

Код по УДК: 614.2:616-002.5-08

## 022. ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА–ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА СИБИРИ.

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

### Резюме:

Уровень первичной ЛУ к АБП 1 ряда в г.Новокузнецке (563 тыс.) составляет 41%, МЛУ-14,9%. 61,8 % всех пациентов с ЛУ к АБП 1 ряда имели устойчивость к одному и более препаратам резерва.

Создан центр, и отработана методология отбора на лечение АБП резерва. Среди пациентов с высокой приверженностью к лечению прекращение бактериовыделения отмечено у 94,6%, закрытие полостей распада-92,6%.

Значимыми факторами, влияющими на эффективность лечения, являются: объем поражения в пределах доли легкого, количество принятых доз 70% и более от планового. Среди больных ЛУ ТБ, не получавших адекватной ХТ, 50% погибают от прогрессирования ТБ в первые 2 года наблюдения, у 33% наступила хронизация ТБ процесса, у 7,5% произошло самоизлечение. Широкое применение препаратов резерва в условиях большого количества отрывов от лечения без создания специализированных закрытых учреждений приведет к окончательной потере возможности контроля над ТБ.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез, организация лечения, отдаленные результаты лечения.

**Title:** THE PROBLEM OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. POSSIBLE SOLUTION ON AN EXAMPLE OF BIG INDUSTRIAL CITY OF SIBERIA.

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

**Resume:** The level of primary drug resistance to first-line tuberculosis drugs in Novokuznetsk (563000 population) is 41% and primary multi-drug resistance is 14.9%. 61.8% of these patients with resistant tuberculosis (TB) were resistant to 1 or 2 second-line drugs. The resistant TB treatment center with strict methodology and enrollment criteria was found. Patients with high compliance to chemotherapy had culture negativation in 94.6% and closing of cavities in 92.6%. Small TB forms (less than one lung lobe) and number of taken medications (more than 70% of predesigned doses) were found to be the important factors associated with treatment efficacy. TB patients who were not adequately treated showed the next TB outcomes: 50% died within the two years of observation, 33% became chronic TB cases and 7.5% were self-cured. Wide use of second-line drugs in the

reality of great number of treatment defaults and the absence of special "closed type" hospitals will lead to final loss of TB control ability.

**Key words:** drug-resistant tuberculosis; treatment organization; long-term treatment results.

### Введение

За прошедшее десятилетие проблема лекарственно-устойчивого (ЛУ) и мультирезистентного (МЛУ) туберкулеза (ТБ) перешла из разряда теоретических научных исследований в реальную фтизиатрическую практику [1, 3, 4, 5, 12]. Большинство отечественных клиницистов считают распространение ЛУ ТБ одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от ТБ [2, 4, 5, 6, 10, 12]. В РФ пациенты с ЛУ ТБ составляют более 50% в структуре впервые выявленных, а число больных МЛУ ТБ от 8 до 18% [1, 2, 5, 6, 7]. Появились отдельные работы об угрозе распространения ТБ с обширной лекарственной устойчивостью (XDR) [5, 17].

На различных форумах и в литературе активно обсуждаются вопросы лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ препаратами «резерва» [1, 3, 4, 6, 13, 14, 17]. Доказывается высокая эффективность фторхинолонов II и III поколений у больных с ЛУ ТБ. Для решения проблемы ЛУ ТБ предлагается сделать режим химиотерапии (ХТ) с применением препаратов резерва стартовым для больных с впервые выявленным ТБ в регионах с высокой распространенностью ЛУ ТБ [1, 8, 10, 17]. Кроме ХТ используется множество методик лечения ЛУ/МЛУ ТБ (коллапсотерапия, хирургическое лечение, патогенетическая терапия), которые способствуют повышению эффективности лечения отдельных пациентов [2, 6]. К сожалению, пока нет многоцентровых доказательных исследований и не отработана система оказания помощи больным ЛУ/МЛУ ТБ [12]. Остается открытым вопрос о том, как поступать с больными ЛУ/МЛУ ТБ, уклоняющимися от лечения. Не ясно, что с ними происходит дальше и как они влияют на эпидемиологическую ситуацию по ЛУ/МЛУ ТБ.

Поэтому разработка стратегии выявления, лечения, мониторинга распространенности и эффективности лечения ЛУ/МЛУ ТБ, организации лечения, учитывающая опыт отечественной фтизиатрии и рекомендации экспертов ВОЗ является актуальной.

В г. Новокузнецке (563 тыс.) Кемеровской области за 12 лет (с 1997 г.) заболеваемость ТБ возросла в 2,15 раза с 53,2 до 114,4 на 100 тыс. населения. Распространенность ТБ с БК+ составляет 105,8 на 100 тыс. (2008 г.). Заболеваемость ТБ детей увеличилась с 12,8 до 53,9 на 100 тыс., подростков - с 24,4 до 60,2 на 100 тыс., что свидетельствует о большом резервуаре инфекции в популяции горожан. Показатели эффективности лечения остаются на низком уровне – прекращение бактериовыделения - 68,8%, закрытие CV - 57,8%.

Уровень первичной ЛУ в г.Новокузнецке в 1997 году составил 61% и достиг максимума к 2000 году – 62,8%. В 1997 г. преобладала ЛУ к 1-2 АБП. К 2000 году, при накоплении в популяции большого количества больных ЛУ ТБ, произошел качественный сдвиг в эпидемиологии ЛУ ТБ – значительный рост ЛУ к 3 и более АБП. Одновременно происходит значительное увеличение первичной МЛУ (табл.1).

