

С.В. Николаева

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ С 2008 ПО 2011 ГОД В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

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

Представлены результаты лечения 253 больных туберкулезом легких с первичной МЛУ (основная группа) и с приобретенной (группа сравнения) МЛУ к МБТ в Республике Бурятия. Для оценки результатов лечения больных использованы показатели в соответствии со стандартными международными определениями случаев. Показатель негативации 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 ПТП резервного ряда до ШЛУ чаще встречалось среди случаев с приобретенной МЛУ — 21 больной (10,3 %). Переносимость ПТП резервного ряда в основной группе лучше, нежели 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 ($p < 0,01$). Исход лечения — «безуспешное лечение» отмечен 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 к МБТ, 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: туберкулез, лечение, микобактерии туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость

PRELIMINARY RESULTS OF TREATMENT OF TB PATIENTS WITH MULTI-DRUG RESISTANCE FROM 2008 TO 2011 IN REPUBLIC OF BURYATIA

S.V. Nikolayeva

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

There are represented results of 253 patients with pulmonary tuberculosis with primary multi-drug resistance (main group) and with acquired (comparison group) multi-drug resistance to TB mycobacteria in Republic of Buryatia. To estimate treatment of patients according to standard international definitions of desires several indexes were used. Index of sputum clean negativation is higher in main group — 77,8 %, in comparison group — 44,4 %. Index of conversion sputum clean in main group — 78 %, in comparison group — 41,9 % ($p < 0,01$). Growing of medicine stability spectrum of MBT to medicines of reserve row till Wide Medicine Stability more often is being among acquired MDR — 21 patients (10,3 %). Enduring of reserve row medicine in main group is better (28 %) than in comparison group (43,4 %) ($p < 0,05$). 24 months later initial treatment, estimated as «curing», is registered in primary MDR patients group and composes 26 % against 10,8 % in comparison group ($p < 0,01$). Initial healing — «unsuccessful treatment» is noted only in group with secondary MDR — 5 patients (2,5 %). Index of breaking off treatment in comparison group — 28,1 %, in main group — 18 % patients. Lethal outcome from progressing tuberculosis is registered only in acquired MDR patients group — 21 cases (10,3 %). Increasing of treatment tuberculosis efficacy with MDR to MBT, is possible for using speed methods of appearing medicine stability MBT. Conducting analysis allows to suppose that modern appointment of correct therapy regime for MDR patients furthers to high treatment efficacy achievement.

Key words: tuberculosis, treatment, Mycobacterium tuberculosis, multi-drug resistance

Распространение туберкулеза, вызванного возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью (далее МЛУ), в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения в глобальном масштабе [1, 6, 7]. Стандартная контролируемая химиотерапия туберкулеза является высокоэффективной при лечении туберкулеза, вызываемого чувствительным возбудителем. В противоположность этому заражение человека микобактериями туберкулеза (далее МБТ) с МЛУ приводит к быстрому прогрессированию специфического процесса и нередко — к летальному исходу, что чаще всего связано с поздним выявлением лекарственной устойчивости МБТ и соответственно поздним назначением адекватного режима химиотерапии [1, 2].

МЛУ МБТ является на сегодня наиболее тяжелой формой бактериальной устойчивости, а специфические поражения легких, вызванные такими микобактериями, называются мультирезистентным туберкулезом легких [5].

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 и у больных с рецидивами туберкулеза легких отмечается высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ

не только к основным, но и резервным ПТП: выявлялись штаммы МБТ, устойчивые к циклосерину и к фторхинолонам, хотя больные ранее не получали эти препараты. В таких случаях использование I и IIa режима химиотерапии ведет к расширению спектра лекарственной устойчивости к основным и резервным ПТП [4]. Больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ, сочетанию лекарственной устойчивости к основным и резервным ПТП, следующим этапом которого является формирование широкой лекарственной устойчивости (далее ШЛУ). Для таких больных с МЛУ МБТ и сочетанием основных и резервных ПТП характерно хроническое течение заболевания с более тяжелой клинической картиной, большей распространенностью специфических изменений в легких [4].

До настоящего времени факторы и причины, способствующие увеличению лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, особенности клинко-рентгенологической и микробиологической характеристики больных МЛУ туберкулезом легких остаются малоизученными.

