

УДК 616-002.52-085.015.8

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

© Гельберг И.С.¹, Вольф С.Б.¹, Алексо Е.Н.¹, Авласенко В.С.¹, Коломиец В.М.², Коноркина Е.А.²

¹ Кафедра фтизиопульмонологии

Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, Республика Беларусь;

² Кафедра фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: vlacom@mail.ru

Приведены результаты обследования 1589 и 627 больных туберкулезом легких в двух областях союзного государства. Изучены показатели, характеризующие особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий. Установлено, что при одинаковых тенденциях формирования эпидемической ситуации в субъектах союзного государства имеются различия в клинической структуре пораженности. Однако частота распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза одинаковая, и на его развитие влияют одни и те же факторы риска. Приоритетное влияние на развитие МЛУ ТБ оказывают нарушения режимов антибактериальной терапии, факторы социальной дезадаптации (нетрудоспособность и безработица) и сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, клиника, факторы риска.

RISK FACTORS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS DEVELOPMENT

Gelberg I.S.¹, Wolf S.B.¹, Alekso E.N.¹, Avlasenko V.S., Kolomiets V.M.², Konorkina E.A.²

¹ Phthisiopulmonology Department of Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;

² Phthisiopulmonology Department of Kursk State Medical University, Kursk

The results of the investigations of the 1,589 and 627 patients with pulmonary tuberculosis in two regions of the Union State were presented. The indicators characterizing multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) were studied. It was found that despite the similar conditions of forming the epidemiological situation in the CIS there are some differences in the prevalence of clinical structure. However, the incidence rate of drug-resistant tuberculosis and its risk factors were the same. The priority impact on the expansion of MDR-TB have the breach of antibiotic therapy regimens, social maladjustment factors (disability and unemployment), and comorbidities.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance of *M. tuberculosis*, clinical findings, risk factors.

Туберкулез и в 21 веке остается глобальной мировой проблемой, а эпидемическая ситуация в союзном государстве РФ и РБ (СГ) еще далека от прогнозируемой для стран Европейского региона ВОЗ [8]. При этом на фоне достижения стабилизации ситуации эффективность лечения (медицинской реабилитации), как основного противоэпидемического мероприятия, остается явно ниже ожидаемой и возможной с учетом внедрения новых препаратов и режимов этиотропной терапии [4]. Одним из главных факторов, негативно влияющих на заболеваемость туберкулезом и эффективность его лечения, является множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) [2]. Как МЛУ МБТ определяется лекарственная устойчивость возбудителя по меньшей мере одновременно к двум противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) – изониазиду и рифампицину. Ее наиболее неблагоприятный вариант – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) возникает при наличии устойчивости (МЛУ) также хотя бы к одному из применяемых при лечении туберкулеза аминогликозидных антибиотиков или фторхиноло-

нов. При этом возникают значительные затруднения в лечении таких пациентов [1, 5]. Только за пять лет (2006-2011) количество пациентов с МЛУ-ТБ в Беларуси увеличилось в 4 раза, а с ШЛУ-ТБ – в 10 раз [3]. Аналогичная ситуация наблюдается в других регионах мира, в том числе в некоторых странах преимущественно Восточной Европы и в РФ [6, 9].

Целью исследований, проводимых на кафедрах фтизиопульмонологии Гродненского и Курского государственных медицинских университетов (Гродно, Беларусь и Курск, РФ) в порядке межвузовского сотрудничества, является выявление факторов риска и особенностей развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение лекарственной устойчивости возбудителя проводилось различными методами, как контрольные рассматривались результаты при

использовании классической методики посева на плотные среды [7].

Приведены результаты обследования 627 пациентов, находившихся на стационарном лечении в противотуберкулезных учреждениях Гродненской области в 2011-2013 гг. (далее ГО). По согласованной и расширенной программе в исследование были включены 1589 пациентов с туберкулезом органов дыхания пациентов, у которых при обследовании в противотуберкулезных учреждениях Курской области (далее КО) были выделены МБТ в течение этого же периода времени.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В ГО-первую вошли 315 человек с МЛУ-ТБ, во ГО-вторую – 312 пациентов с лекарственно-чувствительным (ЛЧ) туберкулезом, либо наличием ЛУ к одному ПТЛС. Соответственно в КО-первой наблюдали 474 больных с ТБ-МЛУ и в КО-второй – 658 бактериовыведителей не МЛУ МБТ.

