

С.В. Николаева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой (Улан-Удэ)

Представлены результаты лечения больных туберкулезом легких с первичной (основная группа) множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и с приобретенной (группа сравнения) МЛУ к МБТ (микобактериям туберкулеза) в Республике Бурятия. Для оценки результатов лечения больных использованы показатели в соответствии со стандартными международными определениями случаев. Показатель негитации мазка мокроты выше в основной группе — 77,8 %, в группе сравнения — 44,4 % ($p < 0,05$). Показатель конверсии мазка мокроты в основной группе — 78 %, в группе сравнения — 41,9 % ($p < 0,01$). Нарастание спектра лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) резервного ряда до развития широкой лекарственной устойчивости чаще встречалось среди случаев с приобретенной МЛУ — 21 (10,3 %) больных. Переносимость ПТП резервного ряда в основной группе лучше, чем в группе сравнения, 28 и 43,4 % соответственно ($p < 0,05$). Через 24 месяца лечения исход, расцененный как «излечение», зарегистрирован в группе больных с первичной МЛУ и составил 26 % против 10,8 % в группе сравнения ($p < 0,01$). «Безуспешное лечение» отмечено только в группе с вторичной МЛУ — 5 человек (2,5 %). Показатель прерванного лечения в группе сравнения — 28,1 %, в основной группе — 18 % больных. Летальный исход от прогрессирования туберкулеза зарегистрирован только в группе больных с приобретенной МЛУ — 21 случай (10,3 %). Повышение эффективности лечения туберкулеза с МЛУ возможно за счет использования ускоренных методов обнаружения лекарственной устойчивости МБТ. Проведенный анализ позволяет предполагать, что своевременное назначение адекватного режима терапии больным с МЛУ способствует достижению высокой эффективности лечения.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лечение, множественная лекарственная устойчивость

EFFECTIVE MANAGEMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH MYCOBACTERIAL DRUG RESISTANCE IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

S.V. Nikolayeva

Republican Clinical TB dispensary named after G.D. Dugarova, Ulan-Ude

We present the results of treatment of patients with primary multidrug resistant pulmonary tuberculosis (MDR PT) (main group) and with acquiring MDR PT (comparison group) in Republic of Buryatia. We used the indexes for estimation of the treatment results according to the international standard. Index of sputum clean negativations is higher in main group — 77,8 %, in comparison group — 44,4 %. The rate of negative sputum in main group was 78 %, in comparison group — 41,9 % ($p < 0,01$). Increasing of drug resistance to reserved medication up to MDR were often in the 2nd group (21/10,3 %). Tolerability to reserved medication in the 1st group was better than in the 2nd group (28 % and 43,4 % correspondingly, $p < 0,05$). In 24 months there were 26 % recovered patients in the 1st group and 10,8 % in the 2nd group ($p < 0,01$). Negative treatment result was observed only in the 1st group ($n = 5$, 2,5 %). Treatment was interrupted in 18 % of the 1st group of patients and in 28,1 % of the 2nd group of patients. There were 21 patients died in the 2nd group (10,3 %). We suppose that in the cases of tuberculosis the treatment results could be improved by the early diagnose of MDR and balanced anti-tuberculosis treatment.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, treatment, multidrug resistance

В последние годы в республике Бурятия отмечается тенденция к стабилизации основных показателей эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Показатель заболеваемости туберкулезом в 2011 г. достиг 126,7 на 100 тыс. населения, превысив в 1,6 раза среднероссийский показатель. Показатель смертности снизился до 16,4 на 100 тыс. населения, что ниже в 1,7 раза показателя СФО. Показатель распространенности составил 233,8, темп снижения — 8,8 %. Показатель распространенности туберкулеза превысил среднефедеративный уровень в 1,3 раза, но ниже в 1,2 раза показателя СФО. Заболеваемость детей и подростков туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим

общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Показатель заболеваемости детского населения в последние 3 года снизился с 55,9 в 2009 г. до 27,0 в 2011 г., темп снижения составил — 48,9 %.

