с МЛУ, оценка эффективности стационарного лечения этих больных в условиях специализированного отделения.

Материалы и методы

Обследовано всего 345 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на лечении в клинике Гродненского областного противотуберкулезного диспансера, которые были разделены на 2 группы. Основная состояла из 117 больных, у которых были выявлены МЛУ МБТ, группа сравнения состояла из 228 пациентов, у которых были выявлены лекарственно-чувствительные МБТ. Пациенты с МЛУ МБТ в настоящее время находятся в специализированном отделении, выделенном для лечения такого рода больных, в котором используются более строгие методы инфекционного контроля.

На каждого пациента заведены разработанные на кафедре фтизиатрии УО «ГрГМУ» карты обследования с определением исходных показателей (карта 1), методик и результатов стационарного лечения (карта 2) и наблюдения после выписки (карта 3) для определения отдаленных результатов. Из числа пациентов основной группы у 80 человек изучены схемы лечения в стационаре, его сроки и эффективность. Определены непосредственные результаты по общепринятым показателям: ликвидация клинических проявлений, прекращение бактериовыделения (с подтверждением методом посева на питательные среды), заживление полостей распада, рентгенологическая динамика.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты обследования пациентов обеих групп при поступлении в стационар: данные о возрастном-половом составе, показатели, характеризующие клинические проявления туберкулезного процесса.

Из приведенной таблицы видно заметное различие между группами по ряду показателей. Реже в основной группе встречались пациенты пенсионного возраста. Ограниченные формы туберкулеза, такие как очаговый и туберкулема, диагностированы в основной группе всего у 10,2% больных, тогда как среди пациентов без МЛУ МБТ – в 27,2% ($p < 0,05$). Только в основной группе наблюдался фиброзно-кавернозный туберкулез легких (4,3%), значительно чаще, 93,2% против 56,2% ($p < 0,01$), обнаруживалось бактериовыделение, а также наличие интоксикационного синдрома, 74,4% против 41,1% ($p < 0,01$).

В основной группе преобладали пациенты с рецидивами туберкулезного процесса – 59,8%, имеются лица с хроническим его течением, в то время как при отсутствии МЛУ МБТ – впервые выявленные больные («новый случай») по терминологии ВОЗ) – 86,0%. В то же время наличие почти трети вновь выявленных, еще не получавших ПТП, но уже с наличием МЛУ МБТ в общем числе пациентов, является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о значительном резервуаре микобактерий туберкулеза с МЛУ и возможностью инфицирования ими. Из отягощающих факторов, способствующих возникновению туберкулеза и утяжеляющих его течение и прогноз, в основной группе достоверно чаще встречались злоупотребление алкоголем и заболевания ЖКТ.

Таким образом, для МЛУ-ТБ характерно некоторое преобладание более молодого возраста, в трудоспособном находились 94,0% пациентов против 81,6% пациентов без МЛУ МБТ ($p > 0,05$). Он исходно характеризуется более тяжелым течением, преобладающим распространенных форм туберкулеза, значительным бактериовыделением (93,2%), что обуславливает его высокую эпидемиологическую опасность, склонностью к рецидивирующему течению, наличием у большинства пациентов отягощающих факторов, негативно влияющих на эффективность лечения.

Данные о характере лечения в основной группе и его непосредственных результатах приводятся в отношении 80 пациентов, которые выписаны из клиники. Общая длительность стационарного лечения составила: до 3-х месяцев – у 9–11,3%, 3–6 месяцев – 22–27,5%, 6–9 – 25–31,2%, свыше 9 месяцев – 24–30%. Краткие сроки стационарного лечения у 5 пациентов зависели от наличия ограниченного туберкулезного процесса без распада и бактериовыделения, двое умерли от прогрессирующего туберкулеза, два пациента самовольно прервали лечение. Критерием окончания интенсивной фазы терапии и перевода на проводимую амбулаторную фазу продолжения является прекращение бактериовыделения и по

Таблица 1 – Возрастно-половой состав и клиническая характеристика туберкулеза органов дыхания у больных с наличием МЛУ МБТ и без неё

