

Ханин А.Л., Долгих С.А., Викторова И.Б.

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк*

ОРГАНИЗАЦИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ СИБИРИ

Предлагаемая методология лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ основана на рекомендациях ВОЗ, отечественном опыте и реалиях фтизиатрической практики в РФ. Ключевыми моментами этой методологии являются: ограничение количества специализированных центров лечения ЛУ ТБ; индивидуализация ХТ в зависимости от профиля ЛУ у каждого пациента, взятого на лечение; организация централизованного контроля за контингентами больных ЛУ ТБ, обеспечивающая единство подходов к выявлению, диагностике, лечению, оценке эффективности ХТ в динамике и по окончании ОКЛ

препаратами «резерва»; четкие критерии отбора больных на курс ХТ, абсолютно контролируемое применение препаратов резерва, позволяющее снизить риск отрывов, неудач лечения ЛУ/МЛУ ТБ и минимизировать расширение спектра ЛУ. Значимыми медико-социальными факторами, влияющими на эффективность ХТ ЛУ/МЛУ ТБ, являются приверженность пациентов к лечению (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей среди больных с высокой приверженностью – 94,6 % и 92,6 %, соответственно); объем поражения легочной ткани менее доли; социальный статус пациента; количество принятых доз (70 % и более от запланированного числа). Было выяснено, что пол, возраст, побочные эффекты на прием АБП и исходный профиль ЛУ не оказывают существенного влияния на конечный результат лечения. Основными причинами неэффективности лечения больных ЛУ и МЛУ ТБ были нережимность пациентов, расширение спектра ЛУ на курсе ХТ и взятие на курс ХТ исходно некурабельных пациентов («терапия отчаяния»). Главными факторами риска расширения спектра ЛУ на курсе ХТ явились отрывы и перерывы в лечении, а также распространенность туберкулезного процесса более доли легкого. Результаты диспансерного наблюдения за больными ЛУ/МЛУ ТБ через 3-5 лет показали, что среди эффективно пролеченных клиническое излечение туберкулеза достигнуто в 88,9 % случаев, при этом не было случаев смерти, отмечен лишь один рецидив ТБ.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез; организация лечения; эффективность лечения ЛУ ТБ.

Khanin A.L., Dolgikh S.A., Viktorova I.B.

Novokuznetsk State Medical Institute for Postgraduate Training, Novokuznetsk

ORGANIZATION AND TREATMENT RESULTS OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN A BIG INDUSTRIAL CITY OF SIBERIA

The proposed methodology of drug-resistant tuberculosis (TB) treatment is based on WHO recommendations, domestic experience and objective realities of TB service in Russia. The main positions of this methodology are the next: limitation of special drug-resistant TB treatment centers, treatment individualization based on drug susceptibility test in every patient, centralized survey of drug-resistant TB patients to ensure the same principles of case detection, diagnostics, treatment and evaluation of treatment outcomes, strict methodology of patients selection for the protracted course of therapy, directly observed treatment to decrease the treatment defaults and amplification of drug resistance.

The most important factors that had been found to be associated with treatment efficacy were patient's compliance (in patients with high compliance the culture negativation and closing of lung cavities were observed in 94,6 % and 92,6 % respectively), small TB forms (less than one lung lobe), social status of the patient and number of taken doses of tuberculosis drugs (more than 70 % of predesigned doses). Sex, age, adverse drugs affects and initial drug resistance profile were found to have no influence on the results. The main causes of treatment failure in resistant and multidrug resistant TB were lack of compliance, amplification of resistance, treatment of knowingly incurable cases. The principal causes of resistance amplification were found to be the next: interruptions and treatment defaults, extensive TB. Clinically cured TB was confirmed in 88,9% of patients during follow-up observation for the 3-5 years; there were no deaths in these patients and only one relapse was registered.

Key words: drug-resistant tuberculosis; treatment organization; efficacy of drug-resistant tuberculosis treatment.

За прошедшее десятилетие проблема лекарственно-устойчивого (ЛУ) и мультирезистентного (МЛУ) туберкулеза (ТБ) приобрела особую актуальность [1-6]. Большинство отечественных фтизиатров считают распространение ЛУ ТБ одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от ТБ [3, 7-9]. В РФ пациенты с ЛУ ТБ составляют более 50 % в структуре впервые выявленных, а доля больных с МЛУ ТБ составляет от 8 до 18 % [7, 8, 10-12].

Появилось большое количество отечественных работ по лечению больных ЛУ/МЛУ ТБ препаратами «резерва» [1, 3, 7, 8, 10]. Доказывается высокая эффективность фторхинолонов II и III поколений у больных с ЛУ ТБ. Для решения проблемы ЛУ ТБ предлагается сделать Пб режим химиотерапии (ХТ) стартовым для больных с впервые выявленным ТБ в регионах с высокой распространенностью ЛУ ТБ [1, 9, 10]. Кроме ХТ, используется множество дополнительных методов терапии ТБ (коллапсотерапия, хирургическое лечение, патогенетическая терапия),

которые способствуют повышению эффективности лечения отдельных пациентов [7, 8]. К сожалению, пока нет единой системы оказания помощи данной категории пациентов [5]. Поэтому своевременной является разработка единой стратегии ведения пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ, включающей в себя выявление, организацию и проведение ХТ, оценку ее эффективности, а также оценку распространенности ЛУ ТБ, учитывающей опыт отечественной фтизиатрии и рекомендации экспертов ВОЗ.