Стандартная контролируемая химиотерапия туберкулеза высокоэффективна при лечении туберкулеза, вызываемого чувствительным возбудителем [1, 2]. Распространение туберкулеза, вызванного возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения [1, 6, 7]. МЛУ микобактерий (МБТ) является наиболее тяжелой формой бактериальной устойчивости [5]. Показатель распространенности МЛУ-ТБ по республике за 3 последних года увеличился с

38,0 в 2009 г. до 59,6 в 2011 г., темп роста составил — 36,2 %. Показатель превышает показатель СФО в 1,4 раза и среднероссийский показатель в 2,6 раза (РФ — 22,1).

Особую тревогу вызывает неуклонный рост числа больных с первичной МЛУ МБТ [1]. У пациентов с впервые выявленным и с рецидивами туберкулеза легких встречается высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП) [4]. Больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ, следующим этапом которого является формирование широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) — сочетанию лекарственной устойчивости к основным и резервным ПТП [4].

Лекарственная устойчивость МБТ имеет не только клинико-эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится дороже, чем больных с МБТ, чувствительными к основным ПТП. С внедрением в практику быстрых методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ появилась возможность своевременного назначения режима химиотерапии резервными ПТП больным с первичной МЛУ МБТ [2].

Разработка стандартов лечения лекарственно-резистентного туберкулеза является одним из приоритетных направлений современной фтизиатрии [2, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ в Республике Бурятия.

Материалы и методы исследования

Основную группу (1-я) составили 50 больных с впервые выявленной (первичной) МЛУ к МБТ. Среди больных основной группы мужчин — 29 (58 %), женщин — 21 (42 %). В эту группу вошли впервые выявленные ранее не леченные больные с туберкулезом легких, у которых была выявлена МЛУ.

Группу сравнения (2-я) составили 203 больных с приобретенной (вторичной) МЛУ к МБТ. В группе сравнения мужчин — 160 (78,8 %), женщин — 43 (21,2 %). Во всех случаях исходом предыдущего курса лечения явилась неудача в связи с выявлением МЛУ МБТ.

Исследование лекарственной устойчивости МБТ проводилось дважды: с помощью автоматизированной системы на анализаторе ВАСТЕС MGIT 960, повторно методом абсолютных концентраций на плотных средах на ПТП 1 и 2 ряда у больных туберкулезом легких с бактериовыделением по результатам посева мокроты.

Мониторинг лечения включал: ежемесячное двукратное микробиологическое исследование мокроты (мазок и посев), ежемесячное биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки каждые 3 месяца, ежемесячное определение массы тела больного, контроль побочных эффектов лечения и их купирование, ау-

диометрия, исследование функции печени и почек в зависимости от исходного состояния пациента.

Химиотерапию назначали по 4-й категории согласно приказу № 109 от 21.03.2003 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации, которая состояла из интенсивной и поддерживающей фазы лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных был диагностирован распространенный деструктивный процесс в легких. В основной группе больных инфильтративная форма заболевания отмечена у 41 (82 %), диссеминированный туберкулез легких — у 5 (10 %), впервые выявленный фиброзно-кавернозный туберкулез — у 2 (4 %), казеозная пневмония — у 2 (4 %) человек. Группа пациентов с вторичной МЛУ представлена нозологическими формами: инфильтративный — 99 (48,8 %), фиброзно-кавернозный — 77 (37,9 %), диссеминированный — 22 (10,8 %), казеозная пневмония — 5 (2,5 %). Изучение клинической структуры туберкулеза установило, что у больных с первичной МЛУ встречались преимущественно благоприятные инфильтративные формы (82 %), при вторичной МЛУ — хроническая фиброзно-кавернозная форма (37,9 %).