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

Таблица 1.

Общее число больных с положительным посевом мокроты на МБТ	1997г.	2000г.	2004г.	2008г.
	225	234	318	267
	100%	100%	100%	100%
Число больных с первичной ЛУ к основным АБП	138	147	159	107
	61%	62,8%	52%	41,0%
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
<b>МЛУ (%)</b>	<b>9,0</b>	<b>17,1</b>	<b>18,75</b>	<b>14,9</b>

**Материал и методы исследования**

Это открытое нерандомизированное проспективное исследование, цель которого разработка и апробация методологии лечения ЛУ/МЛУ ТБ в реальной фтизиатрической практике: дефицит лекарств, недостаточное количество специализированных коек и обученных врачей, отсутствие четкой регламентации по использованию препаратов резерва в приказе МЗ РФ № 109 от 2003 г.

Исследование проводилось ГУЗ «Новокузнецкая клиническая туберкулезная больница», являющейся базой кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава». В структуре больницы (600 коек) - отделения хирургического туберкулеза (торакальное, костно-суставное, урология-гинекология) на 110 коек, отделения для впервые выявленных и больных хроническим ТБ, детско-подростковые отделения, лабораторно-диагностические подразделения, отделение для ЛУ/МЛУ ТБ на 60 коек, поликлиники для взрослых и детей (270 и 130 посещений в смену). Бактериологическая лаборатория участвует в Федеральной системе внешней оценки качества.

Использование препаратов резерва в ГУЗ НКТБ начато в 2003 г. и было регламентировано внутрибольничным 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 туберкулёза в Кемеровской области», который был подготовлен рабочей группой Экспертного совета по туберкулезу при ДОЗН КО (Карпинский Б.А., Копылова И.Ф., Ханин А.Л., Печерина И.В. и др.).

В Новокузнецком центре разработана методология лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ [17], подготовлены кадры врачей и медицинских сестёр. Основными компонентами методологии являются:

1. качественная лабораторная диагностика ЛУ ТБ, позволяющая подбирать индивидуализированную терапию, проводить мониторинг распространенности ЛУ;
2. организация централизованного контроля за контингентами ЛУ ТБ (КЭК по ЛУ ТБ), обеспечивающую единство подходов к выявлению, диагностике, лечению, оценке эффективности ХТ в динамике и по окончании ОКЛ препаратами «резерва»;
3. единство подходов к отбору больных на курс ХТ и объективность отбора – для чего разработаны критерии взятия больных ЛУ/МЛУ ТБ на курс ХТ препаратами резерва, и критерии аргументированного отказа в лечении препаратами резерва и перевод их на симптоматическую терапию
  - 3.1. разработаны критерии взятия больных с ЛУ/МЛУ ТБ на курс ХТ, определены схемы, сроки лечения. Обязательным является проведение полного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования с консультациями соответствующих специалистов (не позднее 1 мес. до КЭК), документальный анализ предшествующих этапов лечения и ТЛЧ к АБП 1 и 2 ряда, оценка тяжести, распространенности ТБ и прогноза, беседа с пациентом и родственниками (получение информированного согласия), заполнение специального эпикриза
  - 3.2. критерии отказа в проведении ХТ препаратами резерва: малая вероятность завершения полного курса (2 – 3 отрыва от лечения на предыдущих этапах или более 20% пропущенных доз), несогласие пациента с условиями проведения ИФ в стационаре, тяжелые сопутствующие заболевания, которые не позволят провести полный курс ХТ (цирроз печени, гепатит, эпилепсия, психические нарушения), выраженные побочные реакции к препаратам резерва (плохая переносимость, аллергия), беременность (временное противопоказание), неблагоприятный прогноз для жизни – ожидаемая продолжительность жизни менее продолжительности курса лечения, ввиду наличия терминальных стадий заболевания (двусторонний обширный или генерализованный ТБ, злокачественное заболевание, тяжелое состояние у пациентов с ВИЧ 4Б, В стадии и т.д.).

С пациентом и его родственниками беседовали члены КЭК ЛУ, заключалось информированное согласие. На пациента заводилась специальная карта

лечения ТБ-01<sup>ЛУ</sup>. На курсе ХТ было обеспечено сопровождение консультантов (нарколог, психиатр, невролог, ЛОР, окулист) и полноценное лабораторное обследование.

В данное исследование включены все 685 больных ЛУ и МЛУ ТБ, представленные на КЭК по ЛУ ТБ за период с 10.01.2003 г. по 30.12.2007 г. Из них - 50,4% были взяты на курс лечения препаратами резерва, 49,6 % - в лечении препаратами резерва было отказано по различным причинам. Им назначалась симптоматическая и патогенетическая терапия, рекомендовалась госпитализация в отделение для больных хроническим ТБ.

Пациенты были разделены на несколько групп:

**I группа** – все больные, взятые на лечение с 2003 по 2005 г. (проанализированы результаты лечения после ИФ и ОКЛ, данные диспансерного наблюдения до 01.01.2008 г.) – 197 человек. Все они получали индивидуализированные схемы ХТ, основанные на результатах ТЛЧ. К АБП 1 и 2 ряда с учетом веса, сопутствующих заболеваний, переносимости препаратов (табл. 2).

Базовые схемы химиотерапии больных ЛУ ТБ в зависимости от профиля ЛУ МБТ

Таблица 2.