Ситуация по ЛУ/МЛУ ТБ в г. Новокузнецке (562 тыс. населения) является очень неблагоприятной (табл. 1).

Уровень первичной ЛУ в г. Новокузнецке в 1997 г. составил 61 % и достиг максимума к 2000 году – 62,8 %. Если в 1997 г. преобладала ЛУ к 1-2 противотуберкулезным препаратам, то к 2000 г., при накоплении в популяции большого количества больных резистентными формами ТБ, произошел качественный сдвиг в эпидемиологии ЛУ ТБ: наблюдается значительный рост ЛУ к 3 препаратам и более I ряда. Одновременно происходит значительное увеличение первичной МЛУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование, целью которого были разработка и апробация методологии лечения ЛУ/МЛУ

Корреспонденцию адресовать:

ХАНИН Аркадий Лейбович,
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5,
ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей Росздрава».
Тел. сот. +7-903-945-22-52.
E-mail: postmaster@ngiuv.net

ТБ в реальной фтизиатрической практике: дефицит лекарственных средств, недостаточное количество специализированных коек и обученных врачей, отсутствие четкой регламентации по использованию препаратов резерва в приказе МЗ РФ № 109 от 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Исследование проводилось в ГУЗ «Новокузнецкая клиническая туберкулезная больница», являющейся базой кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава». Бактериологическая лаборатория участвует в Федеральной системе внешней оценки качества (ФСВОК).

Использование препаратов резерва в ГУЗ НКТБ начато в 2003 г. и было регламентировано внутриведомственным приказом «Об усилении контроля за лечением больных с ЛУ ТБ» от 2003 г. и приказом ДОЗН КО № 961 от 2005 г. «Об организации лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза в Кемеровской области». Лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза было решено проводить в двух стационарах области: Новокузнецкой клинической туберкулезной больнице и Областном клиническом противотуберкулезном диспансере.

В Новокузнецком центре работа была начата с разработки методологии лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ [13], подготовки кадров врачей и медицинских сестёр. Основными компонентами этой методологии являлись:

- качественная лабораторная диагностика ЛУ ТБ, позволяющая подбирать индивидуализированную терапию, проводить мониторинг распространенности ЛУ ТБ;
- организация централизованного контроля за контингентами больных ЛУ ТБ (создана клинико-экспертная комиссия (КЭК) по ЛУ ТБ), обеспечивающая единство подходов к лечению, оценке эффективности ХТ препаратами «резерва»; единство подходов к объективному отбору пациентов на длительный курс ХТ и аргументированному отказу в лечении препаратами резерва на основе разработанных критериев;
- правила отбора больных с ЛУ/МЛУ ТБ на курс ХТ, определение схемы и сроков лечения: наличие проведенного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования пациента с консультациями соответствующих специалистов, данных теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)

Таблица 1

Динамика и структура первичной ЛУ у больных ТБ в г. Новокузнецке за 12 лет

	1997 г.	2000 г.	2004 г.	2008 г.
Общее число больных с положительным посевом мокроты на МБТ	225 (100 %)	234 (100 %)	318 (100 %)	267 (100 %)
Число больных с первичной ЛУ к основным АБП	138 (61 %)	147 (62,8 %)	159 (52 %)	107 (41 %)
ЛУ к 1 АБП (%)	28,7	11,5	13,0	13,4
ЛУ к 2 АБП (%)	13,3	13,2	14,0	7,7
ЛУ к 3 и более АБП (%)	9,8	32,0	25,0	19,9
ЛУ к S (%)	35,3	40,1	42,4	30,3
ЛУ к H (%)	25,5	39,7	42,4	32,6
ЛУ к R (%)	9,9	20,0	19,0	16,1
ЛУ к E (%)	13,1	40,5	39,0	23,8
МЛУ (H и R/±E и/или S) (%)	9,0	17,1	18,75	14,9

Примечание (здесь и далее): ЛУ - лекарственная устойчивость; МБТ - микобактерии туберкулеза; АБП - антибактериальные препараты; S - стрептомицин; H - изониазид; R - рифампицин; E - этамбутол; МЛУ - множественная лекарственная устойчивость.