Дизайн исследования – случай-контроль.

Данные о результатах обследования и лечения больных туберкулезом переносились из историй болезни (стационара и амбулаторных) в разработанные карты наблюдения, шифровались и далее статистически обрабатывались. При статистической обработке материалов исследования вычисляли степень достоверности различий между математическими ожиданиями в сравниваемых группах, которые считались достоверными при величине уровня вероятности менее 0,05 (5%). Обработка данных проводилась с использованием современных программных комплексов Microsoft Windows-XP, применением стандартных пакетов статистических программ MS Excel, SPSS (версия 13.0), Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки статистической значимости результатов

проведенного исследования был использован t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе эпидемической ситуации установлено, что среди населения рассматриваемых областей союзного государства (СГ) отмечается практически одинаковая стабилизация эпидемической ситуации (по основному показателю – заболеваемости на 100.000) с тенденцией медленного снижения. Вместе с тем частота впервые выявляемых случаев заболевания МЛУ-ТБ так же медленно, но увеличивается (рис. 1).

Среди обследованных пациентов как ГО, так и КО преобладали мужчины – до 81,6% в первой и до 83,3% – во второй группах. В возрасте до 30 лет находилось соответственно 9,5% - 9,6% и 10,2% - 14,2% пациентов, 30-49 лет – 59,0% - 58,4% и 54,6% - 54,4%, 50-59 лет – 24,5% - 18,4% и 22,6% - 21,2%, 60 лет и старше – 7,0% - 13,6% и 12,6% - 10,2%. Таким образом, в обеих областях возрастная структура больных МЛУ-ТБ является схожей, при этом преобладают больные в наиболее трудоспособном возрасте (до 83,5 и 77,2%). Значимое различие между группами ($p < 0,05$) приходится на возраст 60 лет и старше.

Характер ЛУ МБТ у больных с различными формами туберкулеза представлен в таблице 1.

Клиническая структура больных с бактериовыведением, как следует из таблицы 1, в наблюдаемых группах населения сравниваемых областей СГ, является различной. Если в КО-первой и КО-второй преобладали больные с диссеминированным и фиброзно-кавернозными формами, то в ГО прежде всего наблюдались больные с инфильтративной формой МЛУ-ТБ.

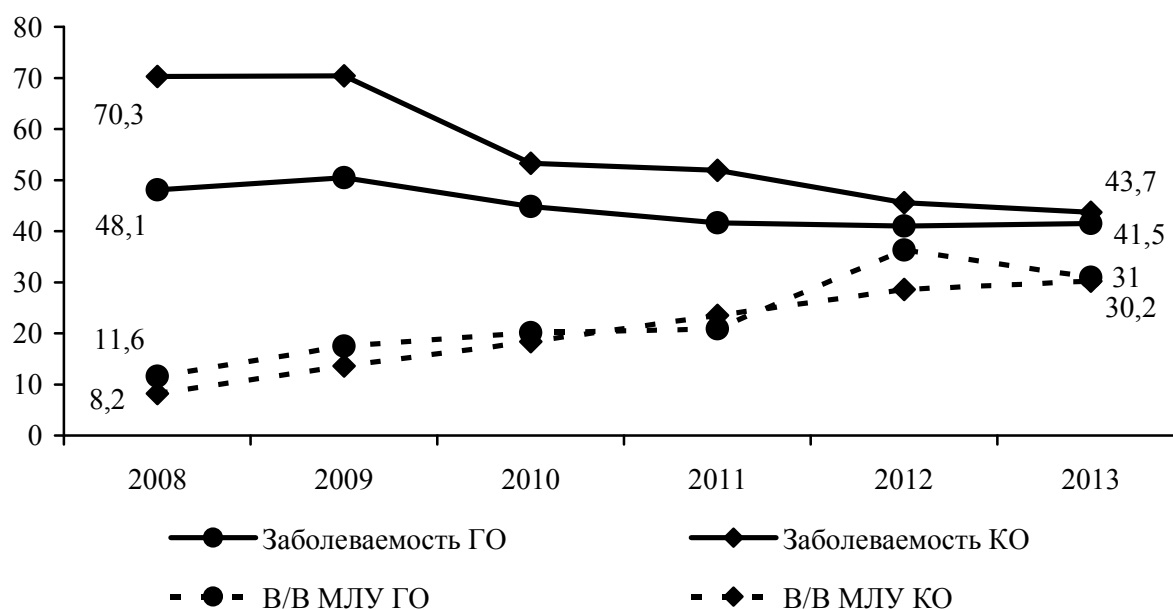


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом и частота впервые выявленного (%) ТБ-МЛУ в областях СГ.