Модель устойчивости МБТ	Режим ХТ у конкретного пациента	
	Интенсивная фаза (ИФ)	Поддерживающая фаза (ПФ)
HR	6SEZOflEth	12-18EOflEth
HRS	6AEZOflEth	12-18EOflEth
HRE	6SZOflEthCyc(или PAS)	12-18OflEthCyc(или PAS)
HRES	6AZOflEthCyc(или PAS)	12-18OflEthCyc(или PAS)
HRESA	6CapZOflEthCyc(или PAS)	12-18OflEthCyc(или PAS)
HRESEth	6AZOflCycPAS	12-18OflCycPAS
HRESAEth	6CapZOflCycPAS	12-18OflCycPAS
HRESOfl	6AEthCycPAS	12-18ZEthCycPAS
HRESAOfI	6CapZEthCycPAS	12-18ZEthCycPAS
HRESAEthOfI	6CapZCycPAS	12-18ZCycPAS
HRESPAS	6AZOflEthCyc	12-18OflEthCyc
HRESAPAS	6CapZOflEthCyc	12-18OflEthCyc

У 5 пациентов были применены препараты «3 ряда» – амоксиклав, 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. 3).

Продолжительность общего курса лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ

Таблица 3.

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

	Более 1 доли	18	468
--	--------------	----	-----

\* - должное число доз составляло 26 в месяц.

При проведении радикального хирургического лечения – продолжительность ОКЛ уменьшалась на 3 месяца. Вопрос о хирургическом лечении рассматривался при взятии больного на курс ХТ и при ежеквартальной оценке эффективности лечения. Эффективность лечения оценивалась по окончании интенсивной фазы (ИФ) – 3-6 месяцев после прекращения бактериовыделения по ММ, посеву, и по завершению полного курса химиотерапии – 18-24 месяца. Учитывались - негативация ММ на КУМ, абациллирование по посеву МБТ, закрытие полостей распада с обязательным рентгено-томографическим обследованием, в ряде случаев проводилась КТ или СКТ [17].

Проводилась оценка исходов курсов ХТ препаратами резерва по когортному принципу (рекомендации ВОЗ-DOTS-plus и приказ МЗ РФ № 50 от 13.02.2004). Существенным отличием было разделение пациентов досрочно прекративших лечение на 3 категории: «ранние отрывы» от лечения - до завершения ИФ, «поздние отрывы» - в период ПФ и «снятые с курса ХТ» – лечение пациента препаратами резерва прекращено из-за множественных нарушений режима ХТ, асоциального поведения в клинике, не поддающегося рациональной психотерапии, медикаментозной коррекции по рекомендации психиатра и нарколога.

**II группа** – пациенты с ЛУ/МЛУ ТБ, которым лечение препаратами резерва не проводилось по различным причинам – 188 человек (проанализированы результаты диспансерного наблюдения с 2003 г. по 01.01.2008г.). Кроме того, 100 больных ЛУ и МЛУ ТБ, не получавших лечение препаратами резерва (патогенетическая, симптоматическая терапия, изоляция в отделении для больных хроническими формами ТБ) были анкетированы для определения медико-социального портрета этой категории больных ЛУ ТБ.

Анализ проводился по историям болезни пациентов, амбулаторным картам и картам лечения ТБ-01 модифицированным для лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ (ТБ-01<sup>ЛУ</sup>) [17]. Результаты заносились в базу данных и обрабатывались с применением прикладных программ «Биостат», версии 4.03, на ПК с созданием электронных таблиц MS Excel 2003. статистическая обработка проводилась по общепринятым в медицинских исследованиях критериям. Для определения ЛУ применялся метод абсолютных концентраций, использовались чистые субстанции препаратов (в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003)

**Результаты исследования  
Медико-социальная характеристика  
пациентов ЛУ/МЛУ ТБ, получавших  
индивидуализированную химиотерапию (I группа).**

Из 197 больных - мужчин было 117 (59,4%), женщин – 80 (40,6%). Средний возраст пациентов составлял 33,7 года. До 20 лет было 21 человек, 21-30 лет – 76, 31-40 лет – 45, 41-50 лет – 34, 51-60 лет -19, старше 60 лет – 2, т.е. 72,1% больных были моложе 40 лет.

Социальный статус пациентов ЛУ/МЛУ ТБ: работали или учились – 66 человек (33,5%), инвалиды и пенсионеры – 68 (34,5%), не работали – 63 (32%).

Инфильтративный ТБ был у 46,2%, туберкуломы – 16,8%, диссеминированный ТБ – 13,7%. Тяжелые и распространенные формы ТБ – казеозная пневмония, диссеминированный ТБ с генерализацией поражения были у 3,0% и 1,5% соответственно. Кавернозный и ФКТ – 7,1% и 9,6%. Очаговый и цирротический ТБ по 1,0%. Туберкулезный процесс в пределах одного сегмента легкого был у 17 (8,63%), в пределах одной доли – 97 (49,24%), поражено более доли – 83 (42,13%). Полости распада определялась у 184 из 197 (93,4%). Бактериовыделителями являлись 191 (97%), 6 больных без бактериовыделения были взяты на лечение препаратами 2 ряда, поскольку находились в семейном контакте с больными с установленной ЛУ МБТ.

Больные с МЛУ составляли 69,1% (132 больных), значительная ЛУ – 30,4% (58), незначительная ЛУ – 0,5% (1). ЛУ только к препаратам 1 ряда определялась у 152 больных (79,6%), ЛУ к препаратам 1 ряда в сочетании хотя бы с одним препаратом 2 ряда – 39 (20,4%).