к препаратам 1 и 2 ряда, документальный анализ предшествующих этапов лечения, оценка тяжести, распространенности ТБ и прогноза; обязательной являлась беседа с пациентом и его родственниками для получения письменного информированного согласия;

- основанием для отказа в проведении длительной ХТ препаратами резерва являлись: невозможность подобрать схему ХТ минимум из 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ; малая вероятность завершения полного курса (2-3 отрыва от лечения на предыдущих этапах или более 20 % пропущенных доз); несогласие пациента с условиями проведения интенсивной фазы лечения в стационаре; тяжелые сопутствующие заболевания (цирроз печени, гепатит, эпилепсия, психические нарушения и др.); выраженные побочные реакции на препараты резерва; беременность (временное противопоказание); неблагоприятный прогноз для жизни, когда ожидаемая продолжительность жизни менее предполагаемого срока лечения, ввиду наличия терминальных стадий заболевания (двусторонний обширный или генерализованный ТБ, некурабельное злокачественное новообразование, ВИЧ-инфекция на поздних стадиях и др.).

На каждого пациента заводилась специальная карта лечения ТБ^{ЛУ}. На курсе ХТ были сопровождение врачей-консультантов (нарколог, психиатр, невролог, ЛОР, окулист) и возможность полноценного лабораторного обследования.

Сведения об авторах:

ХАНИН Аркадий Лейбович, канд. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

ДОЛГИХ Сергей Александрович, врач-фтизиатр, ст. лаборант кафедры фтизиопульмонологии, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

ВИКТОРОВА Ирина Борисовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

В данной работе представлены результаты лечения и диспансерного наблюдения всех 197 пациентов, взятых на лечение с 2003 по 2005 гг. (проанализированы результаты лечения после интенсивной фазы лечения (ИФ) и по завершении основного курса лечения (ОКЛ), данные диспансерного наблюдения прослежены до 01.01.2008 г.). Все больные получали индивидуализированные схемы ХТ, основанные на результатах ТЛЧ к антибактериальным препаратам (АБП) 1 и 2 ряда с учетом веса, сопутствующих заболеваний и переносимости препаратов [13]. У 5 пациентов были применены препараты так называемого «3 ряда» — амоксициллин/клавулановая кислота и кларитромицин, поскольку профиль ЛУ не позволял подобрать схему ХТ из 5 препаратов 1 и 2 ряда на ИФ лечения. Плановая продолжительность курса ХТ определялась с учетом ТЛЧ и объема поражения легких (табл. 2).

При проведении радикального хирургического лечения продолжительность ОКЛ уменьшалась на 3 месяца. Вопрос о хирургическом лечении рассматривался при взятии больного на курс ХТ (на КЭК по ЛУ ТБ) и при ежеквартальной оценке эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивалась по окончании интенсивной фазы (ИФ), т.е. через 3-6 месяцев после прекращения бактериовыделения по мазку мокроты (ММ) и посеву, и по завершению полного курса химиотерапии, т.е. через 18-24 месяца. Учитывались негативация ММ, абациллирование по посеву мокроты на МБТ, закрытие полостей распада с обязательным рентгено-томографическим подтверждением [13].

Оценка исходов курсов ХТ препаратами резерва проводилась по когортному принципу (рекомендации ВОЗ по DOTS-plus и приказ МЗ РФ № 50 от 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза»). Существенным отличием было разделение пациентов, досрочно прекративших лечение, на три категории: «ранние отрывы» от лечения — до завершения ИФ, «поздние отрывы» — в период фазы продолжения (ФП), и «снятые с курса ХТ», когда лечение препаратами резерва было прекращено из-за множественных нарушений режима ХТ и социального поведения в клинике, не поддающегося рациональной психотерапии, медикаментозной коррекции согласно рекомендациям психиатра и/или нарколога.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-социальная характеристика пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ, получавших индивидуализированную химиотерапию

Из 197 больных, мужчин было 117 (59,4 %), женщин — 80 (40,6 %). Средний возраст пациентов составлял 33,7 года. 21 пациент был моложе 20 лет, 76 больных — 21-30 лет, 45 — 31-40 лет, 34 — 41-50 лет,

Таблица 2
Продолжительность общего курса лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ

Вариант ЛУ	Объем поражения легких ТБ	Плановая продолжительность курса ХТ	
		в месяцах	в дозах*
МЛУ (Н + R)	В пределах 1 сегмента	18	468
	В пределах 1 доли	21	546
	Более 1 доли	24	624
Значительная ЛУ (Н/R)	В пределах 1 сегмента	12	312
	В пределах 1 доли	15	390
	Более 1 доли	18	468

Примечание: * должное число доз составляло 26 в месяц; ЛУ/МЛУ ТБ - туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза или с множественной лекарственной устойчивостью.

19 — 51-60 лет и лишь 2 больных — старше 60 лет, т.е. подавляющее большинство пациентов (72,1 %) были моложе 40 лет. Среди пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ работающих или учащихся было 66 человек (33,5 %), инвалидов и пенсионеров — 68 (34,5 %), не работающих — 63 человека (32 %).