Таблица 1

Характер ЛУ МБТ при клинических формах туберкулеза (в %)

Клиническая форма	Характер ЛУ МБТ			
	Группы – МЛУ		Группы – без МЛУ	
	ГО-1	КО-1	ГО-2	КО-2
Очаговый	3,8*	1,9	19,2*	2,3
Инфильтративный	57,8	17,7**	55,5	32,2
Диссеминированный	12,1	31,2**	16,9	39,3
Туберкулема	2,2	2,7	4,8	3,8
Казеозная пневмония	2,5	0,8	2,6	1,9
Фиброзно-кавернозный	19,0	43,2**	1,0*	17,1*
Прочие	2,6	2,5	-	3,4

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$) сравнительно 1-2 группы региона, ** – различие достоверно ($p < 0,05$) сравнительно групп регионов ГО и КО.

Однако совершенно очевидно, что в сравниваемых группах бактериовыделители МЛУ МБТ – это преимущественно больные с запущенными формами, прежде всего фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Ограниченные же формы туберкулеза (очаговый и туберкулема) значимо реже (в 4 раза) встречаются при ТБ-МЛУ – 6,0% против 24,0% при ЛЧ-ТБ.

Наличие полостей распада в легких отягощает клиническое течение заболевания и ухудшает прогноз, если не удастся добиться их заживления. Полости распада по данным лучевых методов обследования обнаружены в 66,3% - 69,8% случаев с ТБ-МЛУ, при отсутствии МЛУ МБТ – у 53,2% - 54,2% больных (ГО–КО $p > 0,05$; ГО, КО-первая – ГО, КО-вторая, $p < 0,05$). Выраженные и умеренные клинические проявления интоксикации отмечены у до 82,9% пациентов первой группы и у до 62,2% второй группы ($p < 0,01$).

Отягощающие факторы медицинского и социального характера повышают риск заболевания туберкулезом, а также негативно влияют на клиническое течение и прогноз заболевания. При анализе историй болезни и непосредственном общении с пациентами факторы риска не были установлены лишь у 14% - 16% больных с МЛУ-ТБ в ГО- и КО-первых группах и более, чем в 2 раза чаще – до 32,4% пациентов во 2-й группе ($p < 0,01$). Значимо чаще, в 2 раза, в 1-х группах отмечены заболевания желудочно-кишечного тракта и печени. Особо следует выделить такой фактор риска, как пребывание в пенитенциарных учреждениях – 15,9% - 14,8% против 5,1% - 4,6% соответственно ($p < 0,05$).

Документированно установлено, что в обеих группах больных ГО и КО число пациентов, состоящих в обеих областях на учете у нарколога по поводу синдрома алкогольной зависимости (ХАИ – хронической алкогольной интоксикации), существенно не различалось, хотя и было абсолютно не одинаковым (29,3% - 8,2% и 26,5% - 3,7%).

Совершенно очевидно, что последнее вполне объяснимо различной тактикой наркологических служб в СГ. Действительно, при углубленном изучении контингентов выявлено, что злоупотребляли алкоголем больные с МЛУ МБТ в 62,9% - 74,2% случаев, в то время как пациенты без МЛУ МБТ – в 32,1% - 36,4%, т.е. почти в 2 раза меньше ($p < 0,01$). Злоупотребление алкоголем, как отягощающий фактор, «провоцирует» не только развитие МЛУ-ТБ, но и ухудшает его клиническое течение. Так, у злоупотребляющих алкоголем больных ГО-1 и ГО-2 в два раза чаще наблюдались частые обострения процесса на фоне проведения основного курса лечения.

Несколько особенно выглядит ситуация с заболеваемостью больных ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ. Такие случаи единичные в обеих группах ГО и КО, однако прогностически у всех таких больных клинически заболевание протекает крайне неблагоприятно. Приводим пример наблюдаемого в течение десяти лет клинического случая.