Наименование показателя	Число пациентов и процент			
	основная группа	группа сравнения	p	всего
Общее число пациентов	117 – 100%	228 – 100%	-	345 – 100%
<i>Пол</i>				
Мужской	97 – 82,9%	193 – 84,6%	>0,05	290 – 84,1%
женский	20 – 17,1%	35 – 15,4%	>0,05	55 – 15,9%
<i>Возраст</i>				
До 30 лет	18 – 16,3%	34 – 14,9%	>0,05	52 – 15,1%
30-49 лет	71 – 61,5%	122 – 53,5%	>0,05	193 – 55,9%
50-59 лет	22 – 18,8%	39 – 17,1%	>0,05	61 – 17,7%
60 лет и старше	5 – 4,3%	33 – 14,5%	<0,05	38 – 11,0%
<i>Клиническая форма туберкулеза</i>				
Очаговый	8 – 6,8%	52 – 22,8%	<0,05	60 – 17,4%
Инфильтративный	76 – 64,9%	120 – 52,6%	<0,05	196 – 56,8%
Диссеминированный	15 – 12,8%	38 – 16,7%	>0,05	53 – 15,4%
Туберкулема	4 – 3,4%	10 – 4,4%	>0,05	14 – 4,1%
Казеозная пневмония	2 – 1,7%	8 – 3,5%	>0,05	10 – 2,9%
Кавернозный	3 – 3,4%	-	-	3 – 0,9%
Фиброзно-кавернозный	6 – 4,3%	-	-	6 – 1,7%
Прочие	2 – 1,7%	-	-	2 – 0,6%
<i>Бактериовыделение</i>				
МБТ+	109 – 93,2%	129 – 56,2%	<0,01	238 – 69,0%
МБТ-	8 – 6,8%	99 – 43,8%	<0,01	31,0%
<i>ЛУ МБТ</i>				
К 1 препарату	-	24 – 18,6%*	-	24 – 10,1%
К 2 препаратам	-	8 – 6,2%*	-	8 – 3,4%
МЛУ (в настоящее время и ранее)	117 – 100%	-	-	117 – 49,1%
* к числу бактериовыделителей				
<i>Клинические проявления интоксикации</i>				
Выраженные	28 – 23,9%	61 – 26,8%	>0,05	89 – 25,8%
Умеренные	59 – 50,4%	81 – 35,5%	<0,05	140 – 40,5%
Всего с наличием проявлений интоксикации	87 – 74,4%	142 – 41,1%	<0,01	229 – 66,3%
Отсутствуют	30 – 25,6%	86 – 37,7%	>0,05	116 – 33,6%
Наличие полостей распада	72 – 61,5%	127 – 55,7%	>0,05	199 – 57,7%
<i>Выявление</i>				
Впервые выявлен (новый случай)	36 – 30,8%	196 – 86,0%	<0,01	232 – 67,2%
Рецидив (обострение)	70 – 59,8%	32 – 14,0%	<0,01	102 – 29,6%
Хроническое течение	11 – 9,4%	-	-	11 – 3,1%
<i>Некоторые отягощающие факторы</i>				
Сахарный диабет	6 5,1	14 – 6,1	>0,05	20 – 5,8
ХНЗОД	17 -14,5	28 – 12,3	>0,05	45 – 13,0
Заболевания ЖКТ и печени	29 – 24,8	29 – 12,7	>0,05	58 – 16,8
Злоупотребление алкоголем	70 – 59,8	74 – 32,5	<0,01	144 – 41,7

возможности закрытие полости распада. Краткие сроки лечения связаны нередко с самовольным уходом из стационара. На этих пациентов, если у них нет оснований для перевода на амбулаторное лечение, материалы передаются в суд и решается вопрос о принудительном лечении в специализированной туберкулезной больнице «Боярь».

Одновременно 4 ПТП принимали всего 6 пациентов (1,5%), 5 ПТП – 56 (70,0%), 6 ПТП – 15 (18,75%) и более 6 ПТП – 3 человека (3,75%). Наиболее часто использовались резервные ПТП: амикацин у 60 (75%) пациентов, фторхинолоновые препараты (офлоксацин, левофлоксацин) – у 59 (73,7%), протионамид – у 51 (63,7%), ПАСК – у 48 (60%), из основной группы – пиразинамид – у 68 (85%) и этамбутол – у 60 (75%). В виду приема значительного числа ПТП, преимущественно резервных, которые в целом более токсичны, чем основные, у 63 пациентов (78,7%) выявлялись побочные реакции на химиотерапию. Это значительно чаще чем в группе сравнения, где они развились у 75 из 228, т.е. в 32,9% ($p < 0,01$). Средней степени тяжести и тяжелыми они были у 29 (46%), неустраняемыми – у 18 (28,6%), в основном – снижение слуха, связанное с ототоксическим действием аминогликозидных ПТП. Наряду с химиотерапией, у ряда больных использовались патогенетические методы лечения: терапия глюкокортикоидами (10%), метилурацил (10%), физиотерапия (33,8%), иммуномодуляторы (17,5%), витаминотерапия (65%). Двум пациентам наложен искусственный пневмоторакс.