Инфильтративный ТБ был у 46,2 %, туберкуломы — у 16,8 %, диссеминированный ТБ — у 13,7 %. Тяжелые и распространенные формы ТБ (казеозная пневмония, диссеминированный ТБ с генерализацией поражения) были у 3 % и 1,5 %, соответственно. Кавернозный и фиброзно-кавернозный (ФКТ) ТБ — у 7,1 % и 9,6 %, соответственно. Очаговый и цирротический ТБ встречались нечасто — по 1 %. Туберкулезный процесс, ограниченный в пределах одного сегмента легкого, был у 17 пациентов (8,6 %), в пределах одной доли — у 97 (49,2 %), обширное поражение более доли — у 83 (42,1 %). Полости распада определялись у 184 из 197 (93,4 %). Бактериовыделителями являлись 97 % больных (n = 191); стоит отметить, что 6 больных были взяты на лечение препаратами II ряда без бактериовыделения, поскольку находились в семейном контакте с больными с установленной ЛУ МБТ.

Больные с МЛУ (т.е. с устойчивостью к изониазиду и рифампицину одновременно) составили большинство — 69,1 % (n = 132), значительная ЛУ (устойчивость к изониазиду или рифампицину) определялась у 30,4 % (n = 58), незначительная ЛУ (устойчивость к этамбутолу и/или стрептомицину) — у 0,5 % (n = 1). ЛУ только к препаратам I ряда определялась у 152 больных (79,6 %), ЛУ к препаратам I ряда в сочетании с устойчивостью хотя бы к одному препарату II ряда была у 39 пациентов (20,4 %).

Результаты лечения пациентов ЛУ/МЛУ ТБ

Исходы лечения среди всех больных были следующими: завершили ОКЛ с оценкой «эффективно» — 69 % больных, «неудача лечения» — 9,1 %, 17,8 % больных досрочно прекратили лечение, в том числе «ранние отрывы» составили 8,6 %, «поздние отрывы» — 5,1 %, и были «сняты с курса ХТ» — 4,1 %; умерли на курсе лечения — 4,1 %. При оценке эффективности лечения 197 больных по абациллированию и закрытию полостей распада получены доста-

точно обнадеживающие результаты: 75,9 % и 73,2 %, соответственно.

Для оценки влияния основных медико-социальных факторов на конечный результат лечения ЛУ ТБ, все пациенты были условно разделены на несколько подгрупп:

- подгруппа А: «социально адаптированные и курабельные» – 154 человека из 197 (78,2 %). Это пациенты без грубых нарушений режима, которые имели перерывы в приеме препаратов, без отрывов и снятых с курса лечения;
- подгруппа Б: «идеальные пациенты» – 58 человек, отобранных из подгруппы «социально адаптированных и курабельных». Это работающие или учащиеся, не нарушающие режим ХТ и имеющие высокую приверженность к лечению. Эти «идеальные пациенты» составляли лишь 24,4 % от всех больных, взятых на курс лечения ЛУ/МЛУ ТБ.

При сравнении эффективности курса ХТ по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада в этих подгруппах (график 1) было установлено, что у «социально адаптированных» абациллирование и закрытие полостей распада достоверно выше, чем в общей группе – 88,6 % ($P < 0,05$) и 87,5 % ($P < 0,05$), соответственно. В «идеальной группе» результаты лечения еще выше – 94,6 % ($P < 0,05$) и 92,6 % ($P < 0,05$), соответственно.

При сравнении пациентов подгрупп А и Б между собой и общей группой по полу, возрасту, распространенности туберкулезного процесса, профилю

ЛУ на момент начала лечения статистически значимых различий не выявлено, они различались только по соблюдению режима ХТ и социальной характеристике. Это свидетельствует о том, что социальная характеристика и приверженность к лечению являются важнейшими факторами, влияющими на эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ.

Изучение влияния других медико-социальных факторов на эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ показало, что значимыми факторами являются:

- объем поражения легочной ткани. При ТБ процессе, выходящем за пределы доли легкого, показатели эффективности лечения достоверно ниже, чем при поражении в пределах одного сегмента (по абациллированию – 58 % и 93,3 %, соответственно, $P < 0,05$; по закрытию полостей – 52,5 % и 93,3 %, соответственно; $P < 0,05$) или одной доли (по абациллированию – 58 % и 89,5 %, соответственно, $P < 0,05$; по закрытию полостей – 52,5 % и 87,6 %, соответственно; $P < 0,05$).
- выявлена четкая зависимость между количеством принятых доз и эффективностью лечения ЛУ/МЛУ ТБ (график 2).

Критической величиной, резко снижающей эффективность лечения, является прием менее 70 % запланированных доз (табл. 3). Избыточное лечение (прием 120 % доз и более) не приводило к повышению эффективности терапии, но увеличивало стоимость курса ХТ и могло способствовать появлению поздних побочных эффектов ХТ.