Больная П.Т., 27 лет, госпитализирована после очередного обострения процесса на фоне основного курса лечения.

Впервые заболела инфильтративным туберкулезом легких в возрасте 17 лет. Выявлена несвоевременно, с деструктивными изменениями в зоне инфильтрата S1-2 правого легкого, бактериовыделение лекарственно-чувствительных МБТ. В течение 5 месяцев был проведен основной курс лечения (интенсивная фаза) препаратами основной группы, удалось достичь прекращения бактериовыделения и значительной динамики по данным лучевых методов обследования, практически рубцевания полости. Для продолжения основного курса лечения (поддерживающая фаза) направлена в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства, где прекратила прием этиотропных препаратов и продолжила лечение методами традиционной медицины.



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма легких больной П.Т. через 12 месяцев от начала лечения: в прямой проекции.

В результате наступило обострение процесса с формированием каверны в верхней доле правого легкого и выявлена устойчивость Км-Н-МБТ (к канамицину и изониазиду). Назначен режим с использованием резервных препаратов, который больная неоднократно нарушала. Отмечалось прогрессирование процесса с диссеминацией в левое легкое, которое усилилось на фоне постепенно нарастающей социальной дезадаптации больной. После начала формирования фиброзной полости и в левом легком предложено двухэтапное хирургическое лечение, от которого больная отказалась.

Процесс прогрессировал быстрыми темпами после вступления больной в гражданский брак с ВИЧ-инфицированным пациентом, в котором больная инфицировала мужа теперь уже полирезистентными Км-Н-R-Ft-E-МБТ (дополнительно к офлоксацину, рифампицину и этамбутолу) с развитием у него инфильтративного туберкулеза в фазе распада. У самой больной выявлено ВИЧ-инфицирование и начат курс антиретровирусной терапии четырьмя препаратами. После прерывания беременности в поздние сроки наступило очередное обострение процесса.

При объективном осмотре аускультативно определялись разнокалиберные влажные хрипы в обоих легких, преимущественно слева.

Реакция Манту с 2 ТЕ нормоергическая. Диаскинтест папула 6 мм.

Анализ мокроты: Умеренное (2+) бактериовыделение. При посеве обильный (3+) рост колоний, лекарственная устойчивость (К-Н-R-Ft-Et).

Количественное определение РНК ВИЧ методом ПЦР: обнаружено 7170 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови.

Анализ крови на определение субпопуляций лимфоцитов: CD^4 0,719, CD^8 1,619, CD^4/CD^8 0,44.

ИФА крови на IgG к токсоплазме: положительный.

ИФА крови на IgG к ЦМВ: положительный.

Консультация невролога: Вегетососудистая дистония смешанного генеза с астеновегетативным синдромом. Паническая атака.

На обзорной рентгенограмме ОГК при поступлении: Левое легкое сужено за счет выраженного плеврофиброза. В верхних долях обоих легочных полостей, слева размером 10,0×7,0 см, справа 7,0×6,0 см. В центре полости тень оголенного сосуда. Корни подтянуты кверху. Сег в норме.

Проводилось лечение по IV режиму с учетом данных о лекарственной чувствительности на фоне гемостатической, симптоматической (в том числе постоянное переливание кровезаменителей) и антиретровирусной терапии. Побочных явлений на фоне приема противотуберкулезных препаратов не наблюдалась. На фоне проводимой терапии в состоянии больной отмечалась медленно прогрессирующая отрицательная динамика.

Через 13 месяцев лечения отмечалась отрицательная динамика и морфологических изменений по данным лучевых методов исследования. На рентгенограмме ОГК (рисунок 2): Слева легкое разрушено, состоит из системы полостей различного калибра, самая крупная в верхней доле до 10,0×4,3 см, а также 5,0×3,5 см, и множество мел-

ких полостей в плеврофиброзе. Справа в S₁-S₂ до 6,0×3,5 см, полость в плеврофиброзе, по всему легочному полю очаги разной величины, средней интенсивности. Корни фиброзированы, правый подтянут кверху, левый не дифференцируется.

Летальный исход наступил при массивном легочном кровотечении (до 500,0 мл одномоментно) после физической нагрузки.