В результате проведенного лечения прекращение бактериовыделения наступило у 55 из 75 бактериовыделителей, т.е. в 73,3%, заживление полостей распада – у 42 из 66 (63,6%) пациентов с их исходным наличием. Клинические проявления специфической интоксикации перестали выявляться у 55 из 65 (84,6%) больных, у которых они определялись при поступлении. Положительная рентгенологическая динамика туберкулезного процесса наблюдалась у 71 пациента из 80 (88,7%), однако у 17 (21,2%) она не была значительной.

При оценке непосредственных результатов лечения оно признано эффективным у 58 человек т.е. в 72,5%, летальность до настоящего времени составила 3,75% (3 пациента). В целом такие результаты с учетом особенностей данного контингента больных: высокая частота МЛУ МБТ к 4-м и более ПТП одновременно, отягощающих факторов, особенно злоупотребления алкоголем, побочных реакций на ПТП; исходного характера туберкулезного процесса – следует считать достаточно высокой. Резервы для повышения эффективности лечения видятся в активном привлечении всех без исключения пациентов, превративших его, к более широкому и целенаправленному использованию патогенетических методов, в первую очередь, обладающих иммуномодулирующим действием, стимулирующим процессы заживления, способствующих нормализации метаболизма, а также хирургического лечения в показанных случаях. Это позволит, возможно, сократить сроки стационарного лечения и повысить его эффективность.

Выводы

1. Для туберкулеза, обусловленного МБТ с МЛУ, характерно более тяжелое клиническое течение с выраженным интоксикационным синдромом, значительным бак-

териовыделением, склонностью к рецидивирующему течению.

2. Больные с МЛУ-туберкулезом представляют серьезную эпидемиологическую опасность, о чем свидетельствует высокий удельный вес среди них впервые выявленных пациентов и требуют длительного нахождения в стационаре.

3. Несмотря на наличие затруднений в терапии этих больных, обусловленных высокой частотой отягощающих факторов, побочных реакций на ПТП, а также ЛУ к 4-7 ПТП одновременно, при длительном стационарном лечении непосредственный эффект достигнут у 72,5% пациентов.

Литература

- Беседа, М.С. Полирезистентный туберкулез – угроза человечеству / М.С. Беседа, П.С. Фишер, И.Джи Ким. – 2001. – С. 15-40.
- Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / А.Г. Хоменко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 1. – С. 22-27.
- Емельянова, Н.А. Лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам у подростков с туберкулезом органов дыхания на современном этапе / Н.А. Емельянова, П.С. Кривонос, Ж.И. Кривошеева // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop Tb» в практическое здравоохранение : матер. международной науч.-практ. конф., Гродно, 24–25 сентября 2009. – Гродно, 2009. – С. 95-97.
- Коковкина, А.В. Основные направления клеточного иммунитета у впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / А.В. Коковкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 4. – С. 28-33.
- Эффективность интенсивной фазы химиотерапии у больных с мультирезистентными формами туберкулеза легких / П.С. Кривонос [и др.] // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop Tb» в практическое здравоохранение : матер. международной науч.-практ. конф., Гродно, 24–25 сентября 2009. – Гродно, 2009. – С. 217-219.
- Левчук, Л.И. Результаты работы отделения для лечения больных с МЛУ и принудительного лечения / Л.И. Левчук, А.Г. Пуховский, В.А. Брусевич // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop Tb» в практическое здравоохранение : матер. международной науч.-практ. конф., Гродно, 24–25 сентября 2009. – Гродно, 2009. – С. 224-227.
- Мишин, В.Ю. Современная стратегия лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / В.Ю. Мишин // Лечащий врач. – 2000. – № 3. – С. 4-9.
- Панова, Л.В. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 20-22.
- Результаты внедрения системы мониторинга туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм / Е.М. Скрыгина [и др.] // Медицинская панорама. – 2009. – № 12. – С. 77-78.
- Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, получавших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зелен и свет» ВОЗ в 2005 году в Архангельской области / В.А. Власова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44-49.
- Сахелашвили, М.И. Структура и течение химиорезистентного туберкулеза у детей и подростков / М.И. Сахелашвили // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 33-36.
- Gillespie S.H. Evolution of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective / S.H. Gillespie // Antimicrob agents chemother. – 2002. – Vol. 46. – № 2. – P. 267-274.

Поступила 25.06.2011