**Результаты лечения пациентов ЛУ/МЛУ ТБ (I группа)**

Эффективность лечения по завершению полного курса химиотерапии (по исходам) у всех больных этой группы составила: завершили ОКЛ с оценкой «эффективно» - 69,0% больных, «неудача лечения» – 9,1% больных, 17,8% - досрочно прекратили лечение: «ранние отрывы» составили - 8,6%, «поздние отрывы» – 5,1%, «сняты с курса ХТ» - 4,1%, умерли на курсе лечения – 4,1%. При оценке эффективности лечения по абацеллированию и закрытию полостей распада получены достаточно обнадеживающие результаты: 75,9% и 73,2% соответственно.

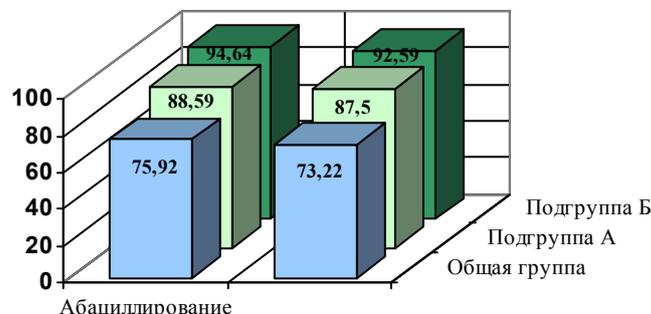
Для оценки влияния основных медико-социальных факторов на конечный результат лечения ЛУ ТБ, все пациенты I группы были разделены на несколько подгрупп:

- подгруппа А - «социально адаптированные и курабельные» - 154 человека из 197 (78,2%), это пациенты без грубых нарушений режима - имели перерывы в приеме препаратов, без отрывов и снятых с курса лечения за асоциальное поведение.
- подгруппа Б - «идеальные пациенты» - 58 человек отобранных из «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 (197), взятых на курс лечения ЛУ/МЛУ ТБ.

Показатели абацеллирования и закрытия полостей распада в разных подгруппах больных ЛУ/МЛУ ТБ.

График 1.



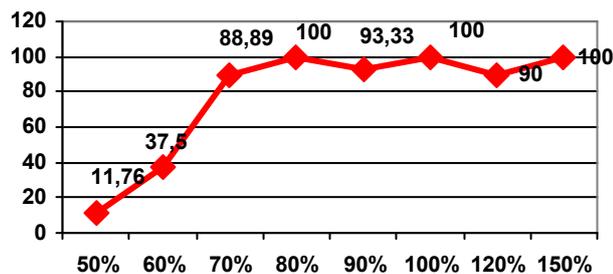
Эффективность курса ХТ по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада в подгруппах пациентов зависела от приверженности их к лечению. У «социально адаптированных» - абацеллирование и закрытие CV было достоверно выше, чем в общей группе – 88,59% (P < 0,05) и 87,5% (P < 0,05) соответственно. В «идеальной группе» – 94,64% (P < 0,05) и 92,59% (P < 0,05) соответственно (График 1). 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 отличались только по соблюдению режима ХТ и социальной характеристике. Это свидетельствует о том, что социальная характеристика и приверженность их к лечению являются важнейшими факторами, влияющими на эффективность лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ.

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

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

Зависимость достижения эффективности курса лечения ЛУ/МЛУ ТБ от числа принятых доз ХТ в % от запланированных\*.

График 2.



\* - по вертикали – количество больных ЛУ/МЛУ ТБ (%), с оценкой исхода ОКЛ «эффективен»

\*\* - по горизонтали – количество принятых доз АБП в % от запланированного

Критической величиной, резко снижающей эффект лечения является прием менее 70% запланированных доз (табл. 3). Избыточное лечение – прием 120% доз и более не влияет на результаты лечения ЛУ/МЛУ ТБ, но приводит к увеличению стоимости курса ХТ и может способствовать появлению поздних побочных эффектов ХТ. Оптимальный эффект дают 100% прием расчетного количества доз АБП (табл. 3)

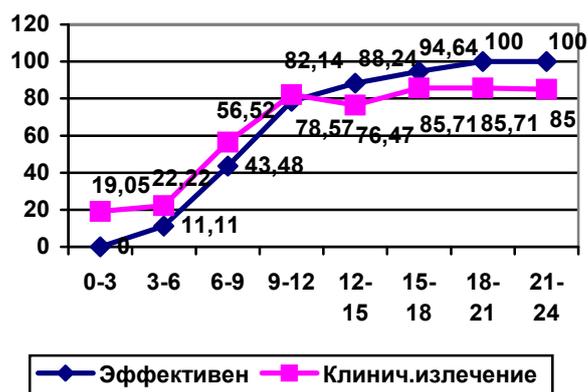
Не оказывают существенного влияния на конечный результат лечения ЛУ/МЛУ ТБ: пол и возраст пациентов, исходный профиль ЛУ. Таким образом, при правильном индивидуальном подборе ХТ с учетом ТЛЧ высокая эффективность достигается даже при сочетании ЛУ\МЛУ МБТ с ЛУ к отдельным препаратам «резерва».

