

УДК 616.24-002.5:615.015.8(477.54)

ПРОБЛЕМЫ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Потейко П.И., Константиновская О.С., Рогожин А.В., Ляшенко А.А., Лебедь Л.В.,
¹Синенко Т.А., ¹Кузнецова И.Н.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина
¹КЗОЗ «Областная туберкулезная больница №1», Харьков, Украина

Определено, что у пациентов с химиорезистентным туберкулезом (ХРТБ) клиническая картина более ярко выражена, чем у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и с рецидивом туберкулеза. Среди пациентов с ХРТБ в 100% случаев определена устойчивость к трем основным препаратам 1-го ряда (изониазид, рифампицин, стрептомицин). У пациентов с туберкулезом с расширенной резистентностью в 90% случаев МБТ устойчивы не менее чем к 7 препаратам.

У пациентов, получавших лечение по общелечебной категории, положительная динамика получена в 64,3% случаев, что достоверно выше, чем в группе паллиативной терапии. Отрицательная динамика и торпидное течение достоверно выше в группе паллиативного лечения. Исход у пациентов с ХРТБ достоверно не различался в обеих группах. Летальность в обеих группах не выходила за пределы статистических показателей летальности в противотуберкулезных учреждениях Украины.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез, лечение туберкулеза, противотуберкулезные препараты, устойчивость.

Туберкулез на сегодняшний день является актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире [7].

В 1995 г. в Украине была провозглашена эпидемия туберкулеза – заболеваемость стремительно увеличивалась и превысила эпидемический порог – 50 случаев на 100 тыс. населения. В 2005 г., когда регистрировали наивысший уровень этого показателя, он составлял 84,1 случая на 100 тыс. населения. В результате реализации Общегосударственной программы противодействия заболеванию туберкулезом на 2007-2011 гг. в Украине достигнуты существенные положительные сдвиги относительно эпидемиологической ситуации по туберкулезу. С 2006 г. отмечается медленное уменьшение показателей заболеваемости и смертности [4].

В 2013 г. заболеваемость в Харьковской области составляла 42,3 случая на 100 тыс. населения, смертность от туберкулеза – 11 на 100 тыс. населения [5].

На фоне постепенной стабилизации эпидемических показателей на современном этапе угрозу представляет распространение мультирезистентного туберкулеза (МРТБ).

Согласно Приказу МЗ Украины № 620 от 04.09.2014 г., мультирезистентный туберкулез (МРТБ) – это форма туберкулеза, когда пациент выделяет микобактерии туберкулеза, резистентные как минимум к изониазиду и рифампицину, а часто и к большому количеству противотуберкулезных препаратов I и II ряда, что подтверждено лабораторным методом в тесте медикаментозной чувствительности. Туберкулез с расширенной медикаментозной резистентностью (РРТБ) – резистентность МБТ одновременно к изониазиду, рифампицину и к одному из 2-х групп противотуберкулезных препаратов II ряда – аминогликозидам (амикацин, канамицин и капреомидин) и фторхинолонам [3].

По данным ВОЗ, в Украине мультирезистентный туберкулез имеют 16% пациентов, которым впервые установили диагноз туберкулеза, и 44% пациентов с рецидивом заболевания. Около 8% впервые заболевших прерывают лечение, 12% – умирают [4].

Количество случаев химиорезистентного туберкулеза увеличилось с 2009 г. практически в 3 раза благодаря внедрению современных методов диагностики. Из общего количества пациентов с мультире-

зистентным туберкулезом 13% составили пациенты с расширенной резистентностью к противотуберкулезным препаратам (РРТБ) [3].

Основная цель лечения – снизить распространение туберкулеза, а задача – излечить пациента в максимально короткий срок с наименьшими остаточными туберкулезными изменениями, предупредить рецидив заболевания и летальность, защитить членов семьи и общество от инфекции [2].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения химиорезистентного туберкулеза среди пациентов Харьковской области.