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

С внедрением в практику быстрых методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (далее ПТП) появилась возможность своевременного назначения режима химиотерапии резервными ПТП впервые выявленным больным с первичной МЛУ МБТ [2].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилась когорта из 253 больных туберкулезом легких, не получавших ранее противотуберкулезную терапию по IV категории. Набор больных в когорту проводился с 1 декабря 2008 г. по 31 мая 2010 г.

По результатам диагностики МЛУ больных распределили на 2 группы: основная группа (1-я) — больные с первичной МЛУ к МБТ, группа сравнения (2-я) — больные с приобретенной (вторичной) МЛУ к МБТ.

Во всех случаях до начала химиотерапии по IV категории была выделена культура МБТ с МЛУ с помощью автоматизированной системы для детекции микобактерий и определения лекарственной устойчивости на анализаторе ВАСТЕС MGIT 960.

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-го и 2-го ряда у боль-

ных 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 за развитием побочных эффектов лечения, их купирование, аудиометрия, исследование функции печени и почек в зависимости от исходного состояния пациента.

Проводимую химиотерапию назначали по IV категории согласно приказу № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации, которая состояла из интенсивной и поддерживающей фазы лечения. Интенсивная фаза проводилась по схеме: инъекционный препарат (капастат или селемицин), 3 — 4 ПТП резервного ряда (офломак, пазер, коксерин, петеха) и 1 — 2 ПТП 1-го ряда (пиразинамид, этамбутол) с учетом лекарственной устойчивости. Поддерживающая фаза лечения отличалась только отменой инъекционного препарата.

Химиотерапия по IV категории проводилась с использованием лекарственных препаратов, поступивших по одобрению Комитета Зеленого Света Всемирной организации здравоохранения в республику Бурятия в ноябре 2008 г.

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

Группу сравнения (2-ю) составили 203 больных с приобретенной (вторичной) МЛУ к МБТ. Распределение группы по категории регистрации больного выявило следующее: ранее леченных случаев препаратами 1-го ряда по 1-му режиму — 49, ранее леченных случаев препаратами 1-го ряда по 2А режиму — 44, рецидивов (2а режим) — 31, прочих (ранее леченных с неясным результатом) — 79. Во всех случаях исходом предыдущего курса лечения установлена неудача в связи с выявленной МЛУ. Из анамнеза и опроса больных установлено, что среди ранее леченных с неясным результатом до начала лечения по IV категории встречалось применение препаратов резервного ряда в предыдущих курсах лечения у 28 (13,8 %) больных. Чаще всего это были фторхинолоны и протионамид. В группе сравнения мужчин — 160 (78,8 %), женщин — 43 (21,2 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех обследованных лиц был диагностирован распространенный деструктивный процесс в легких. В основной группе больных превалировала инфильтративная форма заболевания в фазе распада одной или нескольких долей легкого у 41 человека (82 %), диссеминированный туберкулез легких в фазе распада — у 5 (10 %), выявленный фиброзно-кавернозный туберкулез — у 2 (4 %), казеозная пнев-

мония — у 2 (4 %). Группа пациентов с вторичной МЛУ включала следующие нозологические формы: инфильтративный — 99 (48,8 %), фиброзно-кавернозный — 77 (37,9 %), диссеминированный — 22 (10,8 %), казеозная пневмония — 5 (2,5 %).

Выявлены различия в спектре МЛУ между анализируемыми группами. В основной группе отмечена лекарственная устойчивость HR — у 6 пациентов (12 %), HRS — у 36 (72 %), HRSE — у 6 (12 %), HRSK — у 2 (4 %) больных. В группе сравнения отмечена HR — у 10 человек (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 достоверно шире ($p < 0,05$): вдвое чаще встречается лекарственная устойчивость к этамбутолу (25,1 %) и канамицину (13,8 %).

При изучении клинической картины туберкулеза было установлено, что у больных с первичной МЛУ преимущественно встречались инфильтративные формы туберкулеза, в то время как у большинства пациентов с вторичной МЛУ достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечалась фиброзно-кавернозная форма (37,9 %).

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

Определен 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 % ($p < 0,05$).

Определен 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 % ($p < 0,01$).