**Отсроченные результаты лечения у пациентов 1 группы (197 человек):**

Достижение клинического излечения у пациентов ЛУ/МЛУ ТБ четко зависело от исхода курса ХТ: у закончивших ОКЛ с оценкой «эффективен» - клиническое излечение достигнуто в 89% случаев, при «поздних отрывах» – 60%, «ранних отрывах» - 23,5%, при исходе ОКЛ «снят с курса ХТ» - только у 12,5%. Выявлена зависимость эффективности лечения ЛУ/МЛУ ТБ и достижения клинического излечения от продолжительности курса ХТ (график 3). При 18-21-месячном курсе ХТ достигнута 100% эффективность по окончании ОКЛ и 85,71% - клиническое излечение по отдаленным результатам диспансерного наблюдения (ДН). Курс лечения продолжительностью 18-21 месяц с приемом 100% запланированных доз является оптимальным для больных ЛУ/МЛУ ТБ, поскольку дальнейшее продление ОКЛ не улучшает непосредственные и отдаленные исходы лечения. Среди пациентов, закончивших ОКЛ с оценкой «эффективен» при наблюдении в течение 3-5 лет не было ни одного случая смерти и отмечен лишь один рецидив ТБ (график 3).

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

График 3.



Примечание: по вертикали – оценка достижения эффективности ОКЛ и клинического излечения в % По горизонтали – продолжительность ОКЛ в месяцах

Анализируя причины недостаточной эффективности лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ (группа I), приходится констатировать, что второй по значимости причиной (после досрочного прекращения лечения -17,8%) – является расширение спектра ЛУ на АБП 2 ряда у 7,1%. 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 2 ряда в популяции больных ЛУ/МЛУ ТБ г.Новокузнецка.

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

- количества принятых доз на ОКЛ - у больных принявших на ОКЛ менее 50% запланированных доз амплификация произошла в 20,6% случаев, 60-70% доз – в 12,5%. У более режимных больных (более 70% доз) расширение спектра ЛУ к АБП 1 и 2 ряда – снижается до 8,3%.
- объема специфического процесса в легких: при поражении более доли расширение спектра ЛУ выявлено у 24,69% больных, при поражениях в пределах сегмента и доли - в 1,8-2,1 раза меньше (P < 0,05).
- формы туберкулеза – чаще при генерализованном -33,3% и ФКТ -21,05%, реже – при кавернозном -14,29% и диссеминированном -14,81%.
- от пола - у мужчин больных ЛУ ТБ - 21,55%, у женщин -10,67% (P<0,05).

Анализ распространенности ЛУ к АБП 2 ряда в популяции больных ЛУ/МЛУ ТБ выявил увеличение распространенности ЛУ в 1,4 раза за прошедшие 5 лет - до 61,8% (табл. 4).

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

Таблица 4.

ЛУ по числу АБП 2 ряда	2004		2008	
	Абс.	%	Абс.	%
Количество обследованных ТЛЧ	99	100	157	100
ЛУ к 1 препарату	14	14,14	37	23,57
ЛУ к 2 препаратам	12	12,12	35	22,29
ЛУ к 3 препаратам	7	7,07	9	5,73
ЛУ к 4-5 препаратам	11	11,11	16	10,19
Всего ЛУ к АБП «резерва»:	44	44,4	97	61,8

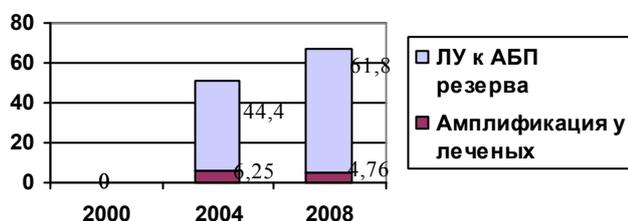
Наращение ЛУ происходит за счет увеличения резистентности к 1-2 АБП «резерва». ЛУ к сочетанию 3 и более АБП резерва остается за прошедшие годы на одном уровне. Изучение динамики ЛУ к препаратам 1 ряда позволяет предполагать, что при накоплении в популяции больных с ЛУ к 1-2 препаратам 2 ряда, произойдет увеличение ЛУ к 3 и более АБП резерва, особенно при их широком и нерациональном использовании.

Большой интерес представляет изучение динамики «потерь» АБП 2 ряда за последнее пятилетие: значительно возросла распространенность ЛУ к Eth, PAS, Суs и составляет – 39,5%, 24,2% и 15,9% соответственно. Особенно настораживает наличие и некоторое увеличение ЛУ к Fq с 12,1 до 13,9% и сохранение высокого уровня ЛУ к Сар и К – 21,7% и 13,4% соответственно.

Причинами роста распространенности ЛУ к препаратам резерва среди больных с ЛУ к основным АБП может быть только две: амплификация на курсе лечения и экзогенное заражение ЛУ 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 популяции больных ЛУ ТБ в городе.

Доля пациентов ЛУ/МЛУ ТБ с расширением спектра ЛУ, получавших ХТ АБП 2 ряда, в общей популяции этой категории больных.

График 4.



Среди обследованных ТЛЧ в 2004 г. (99 больных с ЛУ/МЛУ ТБ) – ЛУ к АБП 2 ряда выявлена у 44,4% больных, из них за счет возможной амплификации на курсе ХТ – у 6,25%. В 2008 г. (157 больных) – у 61,8% и 4,75% соответственно (график 4.).

Следовательно, причиной роста ЛУ к АБП 2 ряда является не расширение спектра ЛУ на курсе ХТ в центре по лечению ЛУ ТБ, а возможное экзогенное

заражение суперустойчивыми МБТ от больных, получавших бессистемное лечение в других специализированных учреждениях региона, а также за счет мигрантов и освободившихся из ИТУ.

