

Результаты лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия

Николаева С.В., Зарбуев А.Н.

Represented results tuberculosis lung patients with firsting MDR in Republic of Buryatia

Nikolayeva S.V., Zarbuyev A.N.

ГУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой», г. Улан-Удэ

© Николаева С.В., Зарбуев А.Н.

Представлены результаты лечения 253 больных туберкулезом легких с первичной (основная группа) и с приобретенной (группа сравнения) множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в Республике Бурятия. Показатель негативации мазка мокроты выше в основной группе — 77,8%, в группе сравнения — 44,4% ($p < 0,05$). Показатель конверсии посева мокроты в основной группе — 78%, в группе сравнения — 41,9% ($p < 0,01$). Излечение в группе больных с первичной МЛУ составило 26% против 10,8% в группе сравнения ($p < 0,01$). Безуспешное лечение отмечено только в группе с вторичной МЛУ — 2,5%. Показатель прерванного лечения в группе сравнения 28,1%, в основной группе — 18% больных. Летальный исход от туберкулеза зарегистрирован только в группе больных с приобретенной МЛУ — 21 (10,3%) случаев. Проведенный анализ предполагает, что своевременное назначение адекватного режима терапии больным с МЛУ способствует достижению высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, микобактерия туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость.

There are represented results of 253 tuberculosis lung patients (main group) and with acquiring (comparison group) multidrug resistance in Republic of Buryatia. Index of sputum clean negativations is higher in main group — 77.8%, in comparison group — 44.4% ($p < 0.05$). Index of conversion sputum clean in main group — 78%, in comparison group — 41.9% ($p < 0.01$). «Curing» is registered in firsting XDR patients group and composes 26% against 10.8% in comparison group ($p < 0.01$). Initial healing — «unsuccessful treatment» is noted only in group with seconding XDR — 5 patients (2.5%). Index of breaking off treatment in comparison group — 28.1%, in main group 18% patients. Deathing initial from tuberculosis is registered only in acquiring XDR patients group — 21 (10.3%) desires. Conducting analysis lets to suppose that modern appointment of correct therapy regime for XDR patients furthers to high treatment efficacy achievement.

Key words: tuberculosis, treatment, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance.

УДК 616.24-002.5-06:615.015.6]-08-036.8(571.54)

Введение

Распространение туберкулеза, вызванного возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения [1, 6, 7]. Стандартная контролируемая химиотерапия высокоэффективна при лечении туберкулеза, вызываемого чувствительным возбудителем. Заражение человека микобактериями туберкулеза (МБТ) с МЛУ ведет к быстрому прогрессированию заболевания и нередко — к летальному исходу, что связано с поздним выявлением лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ и, соответственно, поздним назначением адекватного режима химиотерапии [1, 2]. Рост распространенности туберкулеза с

МЛУ ведет к ухудшению показателей эффективности лечения, что является прогностическим признаком сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической обстановки по туберкулезу [1]. Особую тревогу вызывает неуклонный рост числа больных с первичной МЛУ МБТ [1]. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ) и его рецидивами отмечается высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП), хотя ранее они не получали эти препараты [4]. Больные с хроническими формами ТЛ являются группой высокого риска развития МЛУ, следующий этап которого — формирование широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) [4].

ЛУ МБТ имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с чувствительными МБТ к основным химиопрепаратам. Разработка лечения лекарственно-резистентного ТЛ является одним из приоритетных направлений современной фтизиатрии [5].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ в Республике Бурятия.

Материал и методы

Под наблюдением находились 253 больных туберкулезом легких. Основную группу (1-ю) составили 50 больных с впервые выявленной (первичной) МЛУ МБТ, из них мужчин 29 (58%), женщин — 21 (42%). Группу сравнения (2-ю) составили 203 больных с приобретенной (вторичной) МЛУ МБТ, из них мужчин 160 (78,8%), женщин — 43 (21,2%). Распределение группы по регистрации больного выявило следующее: неудач по режиму 1 — 49, неудач по режиму 2А — 44, рецидивов (режим 2а) — 31, прочих (ранее леченных с неясным результатом) — 79. Среди ранее леченных с неясным результатом применяли фторхинолоны и протионамид в предыдущих курсах лечения у 28 (13,8%) больных.