Материалы и методы

С декабря 2013 г. по декабрь 2014 г. нами проанализировано 67 историй болезни пациентов с разным типом туберкулезного процесса, находившихся на лечении в стационаре КЗОЗ «Областная туберкулезная больница №1», г. Харьков: 7 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ), 12 – с рецидивом туберкулеза легких (РТБ) и 48 – с химиорезистентным туберкулезом легких (ХРТБ), из которых 19 (39,6%) пациентов с мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) и 29 (60,4%) – с туберкулезом с расширенной резистентностью (РРТБ). Пациенты отбирались слепым методом.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью IBM SPSS 22. Таблицы сопряженности анализировались с помощью двустороннего критерия Пирсона хи-квадрат (χ^2). Нулевая гипотеза отклонялась при уровне статистической значимости (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ВДТБ было 2 мужчин и 5 женщин. Средний возраст составил 78 лет. Это связано с тем, что в стационаре КЗОЗ «ОТБ №1» – единственное в Харьковской области отделение для лечения туберкулеза у пациентов – ветеранов войны и приравненных к ним категорий. Среди пациентов с РТБ было 10 мужчин и 2 женщины. Средний возраст составил 52 года. Среди пациентов с химиорезистентным туберкулезом (МРТБ и РРТБ) было 39 мужчин и 9 женщин. Средний возраст – 46 лет.

При поступлении пациенты представляли различные грудные и интоксикационные жалобы. Основные из них представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Жалобы, предъявляемые пациентами с разными типами туберкулеза легких

Клинические симптомы	Тип туберкулеза легких					
	ВДТБ (n=7)		РТБ (n=12)		Х Р Т Б (n=48)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кашель	6	85,7	10	83,3	47	97,9
Отделение мокроты	5	71,4	10	83,3	47	97,9
Кровохарканье	1	14,3	0	0	5	10,4
Одышка	7	100	10	83,3	47	97,9
Боль в грудной клетке	0	0	0	0	4	8,3
Потеря массы тела	1	14,3	2	16,7	6	12,5
Повышение температуры тела	0	0	6	50	28	58,3
Общая слабость, потеря работоспособности	7	100	9	75	45	93,7
Боли в области сердца	3	42,8	2	16,7	4	8,3
Головные боли	4	57,1	1	8,3	12	25
Снижение слуха	4	57,1	1	8,3	6	12,5

Среди пациентов с ВДТБ чаще встречались пациенты, не выделяющие мокроту – в 2 (28,6%) случаях в сравнении с пациентами с РТБ и ХРТБ – в 1 (9,1%) и 0 (0%) случаях, соответственно ($p<0,05$). Среди исследуемых групп пациенты с нормальной температурой тела встречались значительно чаще среди пациентов ВДТБ, чем в группах с РТБ и ХРТБ – 7 (100%) против 6 (50%) и 20 (41,7%), соответственно ($p<0,05$). Боль в области сердца встречалась также чаще среди пациентов с ВДТБ – в 3 (42,9%) случаях в сравнении с пациентами с РТБ и ХРТБ – в 2 (16,7%) и 1 (2,1%) случаях, соответственно ($p<0,05$). Это объясняется наличием сопутствующей патологии у пациентов старшей возрастной группы. Головные боли несколько чаще встречались у пациентов с ВДТБ – в 4 (57,1%), в сравнении с другими группами, однако статистически значимых различий не обнаружено.

Всем пациентам проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование согласно «Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи. Туберкулез», утвержденному приказом МЗ Украины № 620 от 04.09.2014 г. Применялись как обязательные (рентгенологическое исследование, многократное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ), общий анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (расширенная бактериологическая диагностика, углубленное рентгенологическое исследование, бронхоскопия) [1, 6].

Пациентам с ВДТБ и РТБ назначалась стандартная схема противотуберкулезной химиотерапии: изониазид 0,3; рифампицин 0,6; пипразинамид 2,0; этамбутол 1,2 (интенсивная фаза лечения).

Было произведено исследование микобактерий туберкулеза на медикаментозную чувствительность: на жидких (ВАСТЕС 960) и плотных питательных средах [4]. Результаты отражены в таблице 2.

У всех наблюдаемых пациентов с ХРТБ установлен распространенный туберкулез легких с массивным микобактериовыделением.

С целью соблюдения условий инфекционного контроля лечение проводилось строго в стационаре.