### Результаты наблюдения пациентов ЛУ/МЛУ ТБ (II группа)

Методом случайной выборки 100 больных ЛУ/МЛУ ТБ, не включенных в программу лечения препаратами резерва, анкетированы для изучения медико-социального портрета этой категории пациентов. И выяснения причин отказа в длительной терапии ЛУ/МЛУ ТБ.

Основными причинами отказа в лечении препаратами резерва, назначения симптоматической терапии и госпитализация в отделение для больных хроническими формами туберкулеза были: 66% - пропуски, отрывы от лечения на предыдущих этапах (злоупотребляли алкоголем – 35%, наркотиками – 33%), отказались от лечения – 2%, ЛУ к АБП 1 и 2 ряда, не позволяющая подобрать схему ХТ – 3%, тяжелая сопутствующая патология – 10%, распространенный прогрессирующий ЛУ/МЛУ ТБ (срок дожития меньше продолжительности курса) – 19%.

Большинство из этих больных были работоспособного возраста (85%), но не работали (94%), в ИТУ были 74 % больных и имели контакт с ТБ в местах лишения свободы. Не имели прописки и жилья (БОМЖ) – 48% больных, проживали в неблагоустроенном жилье или общежитии – 12%. Обширный туберкулезный процесс был у 85% больных, ФКТ - у 62%.

Самым важным фактором было отношение больных к лечению - первый курс ХТ получали только 16 %, два – 16%, три – 34%, более трех – 34%. Исход предыдущего курса был неэффективным у 56%, перерывы в лечении были у всех больных, отрыв от лечения на последнем курсе ХТ – у 26%.

Отдаленные результаты диспансерного наблюдения (3-5 лет, в зависимости от даты взятия на ОКЛ) за больными ЛУ/МЛУ ТБ (188 больных), которым лечение препаратами резерва не проводилось по различным причинам (II группа) выявили следующее: умерли 94 больных из 188 (50,0%), из умерших 15 человек погибли не от ТБ (сопутствующие заболевания, травмы, отравления суррогатами алкоголя и т.д.). От прогрессирования ТБ умерли 79 больных, причем – 48 человек (60,8%) в течение 1 года наблюдения, 22 (27,8%) - в течение 2 года наблюдения, 9 (11,4%) - прожили более 2 лет. 18 больных (9,6%) выбыли (8 -МЛС, 10 - другие территории). Остальные 76 человек (40,4%) продолжали наблюдаться: 62 (32,98%) - по 2 группе ДУ, у 14 больных (7,45%) достигнуто клиническое излечение (фактически самоизлечение) и они наблюдались по 3 группе ДУ.

Средний срок дожития больных (94) от даты КЭК по ЛУ ТБ до даты смерти, составил 1060 месяцев - 11,3 месяца на 1 пациента.

### Обсуждение

Учитывая, что заболеваемость ТБ в г.Новокузнецке в течение ряда лет выше эпидемиологического порога, а уровень первичной ЛУ МБТ – 41%, МЛУ – 15%, можно констатировать эпидемию ЛУ ТБ. Новой проблемой современной фтизиатрии становится ЛУ к препаратам резерва – уже 61,8% больных ЛУ/МЛУ ТБ имеют устойчивость хотя бы к 1 препарату 2 ряда. У впервые выявленных больных выявляется XDR ТБ, в популяции больных ТБ появились штаммы МБТ с тотальной ЛУ ко всем АБП 1 и 2 ряда

Распространение ЛУ ТБ в РФ поставило перед современным обществом ряд проблем: лечебных, обусловленных ограниченным набором АБП резерва, длительными сроками лечения; эпидемиологических – нет однозначного ответа на вопрос о большей или меньшей эпидемиологической опасности ЛУ МБТ, социальных – инвалидизация, одногодичная летальность этих пациентов превышает 50% и организационно-юридических - отсутствие условий для принудительного лечения и изоляции.

В решении проблемы ЛУ ТБ и установления контроля над эпидемией 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 [3, 12]. Второй – заключается в том, что в связи с широким распространением ЛУ ТБ в России надо шире применять АБП резерва, в частности, сделать эмпирический ПБ режим ХТ (с использованием двух препаратов резерва: фторхинолоны + аминогликозиды второго поколения или капреомицин) стартовым в лечении впервые выявленных больных в регионах с высоким уровнем первичной ЛУ МБТ [1, 10].

Предлагаемая нами программа лечения ЛУ/МЛУ ТБ объединяет положительные аспекты этих подходов: ограничение количества специализированных центров лечения ЛУ ТБ – в учреждениях с современной лечебно-диагностической базой, обученными кадрами, системой защиты персонала и больных, обеспеченной социальной поддержкой пациентов, неформальной системой контролируемого лечения с минимизацией отрывов, индивидуализацией схем ХТ, в зависимости от профиля ЛУ у каждого конкретного больного. 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 2б режима [10] является высокий уровень распространенности ЛУ к препаратам 1 ряда. Использование 2б режима показало хорошие результаты в отдельных контролируемых группах впервые выявленных больных ТБ [1, 8, 17]. В реальной практике отечественной фтизиатрии, количество отрывов от лечения среди впервые выявленных больных колеблется от 21 до 48%, а при повторных курсах – 48-59% [15]. Широкое применение 2б режима в таких условиях приведет к быстрому формированию ЛУ к Fq и Cap (A). По нашим данным среди пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ ЛУ к Fq, A, Cap определяется у 13,9%, 13,4%, 21,7% больных соответственно (2008 г.). Аналогичные данные приводят и другие авторы [11, 15].