У больных ТЛ с бактериовыделением определение ЛУ МБТ к ПТП 1-го и 2-го ряда проводилось на анализаторе ВАСТЕС МГИТ-960 с подтверждением ЛУ методом абсолютных концентраций на плотных средах. Мониторинг лечения включал: ежемесячное микробиологическое исследование мокроты (мазок и посев) и биохимическое исследование крови, рентгенографию органов грудной клетки каждые 3 мес, аудиометрию, исследование функции печени и почек в зависимости от исходного состояния пациента. Схема интенсивной фазы: инъекционный препарат (капастат или селемицин), три-четыре ПТП резервного ряда (офломак, пазер, коксерин, петеха) и один-два ПТП 1-го ряда (пиразинамид, этамбутол) с учетом ЛУ. Поддерживающая фаза лечения отличалась отменой инъекционного препарата.

У всех больных был диагностирован деструктивный процесс в легких. В основной группе больных значительно преобладала инфильтративная форма у 41 (82%), диссеминированный туберкулез у 5 (10%), фиброзно-кавернозный туберкулез у 2 (4%), казеозная пневмония у 2 (4%). В группе пациентов с вторичной

МЛУ инфильтративный и фиброзно-кавернозный составляли 48,8 и 37,9% соответственно, диссеминированный — 10,8%, казеозная пневмония — 2,5%. Спектр МЛУ различался между анализируемыми группами. В основной группе отмечена ЛУ к HR у 6 (12%), HRS у 36 (72%), HRSE у 6 (12%), HRSK у 2 (4%) больных. В группе сравнения отмечена ЛУ к HR у 10 (4,9%), HRS у 128 (63,1%), HRSE у 34 (16,7%), HRSK у 14 (6,9%), HRE у 3 (1,5%), HRSEK у 14 (6,9%) больных, из чего следует, что при приобретенной МЛУ спектр ЛУ достоверно шире ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Для оценки результатов лечения использованы показатели в соответствии со стандартными международными определениями случаев. В основной группе показатель негативации мазка мокроты достоверно выше и составил 77,8%, в группе сравнения почти вдвое ниже — 44,4% ($p < 0,05$). В основной группе показатель конверсии посева мокроты достоверно выше и составил 78%, в группе сравнения — 41,9% ($p < 0,01$). Амплификация спектра ЛУ к ПТП 2-го ряда встречалась ($11,00 \pm 4,95$) мес лечения: реже у больных с первичной МЛУ (4%), чем с приобретенной МЛУ — 10,3% больных. Чаще развивалась ЛУ к протионамиду — 14 (6,9%) больных, к офлоксацину — 13 (6,4%), канамицину — 11 (5,4%), реже к капастату — 7 (3,4%), ПАСК — 6 (3%), цикloserину — 4 (2%) больных. Развитие ШЛУ зарегистрировано у 9 (4,5%) больных с приобретенной МЛУ. Переносимость ПТП резервного ряда в основной группе была лучше, чем в группе сравнения, 28 и 43,4% соответственно ($p < 0,05$). Токсические реакции в среднем через 4,2 мес лечения в виде снижения слуха, подтвержденного аудиограммой в динамике, встречались у 14 больных (28%), на прием коксерина у 3 больных в среднем через полгода развился судорожный синдром, на прием офлоксацина у 3 больных в среднем на 4-м мес возникли нарушение ритма сердца, агранулоцитоз, артралгия.