Всем пациентам с ХРТБ назначалась основной

Таблица 2. – Резистентность микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам

Препарат	Вариант химиорезистентности			
	МРТБ (n=19)		РРТБ (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
Изониазид (H)	19	100	29	100
Рифампицин (R)	19	100	29	100
Этамбутол (E)	17	89,5	29	100
Пипразинамид (Z)	16	84,2	10	34,5
Стрептомицин (S)	19	100	29	100
Канамицин (Km)	8	42,1	27	93,1
Амикацин (Am)	4	21	26	89,6
Капреомицин (Cm)	3	15,8	15	51,7
Офлоксацин (Ofx)	6	31,6	28	96,5
Левифлоксацин (Lfx)	0	0	7	24,1
Моксифлоксацин (Mfx)	1	5,3	7	24,1
Протионамид (Pt)	2	10,5	9	31
Парааминосалициловая кислота (PAS)	7	36,8	8	27,6
Циклосерин (Cs)	2	10,5	7	24,1
Этионамид (Et)	5	26,3	16	55,1

курс противотуберкулезной химиотерапии по стандартной схеме: пипразинамид 2,0; канамицин (капреомицин) 1,0 внутримышечно, левифлоксацин 1,0; протионамид 0,75; парааминосалициловая кислота 8,0 (циклосерин 0,75) согласно решениям центральной врачебно-консультативной комиссии (ЦВКК), учитывая чувствительность и устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, а также приверженность пациентов к лечению [1, 3, 4].

Лечение проводилось как по общелечебным категориям, так и паллиативное (таблица 3), направленное на улучшение качества жизни пациентов и уменьшение симптомов интоксикации, легочно-сердечной недостаточности, по возможности нивелирование приступов одышки, кашля, а также общеукрепляющая терапия.

Таблица 3. – Категории лечения пациентов с ХРТБ

Категория лечения	Вариант химиорезистентности			
	МРТБ (n=19)		РРТБ (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
Общелечебная	8	42,1	6	20,7
Паллиативная терапия	11	57,9	23	79,3

В процессе лечения 10 пациентам (43,5%) стандартная схема была отменена, назначена паллиативная терапия в связи с отсутствием приверженности к лечению, 3 пациентам (13%) – в связи с отсутствием эффекта от лечения, а также расширенной резистентностью микобактерий туберкулеза и невозможностью подобрать схему антимикобактериальной терапии. Результат терапии пациентов данной группы представлен в таблице 4.

Таблица 4. – Результаты лечения пациентов с ХРТБ

Результат лечения	Категория лечения			
	Общелечебная n=14		Паллиативное лечение n=34	
	абс.	%	абс.	%
Положительная динамика (10)	9	64,3	1	2,9
Торпидное течение (14)	2	14,3	12	35,3
Отрицательная динамика (16)	1	7,1	15	44,1
Смерть (8)	2	14,3	6	17,7

Выводы

В Харьковской области ситуация по химиорезистентному туберкулезу остается сложной. Среди проанализированных случаев ХРТБ – 60,4% случаев туберкулеза с расширенной резистентностью к противотуберкулезным препаратам.

У пациентов с ХРТБ клиническая картина более ярко выражена, чем при ВДТБ и РТБ: кашель, отделение мокроты, кровохарканье, боли в грудной клетке. У пациентов с ВДТБ достоверно ярче выражены жалобы со стороны других органов и систем (боли в области сердца, головные боли и снижение слуха), что связано

Литература

1. Застосування фторхінолонів для лікування туберкульозу легень. Методичні рекомендації, - Київ, Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України, 2000, - 16 с.
2. Лечение взрослых больных туберкулезом. Учебное пособие / В. С. Крутько – Харьков, Харьковская медицинская академия последипломного образования, 2014. – 44 с.
3. Наказ МОЗ України №620 від 04.09.2014 «Уніфікований клінічний Протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз»
4. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання / Фещенко Ю. І., Мельник В. М., - К.:Здоров'я, 2013, - 704 с.
5. Туберкульоз в Україні / Аналітично-статистичний довідник за 2003-2013 роки) // головний редактор Толстанов О. К. – К.: Вища школа, – 2014. – 102 с.
6. Туберкульоз. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко - М.: Медицина, 1996, - 496 с.
7. World Health Organization. "WHO report 2013: Global tuberculosis control". – 2013, - WHO: ISBN 978 02 4 1564656

с возрастными особенностями данной группы пациентов, а также с наличием сопутствующей патологии.