Актуальной стала проблема ЛУ ТБ и во фтизиопедиатрической практике [2, 19]. Это является следствием экзогенного заражения и отсутствия адекватного контроля за лечением лекарственно-устойчивых форм ТБ [2, 14]. 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% [14]. 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 система аргументированного отбора больных, учитывающая реальную практику – дефицит финансовых средств, кадров, ограниченный набор АБП 2 ряда, их дефицит и нерегулярное поступление, позволяет добиться высокой эффективности ХТ за счет приверженности к лечению, своевременной коррекции побочных эффектов, взятия на курс курабельных больных, свести к минимуму риск амплификации на курсе ХТ ЛУ МЛУ ТБ и достичь абациллирование и закрытие полостей распада от 76 и 73% (I группа) до 95 и 93% у пациентов с высокой приверженностью к лечению. Среди пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ, закончивших ОКЛ с оценкой «эффективен», добиться клинического излечения у 89% и избежать летальных исходов от ТБ. Наконец, это позволяет избежать выработки вторичной ЛУ к АБП «резерва» на курсе ХТ.

Проблема не взятия на курс лечения препаратами резерва больных ЛУ ТБ является сложной с морально-этических и правовых аспектов. Но учитывая п.10 ФЗ-

77 от 18.06.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в РФ» у больного ТБ есть не только права на лечение, но и обязанность соблюдать назначенный режим ХТ. Для реализации этого закона до сих пор нет подзаконных актов и условий, позволяющих изолировать и лечить больных ТБ с бактериовыделением, которые систематически нарушают режим, заражают окружающих и не могут находиться в обычных противотуберкулезных стационарах из-за асоциального поведения.

Исходя из эпидемиологических исследований ВОЗ [3, 4, 12, 20] - один нелеченый бактериовыделитель в течение года может заразить минимум 10 человек - известные нам случаи (не взятые на курс ХТ препаратами резерва из-за асоциального поведения и отрывов от лечения, умершие от ЛУ/МЛУ ТБ и «хроники») за период наблюдения могли заразить не менее 2180 человек ЛУ/МЛУ МБТ (ежегодный риск заражения составляет более ~1500 человек). Это постоянно поддерживает циркуляцию ЛУ/МЛУ МБТ в популяции населения города и высокий уровень заболеваемости ЛУ/МЛУ ТБ.

Поэтому без проведения реальной реструктуризации фтизиатрической службы и создания отделений закрытого типа (для нережимных больных), широкое применение препаратов резерва для лечения всех впервые выявленных больных ТБ считаем малоперспективным. Эпидемия ЛУ ТБ в РФ может перейти в эпидемию ХDR-ТБ, оставив врачей и впервые выявленных пациентов безоружными перед заболеванием ТБ, и фактически вернёт фтизиатрию в доантибактериальный период.

#### Выводы:

1. В последнее десятилетие произошло качественное изменение ситуации по туберкулезу: уровень первичной ЛУ к препаратам 1 ряда – 41%, МЛУ – 14,9%; среди пациентов с ЛУ/МЛУ ТБ - 61,8% имеют ЛУ к 1 и более АБП 2 ряда.
2. Эффективность лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ при использовании разработанной в нашем центре методологии составляет 75,9% по прекращению бактериовыделения и 73,2% по закрытию CV, а среди больных с высокой приверженностью к лечению - 94,6% и 92,6% соответственно.
3. Значимыми медико-социальными факторами, влияющими на повышение эффективности ХТ ЛУ/МЛУ ТБ кроме приверженности пациентов к лечению являются – небольшой объем поражения легочной ткани (в пределах доли, сегмента легкого), социальный статус пациента, количество принятых доз 70% и более от планового количества. Не оказывают существенного влияния на конечный результат лечения больных ЛУ/МЛУ ТБ - пол, возраст, побочные эффекты на прием АБП, исходный профиль ЛУ МБТ.

4. Основными причинами неэффективности лечения больных ЛУ и МЛУ ТБ являются: нережимность пациентов, расширение спектра ЛУ на курсе ХТ, взятие на курс исходно некурабельных пациентов («терапия отчаяния»). Главными факторами риска расширения спектра ЛУ на курсе ХТ были – отрывы и перерывы в лечении и распространенность туберкулезного процесса (более доли легкого).
5. Результаты диспансерного наблюдения за больными (через 3-5 лет), получавшими лечение препаратами резерва выявили, что среди эффективно пролеченных клиническое излечение достигнуто у 88,97% случаев, не было случаев смерти и отмечен лишь один рецидив ТБ.
6. Пятилетнее диспансерное наблюдение за больными ЛУ/МЛУ ТБ, не получавшими по различным причинам ХТ препаратами «резерва» (паллиативная терапия) показало, что 50 % из них погибает от прогрессирования ТБ, причем  $\frac{3}{4}$  из них - в течение первых 2 лет от выявления ЛУ. Средняя продолжительность их жизни составляет 11,5 месяцев. Хронизация туберкулезного процесса - у 33% больных, у 7,45% отмечено спонтанное клиническое излечение.
7. Эпидемиологическая опасность известных случаев нелеченного ЛУ ТБ очень велика – за период наблюдения они могли заразить ЛУ/МЛУ ТБ не менее 2180 человек, а ежегодный риск заражения составляет более ~1500 человек. Это постоянно поддерживает циркуляцию в популяции населения ЛУ/МЛУ МБТ и высокий уровень заболеваемости ЛУ/МЛУ ТБ в городе и регионе.
8. Изучение медико-социального портрета больного - хроническим ЛУ/МЛУ ТБ доказывает следующее:
  - имеется большое количество пациентов ЛУ/МЛУ ТБ (49,6%), которым лечение препаратами резерва не может быть проведено по различным причинам, основные из которых – социальные (БОМЖ, мигранты, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками),
  - отрывы и перерывы в лечении у них запрограммированы медико-социальными факторами, что приводит к амплификации и формированию ХDR ТБ.
  - работающих механизмов привлечения их к лечению и/или изоляции для уменьшения эпидемиологической опасности нет и эта проблема требует незамедлительного решения.
9. С медицинских позиций, разработанная в Новокузнецком центре методология по лечению ЛУ/МЛУ ТБ в реальных условиях является оптимальной и позволяет добиться высокой эффективности лечения и минимизировать риск амплификации и формирования суперустойчивого ТБ.