В группе сравнения неустраняемые побочные реакции зарегистрированы чаще в 1,5 раза — у 88 (43,4%) больных. Аллергический дерматит на офломак и отек Квинке на прием пазера встречались у 4 (2%) больных. Токсико-аллергические реакции в виде покраснения кожи лица, головокружения развились у 2 (1%) больных. Токсические побочные реакции, потребовавшие временной или постоянной отмены

ПТП-виновника, развились у 82 (40,4%) больных. Чаще встречались токсические реакции на селеницин — у 28 (34,1%) пациентов — в виде снижения слуха, шума в ушах в среднем через 4,9 мес от начала лечения. Вторым по непереносимости был протионамид: у 13 (15,8%) больных развились желудочно-кишечные расстройства в среднем через 4 мес, у двух — гипотиреоз. Следующим по непереносимости был пазер — на него развились в среднем через 5 мес токсические побочные реакции у 10 (12,2%) больных со стороны желудочно-кишечного тракта в виде снижения или отсутствия аппетита, тошноты, рвоты и поноса, обострения язвенной болезни желудка. Прием коксерина вызывал у 9 (11%) больных в среднем через 5,3 мес тяжелые токсические реакции в виде острого психоза у 2, попытки суицида у 1, судорожного синдрома, интенсивных головных болей и головокружения у 6 человек. После инъекций капастата у 8 (9,8%) больных в среднем после 3,4 мес развилось снижение слуха, в 1 (1,2%) случае — острая почечная недостаточность. На прием офломака у 8 (9,8%) больных отмечено нарушение сердечного ритма, артралгии, острая почечная недостаточность.

Через 24 мес лечения излечение в группе больных с первичной МЛУ составило 26%, что значительно выше, чем в группе сравнения — 10,8% ($p < 0,01$). Безуспешное лечение отмечено в группе с вторичной МЛУ — 5 (2,5%) человек из 203. Среди больных с первичной МЛУ неудачи лечения не наблюдали. Прерванное лечение выше в группе сравнения 57 (28,1%) из 203, тогда как в основной группе прервали лечение 9 больных из 50, что составило 18%. Летальный исход от прогрессирования туберкулеза зарегистрирован только в группе больных с приобретенной МЛУ — 21 (10,3%) больной, летальный исход от других причин — 3 (1,5%) больных. В группе больных с первичной МЛУ зарегистрирован 1 (2%) случай летального исхода не от туберкулеза. Исход лечения в настоящее время не определен у 27 (54%) пациентов основной груп-

пы и 95 (46,8%) человек в группе сравнения из-за продолжения курса лечения.

Заключение

Проведенный анализ предполагает, что своевременное назначение адекватного режима химиотерапии больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ и хорошая переносимость ПТП резервного ряда при первичной МЛУ способствуют достижению высокой эффективности лечения в более короткие сроки по показателю негативации мазка мокроты и конверсии посева мокроты в 77,8 и 78%. Высокая вероятность амплификации ЛУ МБТ при несвоевременном выявлении МЛУ и нестандартизированном подходе к его лечению ведут к развитию ШЛУ, что способствует ухудшению эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

Литература

1. Власова Н.А. и др. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зеленый свет» Всемирной организации здравоохранения в 2005 году, в Архангельской области / Туберкулез и болезни легких. 2010. № 8. С. 44—49.
2. Дауров Р.Б. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип» // Туберкулез и болезни легких. 2010. № 4. С. 10—13.
3. Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979—1998 гг. // Проблемы туберкулеза. 2000. № 5. С. 19—22.
4. Кононец А.С. и др. Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России // Пульмонология. 2008. № 3. С. 67—72.
5. Рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза. Женева: ВОЗ, 1998. Пер. с англ. С. 47.
6. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. 2005. № 7. С. 3—9.

Поступила в редакцию 31.01.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

С.В. Николаева — канд. мед. наук, зам. главного врача по лечебной работе РКПТД им. Г.Д. Дугаровой (г. Улан-Удэ).

А.Н. Зарбуев — канд. мед. наук, главный врач РКПТД им. Г.Д. Дугаровой (г. Улан-Удэ).

Для корреспонденции

Николаева С.В., Зарбуев А.Н.

Результаты лечения туберкулеза легких с МЛУ в Республике Бурятия

Николаева Сайжина Васильевна, тел. 8-924-651-1443; e-mail: nachmed_rptd@mail.ru.