График 1
Показатели абациллирования и закрытия полостей распада в разных подгруппах больных ЛУ/МЛУ ТБ

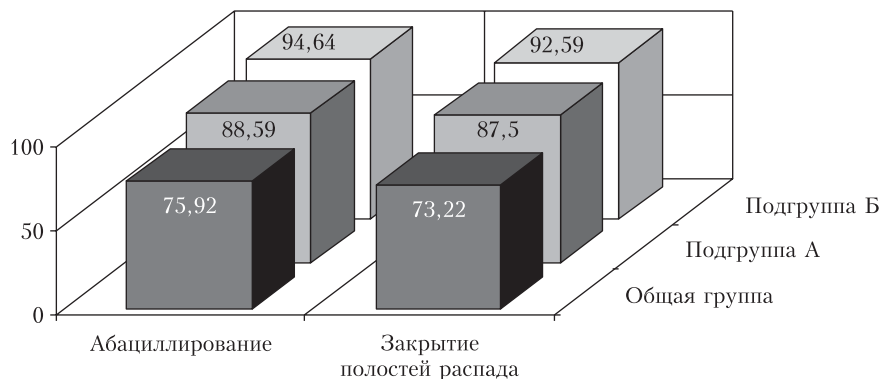


График 2
Зависимость достижения эффективности лечения ЛУ/МЛУ ТБ от числа принятых доз ХТ (в % от запланированных)

Примечание: по вертикали - количество больных ЛУ/МЛУ ТБ с оценкой исхода ОКЛ "эффективен" в %, по горизонтали - количество принятых доз ХТ, в % от запланированных.

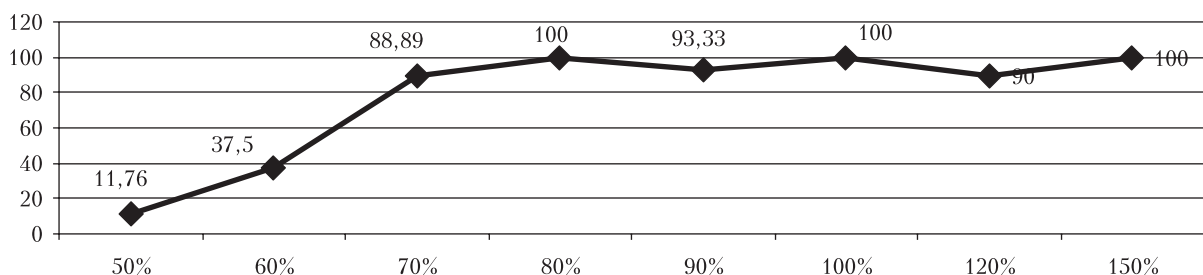


Таблица 3
Динамика ЛУ
к препаратам «резерва»
среди больных ЛУ/МЛУ ТБ

ЛУ по числу АБП 2 ряда	2004		2008	
	абс.	%	абс.	%
Количество обследованных ТЛЧ	99	100	157	100
ЛУ к 1 препарату	14	14,1	37	23,6
ЛУ к 2 препаратам	12	12,1	35	22,3
ЛУ к 3 препаратам	7	7,1	9	5,7
ЛУ к 4-5 препаратам	11	11,1	16	10,2
Всего ЛУ к АБП «резерва»	44	44,4	97	61,8

Не оказывают существенного влияния на конечный результат лечения ЛУ/МЛУ ТБ следующие факторы: пол и возраст пациентов, исходный профиль ЛУ. Это является свидетельством того, что при правильном индивидуальном подборе терапии с учетом ТЛЧ высокая эффективность отмечается даже при сочетании ЛУ/МЛУ МБТ с ЛУ к отдельным препаратам «резерва».

Анализируя причины недостаточной эффективности лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ, приходится констатировать, что второй по значимости причиной (после досрочного прекращения лечения в 17,8 % случаев) является расширение спектра ЛУ к АБП II ряда, что было отмечено у 7,1 % пациентов.

Расширение спектра ЛУ к АБП «резерва» заставило провести более углубленное изучение этой проблемы: проанализировать расширение спектра ЛУ в группе больных, получавших ХТ препаратами «резерва» и провести анализ распространенности ЛУ к препаратам II ряда в популяции больных ЛУ/МЛУ ТБ г. Новокузнецка.

Исследование влияния различных медико-социальных факторов на амплификацию лекарственной устойчивости выявило, что расширение спектра ЛУ зависит от следующих факторов:

- количества принятых доз во время ОКЛ: у больных, принявших менее 50 % доз, амплификация произошла в 20,6 % случаев, среди принявших 60-70 % доз – в 12,5 %; у более режимных больных (более 70 % доз) расширение спектра ЛУ к АБП I и II ряда снижается до 8,3 %, однако выявленные различия статистически недостоверны, что может быть связано с малой численностью подгрупп больных.
- объема специфического процесса в легких: при поражении более доли расширение спектра ЛУ выявлено у 24,7 % больных, при поражениях в пределах сегмента и доли – в 1,8-2,1 раза меньше ($P < 0,05$);
- формы туберкулеза: амплификация встретилась чаще при генерализованном ТБ (33,3 %) и ФКТ (21,1 %), реже – при кавернозном (14,3 %) и диссеминированном ТБ (14,8 %);
- пол: у лиц мужского пола с ЛУ ТБ амплификация отмечена в 21,6 % случаев, тогда как у женщин – только в 10,7 % ($P < 0,05$).