**Список литературы:**

1. Мишин, В.И. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью/ В.И. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза -2002. -№ 12. - С.18-23.
2. Фтизиатрия: Национальное руководство/ Под ред. М.И. Перельмана / М.: Гэотар-Медиа, 2007.-512с.
3. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / Под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. — М.: Медицина и жизнь, 2003.-368с.
4. 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.
5. Взаимосвязь основных эпидпоказателей по туберкулезу со структурой первичной лекарственной устойчивости МБТ/ Ю.Н. Курунов, Н.Н. Курунова, Г.М. Лисиченко и др. // Сборник трудов конференции с международным участием «Туберкулез - старая проблема в новом тысячелетии».-г.Новосибирск.- 2002.- С. 98-101.
6. Лекарственная устойчивость и исходы лечения больных туберкулезом легких/ Стрелис А.К., Янова Г.В., Стрелис АА и др. // Сборник трудов конференции с международным участием «Туберкулез - старая проблема в новом тысячелетии».-г.Новосибирск.- 2002.- С.160-161.
7. Вишневский, Б.И. Частота и структура ЛУ МБТ при различных локализациях заболевания/ Б.И. Вишневский, Л.Н.Стеклова// Проблемы туберкулеза – 2008. - № 12. - С. 5-8.
8. Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких/ Э.В. Ваниев, И.А. Васильева, Р.Ю. Абдуллаев и др.// Проблемы туберкулеза – 2008. - № 10. - С. 54-58.
9. Ханин, А.Л. Влияние медико-социальных факторов риска на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом/ А.Л. Ханин, С.А. Долгих //Сб. материалов международной научно-практической конференции «Социально значимые болезни». – г. Кемерово. – 2004. – С. 55-57
10. Рабочее совещание ведущих фтизиатров России «Роль и место фторхинолонов в лечении больных туберкулезом» // Проблемы туберкулеза – 2008. - № 8. – С. 38-42.
11. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза/ Г. Б. Соколова, И. В. Богдельникова, М. Г. Бирон и др. // Проблемы туберкулеза – 2006. - № 12. - С. 16-20.
12. Профилактика туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов / Методические рекомендации. – ВОЗ. - 1999. – 59с.
13. Исходы множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза по данным клинического исследования в г. Томске/ Янова Г.В., Стрелис А.К., Шведова С.Г. и др.// Современная фтизиатрия и проблемы туберкулеза XXI века: Сб. научн. тр. - Томск, 1999. - С. 53-54.
14. Астахова И. М., Астахова Т. Н., Емец Н. В. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Медицина в Кузбассе. – Специальный выпуск . – 2008. – №8. - С. 84-87
15. Шевчук Д.В. Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Гродненской области / Д.В. Шевчук. Ф.Г. Гаджиева, И.В. Гордюк // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007.- С 40.
16. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, Ф. Кук и др. // Проблемы туберкулеза – 2007. - № 7. - С. 17-25.
17. Эффективность лечения больных с лекарственной устойчивостью к основным и резервным препаратам (XDR)/ В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, О.Г. Комисарова и др. //17-й Национальный Конгресс по Болезням Органов дыхания: Сборник-резюме. - Казань, 2007. - С. 170. - №422.
18. Карпинский Б.А., Викторова И.Б., Долгих С.А. и др. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза / Методические рекомендации для врачей-фтизиатров. - Новокузнецк, 2006. - 36 с.
19. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова и др. // Проблемы туберкулеза – 2007. - № 1. - С. 61-64.
20. Ридер, Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом/ Г.Л.Ридер Пер.с англ.-М.: Весьмир, 2001.-192с.

### 023. МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ. MESOTHELIOMA OF PLEURA.

**Чапленко С.В.** – врач-терапевт

**Хусаинова Л.К.** – начальник терапевтического отделения №1, Поликлиника МСЧ МВД по РТ, Казань, Россия

**S. V. Chaplenko, L. K. Husainova, S. A. Yakimec**

**Реферат.** Статья посвящена редкому случаю мезотелиомы плевры. Представлено описание клинической картины, течение, комплекс лечебных и диагностических мероприятий при ЗМП.

**Ключевые слова:** мезотелиома плевры.

Polyclinic Medico-Sanitary Unit of Ministry of Affair of Republic of Tatarstan, Kazan

**Abstract:** the article is devoted to the rare case of mesothelioma of the pleura. The description of the clinical picture, current, a complex of the therapeutic and diagnostic activities in malignant mesothelioma of pleura are presented.

**Key words:** mesothelioma of pleura.

Мезотелиома плевры – редкое злокачественное новообразование. В среднем, у мужчин