Патологоанатомический диагноз:

Основное комбинированное заболевание. Основное заболевание: Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, фаза прогрессирования (некроза, обсеменения): прогрессирующие каверны верхних долей легких, гигантская в левом и больших размеров в правом, ацинозно-лобулярные продуктивные, инкапсулированные и кальцинированные очаги туберкулезной диссеминации в верхних отделах легких, кальцинаты в бифуркационных лимфоузлах; хронический атрофический бронхит, диффузный сетчатый, перибронхиальный и выраженный рубцовый пневмосклероз, эмфизема преимущественно нижних долей легких, выраженные фиброзные спайки верхних отделов плевральных полостей.

Фоновое заболевание: ВИЧ-инфекция в стадии СПИД (прижизненные положительные серологические реакции с марта 2009 года, посмертный положительный ИФА к ВИЧ от 05.08.10 г.): генерализованная лимфоаденопатия в стадии смешанной фолликулярной инволюции с делимфотизацией, делимфотизация селезенки, лимфоидного аппарата тонкого и толстого кишечника.

В приведенном случае клинического наблюдения имели место наиболее характерные причины (факторы) формирования в настоящее время МЛУ-устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза, а именно – нарушения режимов лечения, включая отказ от показанных методов, социальная дезадаптация и сопутствующие заболевания.

Выявлены существенные различия в частоте и других факторов социальной дезадаптации у больных МЛУ-устойчивым туберкулезом. Так, в группе ГО-1 сравнительно с ГО-2 из пациентов трудоспособного возраста работали лишь 33,4% больных, в то время как из наблюдаемых в ГО-2 - 52,5% ($p < 0,05$), стойкая потеря трудоспособности соответственно имела место у 11,1% и 4,1% ($p < 0,05$), безработные составили 54,5% и 42,8% соответственно ($p < 0,05$). Еще более разительные различия выявлены среди наблюдаемых в группах КО-1 и КО-2, к примеру, стойкая потеря трудоспособности определялась в 46,2% и 8,6% случаев ($p < 0,001$).

Высокая частота социально-дезадаптированных больных с ТБ-МЛУ свидетельствует не только о существенном влиянии этого фактора на развитие процесса. Само разви-

тие этой формы процесса усугубляет экономический ущерб, который предопределен и экономическими затратами на лечение таких больных. Ведь при ТБ-МЛУ заметно реже встречаются ограниченные клинические формы туберкулеза легких, выше уровень деструктивных форм, в том числе фиброзно-кавернозного туберкулеза, характеризующегося хроническим течением и неблагоприятным прогнозом. Отмечается склонность ТБ-МЛУ к рецидивирующему течению, реактивация процесса при нем возникает в 3 раза чаще, чем у пациентов без МЛУ, почти у четверти больных сформировалось хроническое течение.

Таким образом, при одинаковых тенденциях формирования эпидемической ситуации в субъектах союзного государства в клинической структуре туберкулеза органов дыхания имеются различия вследствие особенностей в интенсификации и приоритетности проведения противоэпидемических мероприятий.

При различной частоте распространения туберкулеза с МЛУ МБТ на его развитие влияют одни и те же факторы риска.

Приоритетное влияние на развитие ТБ-МЛУ оказывают нарушения режимов антибактериальной терапии, факторы социальной дезадаптации и сопутствующие заболевания.

Злоупотребление алкоголем является фактором, способствующим формированию ТБ-МЛУ, отягощающим его клинические проявления и течение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильева И.А.* Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра ЛУ возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 28-32.
2. ВОЗ. Европейское региональное бюро: комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011-2015. – Баку, 2011. – 276 с.
3. *Коломиец В.М.* Современные оценки эпидемической ситуации по туберкулезу // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 200-201.
4. *Коломиец В.М., Рублева Н.В.* Эффективность иммуномодулирующей терапии циклофероном при лечении туберкулеза легких // Клин. медицина. – 2013. – № 5. – С. 56-59
5. *Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А.* Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
6. *Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., Якимова М.А., Путова Э.В., Капков Л.П.* Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 6-15.

7. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
8. Global tuberculosis report 2013. // Geneva: World Health Organization, 2013. – Режим доступа http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf, свободный (10.01.2014).
9. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Emergency update 2008 // Geneva : World health organization, 2008. – 286 p.