Анализ распространенности ЛУ к АБП II ряда в популяции больных ЛУ/МЛУ ТБ выявил увеличение распространенности ЛУ в 1,4 раза за прошедшие 5 лет – до 61,8 % (табл. 3). Нарастание ЛУ происходит за счет увеличения резистентности к 1-2 АБП «резерва». ЛУ к сочетанию 3 и более АБП резерва остается за прошедшие годы на одном уровне. Изучение динамики ЛУ к препаратам I ряда позволяет предполагать, что при накоплении в популяции больных с ЛУ к 1-2 препаратам II ряда, произойдет скачок роста ЛУ к 3 и более АБП резерва, особенно при их нерациональном использовании.

Большой интерес представляет изучение динамики «потерь» АБП II ряда: к настоящему времени значительно возросла распространенность ЛУ к этионамиду, парааминосалициловой кислоте, циклосерину и составляет 39,5 %, 24,2 % и 15,9 %, соответственно. Особенностораживает некоторое увеличение ЛУ к фторхинолонам – с 12,1 % до 13,9 %, соответственно, а также сохранение высокого уровня ЛУ к капреомицину и канамицину – 21,7 % и 13,4 %, соответственно.

Причин роста распространенности ЛУ к препаратам резерва может быть только две: амплификация на курсе лечения и экзогенное заражение устойчивыми штаммами МБТ. Поэтому следующий вопрос, который следовало изучить – это «вклад» неудачно леченых нами больных (за счет расширения спектра ЛУ) в ухудшение эпидемиологической ситуации по распространенности ЛУ к препаратам резерва в городской популяции больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза.

Среди обследованных с помощью ТЛЧ в 2004 г. (99 больных с ЛУ/МЛУ ТБ) ЛУ к АБП II ряда выявлена у 44,4 % больных, из них за счет возможной амплификации на курсе ХТ – у 6,3 %. В 2008 г. (157 больных) – у 61,8 % и 4,8 %, соответственно. Следовательно, причиной роста ЛУ к АБП II ряда является не расширение спектра ЛУ на курсе ХТ в нашем центре по лечению ЛУ ТБ, а возможное экзогенное заражение суперустойчивыми штаммами МБТ от больных, получавших бессистемное лечение в других специализированных учреждениях региона, а также за счет мигрантов и освободившихся из системы ФСИН.

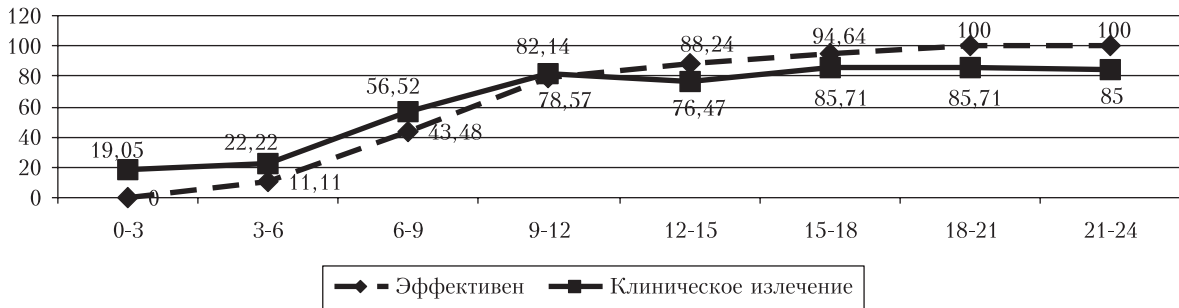
Отсроченные результаты лечения **197 пациентов ЛУ/МЛУ ТБ**

Достижение клинического излечения у больных ЛУ/МЛУ ТБ четко зависело от исхода курса ХТ: у закончивших ОКЛ с оценкой «эффективен» клиническое излечение достигнуто в 89 % случаев, при «поздних отрывах» – у 60 %, при «ранних отрывах» – у 23,5 %, а при «снятии с курса ХТ» – у 12,5 %. Выявлена четкая зависимость эффективности лечения ЛУ/МЛУ ТБ и достижения клинического излечения от продолжительности курса ХТ (график 3).

При длительности курса лечения от 18 до 21 месяцев ЛУ/МЛУ ТБ достигнута 100 % эффективность по окончании курса и в 85,7 % – клиническое из-

График 3
Зависимость достижения эффективности курса ХТ и клинического излечения
больных ЛУ/МЛУ ТБ от продолжительности ОКЛ (в мес.)

Примечание: по вертикали - оценка достижения эффективности ОКЛ и клинического излечения в %;
 по горизонтали - продолжительность курса ХТ в месяцах.