Выявлены различия в спектре МЛУ между анализируемыми группами. В основной группе отмечена лекарственная устойчивость изониазиду (H) и рифампицину (R) у 6 (12 %), H, R и стрептомицину (S) у 36 (72 %), к H,R,S и этамбутолу (E) у 6 (12 %), к H,R,S и канамицину (K) у 2 (4 %) больных. В группе сравнения отмечена 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 лекарственной устойчивости шире: вдвое чаще встречается устойчивость к этамбутолу (25,1 %) и канамицину (13,8 %).

Для оценки результатов лечения больных туберкулезом легких с МЛУ использованы несколько показателей в соответствии со стандартными международными определениями случаев.

Показатель негативации мазка мокроты — число больных с положительным мазком, у которых к концу начальной фазы лечения был отрицательный мазок, от общего числа всех случаев с положительным мазком. В основной группе показатель негативации мазка мокроты достоверно выше и составил 77,8 %, в группе сравнения практически вдвое ниже — 44,4 % ($p < 0,05$).

Показатель конверсии мокроты — число больных с положительной культурой, у которых к концу начальной фазы лечения был отрицательный посев, от общего числа всех случаев с положительным посевом. В основной группе показатель конверсии мазка мокроты достоверно выше и составил 78 %, в группе сравнения — 41,9 % ($p < 0,01$).

Амплификация МБТ к ПТП резервного ряда среди случаев с первичной МЛУ встречалась у 2 (4 %) больных. В среднем через 13,5 месяцев лечения у 2 больных сформировалась ШЛУ.

Амплификация к ПТП резервного ряда среди случаев с приобретенной МЛУ встречалась чаще — у 21 (10,3 %) больных. В среднем расширение спектра устойчивости МБТ отмечено через $11 \pm 4,95$ месяца лечения. Чаще всего развилась лекарственная устойчивость к протионамиду — 14 больных (6,9 %), к офлоксацину — 13 (6,4 %), канамицину — 11 (5,4 %). Реже отмечена устойчивость к капастану — 7 (3,4 %), ПАСК — 6 (3 %), циклосерину — 4 (2 %) больных. В совокупности развилась ШЛУ у 9 (4,5 %) больных.

Переносимость ПТП резервного ряда в основной группе была лучше, чем в группе сравнения, и составила 28 и 43,4 % соответственно ($p < 0,05$).

Побочные неустраняемые реакции токсического типа отмечены у 14 больных (28 %). Непереносимость инъекционных ПТП в виде значительного снижения слуха, подтвержденного аудиограммой в динамике, развилась у 5 больных в среднем через 4,2 месяца лечения. На прием коксерина у 3 больных в среднем на 6-м месяце развился судорожный синдром, на прием офлоксацина у 4 больных в среднем на 4-м месяце — нарушение ритма сердца, агранулоцитоз, артралгии, мигренеподобные боли. На прием протионамида у 2 больных на 3-м месяце лечения возникли явления со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в желудке. Побочных реакций аллергического и токсико-аллергического типа в основной группе больных не встречалось.

В группе сравнения побочные неустраняемые реакции зарегистрированы чаще в 1,5 раза — у 88 (43,4 %) больных. Побочные реакции аллергического типа в виде дерматита встречались у 4 (2 %) больных на прием офломака и пазера. Токсико-аллергические реакции развились у 2 (1 %) больных на прием селемицина и капастаната в виде покраснения кожи лица, головокружения, гипотонии, потери сознания. Токсические реакции умеренной и выраженной интенсивности, потребовавшие постоянной отмены ПТП-виновника, развились у 82 (40,4 %) больных.

Чаще всего встречались токсические реакции на селемицин — у 28 (34,1 %) пациентов в виде снижения слуха, шума в ушах в среднем через 4,9 месяца от начала лечения. Вторым по непереносимости из препаратов резервного ряда был протионамид. После приема протионамида у 13 (15,8 %) больных развилось токсическое действие ПТП в среднем через 4 месяца, из них у 9 отмечались желудочно-кишечные расстройства, у 2 пациентов комбинация протионамида и пазера вызвала лекарственный гепатит, у двух — гипотиреоз.