Среди пациентов с ХРТБ в 100% случаев определена устойчивость к 3-м основным препаратам 1-го ряда (изониазид, рифампицин, стрептомицин). У пациентов с РРТБ в 90% случаев МБТ устойчивы не менее чем к 7 препаратам.

В результате лечения у пациентов, получавших лечение по общелечебной категории, положительная динамика получена в 64,3% случаев, что достоверно выше, чем в группе паллиативного лечения. Отрицательная динамика и торпидное течение достоверно выше в группе паллиативного лечения. Исход у пациентов с ХРТБ достоверно не различался в обеих группах. Летальность в обеих группах не выходила за пределы статистических показателей летальности в противотуберкулезных учреждениях Украины.

В дальнейшей перспективе для улучшения ситуации по распространению химиорезистентного туберкулеза необходимо проводить мероприятия по улучшению приверженности пациентов, страдающих туберкулезом, к лечению и по предотвращению развития резистентности МБТ к химиопрепаратам.

Literatura

1. Zastosuvannya ftorhkhinoloniv dlya likuvannya tuberkul'ozu lehen'. Metodichni rekomendatsiyi, - Kyiv, Instytut ftyziatriyi i pul'monolohiyi im. F.H.Yanovs'koho AMN Ukrainy, 2000, - 16 s.
2. Lechenye vzroslykh bol'nykh tuberkulezom. Uchebnoe posobie/V.S.Krut'ko – Khar'kov, Khar'kovskaya meditsynskaya akademya posledyplomnoho obrazovannya, 2014. – 44 s.
3. Nakaz MOZ Ukrainy №620 vid 04.09.2014 «Unifikovanyy klinichnyy Protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Tuberkul'oz»
4. Orhanizatsiya kontrolyu za khimiorезystentnym tuberkul'ozom. Vyrobynche vydannya/ Feshchenko Yu.I., Mel'nyk V.M., - K.:Zdorov'ya, 2013, - 704 s.
5. Tuberkul'oz v Ukraini / Analitychno-statystychnyy dovidnyk za 2003-2013 roky) // holovnyy redaktor Tolstanov O.K. – K.: Vyshcha shkola, – 2014. – 102 s.
6. Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachev / pod red. A.H.Khomenko - M.: Medytsyna, 1996, - 496 s.
7. World Health Organization. "WHO report 2013: Global tuberculosis control". – 2013, - WHO: ISBN 978 02 4 1564656

PROBLEMS OF CHEMORESISTANT TUBERCULOSIS IN KHARKIV REGION, UKRAINE

Poteyko P.I., Konstantinovskaya O.S., Rogozhin A.V., Lyashenko A.A., Lebed L.V.,
¹Sinenko T.A., ¹Kuznetsova I.N.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

¹Public Health Institution «Regional Tuberculosis Hospital №1», Kharkiv, Ukraine

The purpose of the research was to study the clinical course of chemoresistant tuberculosis (CRTB) among Kharkiv region patients, Ukraine.

It was determined that in patients with CRTB clinical picture of the disease was more pronounced than in those with newly diagnosed TB and relapsed TB. Among patients with CRTB 100% cases were determined to be resistant to three major drugs of the 1st group (isoniazid, rifampicin, streptomycin). In patients with multiple drug resistance in 90% cases *Mycobacterium tuberculosis* was resistant to not less than 7 drugs.

As a result, in patients treated as a general health category, positive dynamics was obtained in 64.3% of cases, which was significantly higher than in the palliative treatment group. Negative dynamics and torpid course were significantly higher in cases with palliative treatment. Mortality in both groups did not extend beyond the statistical indicators of mortality in TB facilities in Ukraine.

Key words: chemoresistant tuberculosis, treatment of tuberculosis, antituberculous drugs, resistance.