лечение по отдаленным результатам диспансерного наблюдения. Курс лечения продолжительностью 18-21 месяцев с приемом 100 % запланированных доз является оптимальным для больных ЛУ/МЛУ ТБ, поскольку дальнейшее продление курса не улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения. Среди пациентов, закончивших ОКЛ с оценкой «эффективен», при наблюдении в течение 3-5 лет не было ни одного случая смерти, и отмечен лишь 1 рецидив ТБ (0,5 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая, что заболеваемость ТБ в г. Новокузнецке в течение ряда лет выше эпидемиологического порога, уровень первичной ЛУ МБТ достигает 41 %, а уровень первичной МЛУ — 15 %, можно говорить об эпидемии ЛУ ТБ [5]. Новой проблемой современной фтизиатрии становится ЛУ к препаратам резерва: 61,8 % больных ЛУ/МЛУ ТБ имеют устойчивость хотя бы к 1 препарату II ряда. Поэтому применение препаратов резерва должно проводиться по четко отработанной методологии.

ЛУ ТБ поставил перед современным обществом ряд проблем: а) лечебных, обусловленных как ограниченным набором АБП резерва, так и длительными сроками лечения; б) эпидемиологических, так как нет однозначного ответа на вопрос о большей или меньшей эпидемиологической опасности ЛУ МБТ и в) социальных, к которым относятся инвалидизация, высокая одногодичная летальность, превышающая 50 %, и отсутствие условий для обязательной изоляции.

В решении проблемы ЛУ ТБ и возможности установления контроля над эпидемией достаточно четко обозначены два подхода. Первый — это идеология ВОЗ, основанная на стратегии «DOTS-plus», заключающаяся в том, что нельзя широко использовать препараты резерва — только в ограниченном количестве крупных специализированных центров, обеспеченных современной лабораторной диагностикой, подготовленными кадрами и системой защиты больных и персонала, с организацией мониторинга за проведением терапии, ее эффективностью и побочными эффектами [2, 5]. Второй подход заключается в том,

что в связи с широким распространением ЛУ ТБ в России надо шире применять АБП резерва, в частности сделать Пб режим (сочетание четырех основных препаратов и двух-трех препаратов резерва: фторхинолонов, протионамида и аминогликозидов или капреомицина) стартовым в лечении впервые выявленных больных с высоким уровнем первичной ЛУ МБТ [1, 9].

Предлагаемая нами программа лечения ЛУ/МЛУ ТБ объединяет положительные аспекты этих подходов: ограничение количества центров лечения ЛУ ТБ и проведение терапии ЛУ ТБ в учреждениях с хорошей лечебно-диагностической базой, обученными кадрами и обеспеченной социальной поддержкой больных, неформальной системой контролируемого лечения с минимизацией отрывов. Стержнем этой программы является четкая методология отбора больных на курс ХТ, абсолютно контролируемое применение препаратов резерва, позволяющее снизить риск отрывов, неудач лечения ЛУ/МЛУ ТБ и минимизировать расширение спектра ЛУ.

Почему мы выступаем за ограничение широкого применения АБП резерва? Главным аргументом в пользу Пб режима по литературным данным [9] является высокий уровень распространенности ЛУ к препаратам I ряда, когда назначение стандартных схем лечения впервые выявленным больным у большего количества пациентов будет являться монотерапией или лечением 2-3 препаратами I ряда, что может привести к амплификации и формированию МЛУ ТБ. Использование Пб режима показало хорошие результаты в отдельных контролируемых группах впервые выявленных больных ТБ [1, 10]. В реальной практике отечественной фтизиатрии количество отрывов от лечения среди впервые выявленных больных колеблется от 21 до 48 %, а при повторных курсах достигает 48-59 % [6]. По нашим данным, среди пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ лекарственная устойчивость к фторхинолонам, амикацину и капреомицину уже определяется у 13,9 %, 13,4 %, 21,7 % больных, соответственно. Аналогичные данные приводят и другие авторы [10, 12]. Широкое применение Пб режима приведет к быстрому формированию ЛУ к фторхинолонам, аминогликозидам и капреомицину.

Актуальной стала проблема ЛУ ТБ и во фтизиопедиатрической практике [7, 14]. Это является следствием экзогенного заражения и отсутствия адекватного контроля за лечением лекарственно-устойчивых форм ТБ [2, 15]. В некоторых закрытых специализированных противотуберкулезных учреждениях системы ФСИН отбор пациентов на курс лечения препаратами резерва не проводится по ряду причин: доля впервые выявленных больных туберкулезом среди всех взятых на курс лечения составляет 30 %; исходно у этой категории больных устойчивость к 1-2 препаратам резерва определялась в 42,9 % случаев, а у 53 % пациентов — к 3 и более препаратам II ряда. Перерывы в лечении отмечены у 53,1 % больных с ЛУ ТБ в системе ФСИН, а отрывы — у 31,9 % [15]. Поэтому широкое применение препаратов резерва (в том числе в рамках Пб режима) в реалиях отечественной фтизиатрической практики приведет к очень быстрой «потере» фторхинолонов и инъекционных препаратов. А если следовать подобной тактике, то в ближайшие годы мы будем иметь дело преимущественно с ЛУ/МЛУ и панрезистентным туберкулезом.