Следующим по непереносимости был пазер — на него развились в среднем через 5 месяцев побочные реакции у 10 (12,2 %) больных. У большинства больных (8) были предъявлены жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде снижения или отсутствия аппетита, тошноты, рвоты и поноса, обострения язвенной болезни желудка. Реже развивались артралгии (1 больной), гипотиреоз (1 больной).

После приема коксерина у 9 (11 %) больных в среднем через 5,3 месяца развились тяжелые побочные реакции со стороны центральной нервной системы в виде развития острого психоза у двух больных, попытки суицида у одного больного, судорожного синдрома у троих, интенсивных головных болей и головокружения у троих больных.

После инъекций капастаната у 8 (9,8 %) больных в среднем после 3,4 месяца развилось стойкое снижение слуха, в 1 (1,2 %) случае — острая почечная недостаточность.

Прием офломака способствовал возникновению нарушения сердечного ритма у двоих, артралгии у 5, острой почечной недостаточности у одного, в целом побочные реакции появились у 8 (9,8 %) больных.

Через 24 месяца лечения по 4 категории благоприятный исход, расцененный как «излечение», зарегистрирован в группе больных с первичной МЛУ и составил 26 % (13 из 50), это значительно выше чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Во 2-й группе излечено всего 21 больной и один завершил курс лечения, что в общей совокупности в 2,4 раза ниже и составило 10,8 %.

Исход лечения, который зарегистрирован как «безуспешное лечение», отмечен только в группе с вторичной МЛУ — 5 человек из 203 (2,5 %). Среди больных с первичной МЛУ неудачи лечения не наблюдали.

Показатель прерванного лечения высокий в группе сравнения 57 из 203 (28,1 %), тогда как в основной группе прервали лечение 9 больных из 50, что составило 18 %.

Летальный исход от прогрессирования туберкулезного процесса зарегистрирован в группе больных с приобретенной МЛУ — 21 больной (10,3 %), летальный исход от других причин — 3 больных (1,5 %). В группе больных с первичной МЛУ зарегистрирован один случай летального исхода не от туберкулеза (2 %).

Поскольку набор больных в когорту завершился в конце мая 2010 года, часть пациентов продолжают курс лечения: в основной группе 27 (54 %), в группе сравнения — 95 человек (46,8 %), исход лечения которых в настоящее время не определен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза возможно за счет использования ускоренных методов обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволяет своевременно изменять режим химиотерапии. Возможность эффективного лечения туберкулеза с МЛУ до 70 % подтверждается опубликованными исследованиями в других регионах [1]. Проведенный анализ предполагает, что своевременное назначение адекватного режима химиотерапии больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ способствует достижению эффективности лечения в более короткие сроки по показателю негативации мазка мокроты и конверсии мазка мокроты в 77,8 % и 78 % соответственно, а также по исходу курса лечения — «излечение» в 26 %.

Немаловажен факт хорошей переносимости ПТП резервного ряда при первичной МЛУ, который не будет негативно отражаться на эффективности лечения.

Амплификация спектра устойчивости МБТ при несвоевременном выявлении МЛУ и нестандартизированном подходе к его лечению способствует развитию ШЛУ, что в прогностическом плане является неблагоприятным фактором ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова Н.А., Никишова Е.И., Миронюк О.М., Марьяндышев А.О. 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. 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. // Пробл. туб. — 2000. — № 5. — С. 19 — 22.
4. Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В., Хорошилова Н.Е. 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. — ВОЗ. — Женева, 1998. — Пер. с англ. — 47 с.
6. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии // Пробл. туб. — 2005. — № 7. — С. 3 — 9.

Сведения об авторах

Николаева Сайжина Васильевна — канд-идат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ РКПТД им. Г.Д. Дугаровой (670045, г. Улан-Удэ, ул. Кленовая, 146; сот. тел.: 89085939656; e-mail: nachmed_rptd@mail.ru)