Предлагаемая нами программа аргументированного отбора больных с ЛУ/МЛУ ТБ, учитывающая реальную практику (ограниченный набор АБП II ряда, их дефицит и нерегулярное поступление), позволяет добиться высокой эффективности ХТ за счет повышения приверженности к лечению, своевременной коррекции побочных эффектов. Взятие на курс курательных больных позволяет свести к минимуму риск амплификации на курсе ХТ ТБ и достичь высоких показателей эффективности лечения и клинического излечения туберкулеза.

ВЫВОДЫ:

1. Эпидемиологическая ситуация по ТБ в г. Новокузнецке остается напряженной, произошло ее ка-

чественное изменение — эпидемия ЛУ ТБ, где уровень первичной ЛУ к препаратам I ряда — 41 %, МЛУ — 14,9 %. Отмечается рост распространенности ЛУ к препаратам резерва: из числа больных ЛУ и МЛУ ТБ, обследованных ТЛЧ к АБП резерва, 61,8 % имеют ЛУ хотя бы к 1 препарату II ряда.

2. Значимыми медико-социальными факторами, влияющими на эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ, являются:
 - приверженность пациентов к лечению (75,9 % по прекращению бактериовыделения и 73,2 % по закрытию CV среди всех пациентов, а у больных с высокой приверженностью к лечению — 94,6 % и 92,6 %, соответственно);
 - объем поражения легочной ткани;
 - социальный статус пациента;
 - 70 % и более принятых доз от запланированных на ОКЛ.
3. Пол, возраст, побочные эффекты на прием АБП, исходный профиль ЛУ МБТ (при возможности подобрать схему ХТ из 5 АБП) не оказывают существенного влияния на конечный результат лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ.
4. Основными причинами неэффективности лечения ЛУ и МЛУ ТБ являются низкая приверженность к лечению, амплификация ЛУ на курсе ХТ, взятие на курс исходно некурабельных пациентов («терапия отчаяния»). Главными факторами риска расширения спектра ЛУ были отрывы, перерывы в лечении и распространенность туберкулезного процесса (более доли легкого).
5. Результаты диспансерного наблюдения за больными, получавшими лечение препаратами резерва (через 3-5 лет), показали, что среди эффективно пролеченных клиническое излечение туберкулеза достигнуто у 89 % пациентов, не было случаев смерти, отмечен лишь 1 рецидив ТБ (0,5 %).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мишин, В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью /В.И. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева //Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 12. — С. 18-23.
2. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью /под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. — М., 2003. — 368 с.
3. Борисов, С.Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости МБТ. Взгляды и рекомендации международных организаций /С.Е. Борисов, Г.Б. Соколова //Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, №. 12. — С. 595-602.
4. Взаимосвязь основных эпидпоказателей по туберкулезу со структурой первичной лекарственной устойчивости МБТ /Ю.Н. Курунов, Н.Н. Курунова, Г.М. Лисиченко и др. //Туберкулез — старая проблема в новом тысячелетии: Сб. тр. конф. с междунар. уч. — Новосибирск, 2002. — С. 98-101.
5. Профилактика туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов: метод. реком. — Женева: ВОЗ, 1999. — 59 с.
6. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах /С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, Ф.Кук и др. //Пробл. туберкулеза. — 2007. — № 7. — С. 17-25.
7. Фтизиатрия: Нац. руков. /под ред. М.И. Перельмана. — М., 2007. — 512 с.
8. Лекарственная устойчивость и исходы лечения больных туберкулезом легких /А.К. Стрелис, Г.В. Янова, А.А. Стрелис и др. //Туберкулез — старая проблема в новом тысячелетии: Сб. тр. конф. с междунар. уч. — Новосибирск, 2002. — С. 160-161.
9. Рабочее совещание ведущих фтизиатров России «Роль и место фторхинолонов в лечении больных туберкулезом» //Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 8. — С. 38-42.
10. Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких /Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, Р.Ю. Абдуллаев и др. //Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 10. — С. 54-58.
11. Ханин, А.Л. Влияние медико-социальных факторов риска на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом /А.Л. Ханин, С.А. Долгих //Социально значимые болезни: Матер. междунар. науч.-практ. конф. — Кемерово, 2004. — С. 55-57.

12. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза /Г.Б. Соколова, И.В. Богадельникова, М.Г. Бирон и др. //Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 12. – С. 16-20.
13. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза: метод. реком. для врачей-фтизиатров /Б.А. Карпинский, И.Б. Викторова, С.А. Долгих и др. – Новокузнецк, 2006. – 36 с.
14. Шевчук, Д.В. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Гродненской области /Д.В. Шевчук, Ф.Г. Гаджиева, И.В. Гордюк //Матер. VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 40.
15. Астахова, И.М. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью /И.М. Астахова, Т.Н. Астахова, Н.В. Емец //Медицина в Кузбассе. – 2008. – Спецвып. № 8. – С. 84-87.