Развитие дополнительной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП 1-го ряда отмечено у одного больного основной группы (выявлена через 6 месяцев лечения устойчивость МБТ к этамбутолу), у 4 больных группы сравнения (в среднем через $8 \pm 0,25$ месяца развилась лекарственная устойчивость к этамбутолу).

Наращение спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП резервного ряда среди случаев с первичной МЛУ встречалось у 2 больных (4 %). В среднем через 13,5 месяца лечения у одного больного сформировалась устойчивость МБТ к канамицину, капреомицину, офлоксацину, протионамиду, циклосерину, ПАСК, т.е. ШЛУ, у второго больного — к канамицину, офлоксацину, протионамиду (формируется ШЛУ).

Наращение спектра лекарственной устойчивости к ПТП резервного ряда среди случаев с приобретенной МЛУ встречалось чаще — у 21 больного

(10,3 %). В среднем сформировалась устойчивость МБТ через $11 \pm 4,95$ месяца лечения. Чаще всего отмечено развитие лекарственной устойчивости к протионамиду — 14 больных (6,9 %), к офлоксацину — 13 (6,4 %), канамицину — 11 (5,4 %). Реже отмечено развитие устойчивости к капастату — 7 (3,4 %), ПАСК — 6 (3 %), циклосерину — 4 (2 %) больных. В совокупности развитие ШЛУ зарегистрировано у 4 больных (2 %), практически сформировалась ШЛУ у 5 (2,5 %) при сохранении чувствительности у 4 пациентов к капастату, у 1 — к офлоксацину.

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

Побочные реакции токсического типа отмечены у 14 больных (28 %). Непереносимость инъекционных ПТП (селемидина — у 3 и капастата — у 2 больных) в виде значительного снижения слуха, подтвержденного аудиограммой в динамике, развилась в среднем через 4,2 месяца лечения. Реакции были неустраняемыми, несмотря на коррекцию побочного действия препаратов. Побочные реакции устранимые были зарегистрированы на прием коксерина у 3 больных в среднем на 6-м месяце в виде развития судорожного синдрома, на прием офлоксацина — у 3 больных в среднем на 4-м месяце в виде нарушения ритма сердца, агранулоцитоза, артралгии. Единичные побочные реакции встречались на прием протионамида у одного больного на 3-м месяце лечения в виде тошноты и рвоты, на комбинацию офлоксацина и протионамида у другого больного развились мигренеподобные интенсивные головные боли, у третьего больного — боли в желудке.

Побочных реакций аллергического и токсико-аллергического типа в основной группе больных не встречалось.

В группе сравнения побочные реакции всех типов зарегистрированы чаще в 1,5 раза — у 88 больных (43,4 %).

Побочные неустраняемые реакции аллергического типа в виде дерматита встречались у 4 больных (2 %). Препаратом-виновником у 3 больных был офломак. У одного больного на первом месяце лечения прием пазера вызвал отек Квинке, позже после курса десенсибилизирующей терапии пазер был заменен на ПАСК.

Токсико-аллергические неустраняемые реакции развились у 2 больных (1 %). У одного больного на втором месяце лечения на прием селемидина появилось покраснение кожи лица, головокружение. У второго больного на инъекцию капастата развилась неустраняемая реакция в виде гипотонии, потери сознания, покраснения лица.

Токсические побочные реакции умеренной и выраженной интенсивности, потребовавшие временной или постоянной отмены ПТП-виновника, развились у 82 больных (40,4 %).

Чаще всего встречались токсические реакции на селемидин — у 28 пациентов (34,1 %) в виде снижения слуха, шума в ушах в среднем через 4,9 месяца от начала лечения, из них 18 были не-

устраняемыми и потребовали отмены препарата, в половине оставшихся случаев селемицин был заменен на капастан.

Вторым по непереносимости из препаратов резервного ряда был протионамид. После приема протионамида у 13 больных (15,8 %) развилось токсическое действие ПТП в среднем через 4 месяца, из них у 9 отмечались желудочно-кишечные расстройства, у двоих пациентов комбинация протионамида и пазера вызвала токсический лекарственный гепатит, у двух — гипотиреоз.

Следующим по непереносимости был пазер — на него развились в среднем через 5 месяцев токсические побочные реакции у 10 больных (12,2 %). У большинства больных (8 чел.) 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 больных (11 %) в среднем через 5,3 месяца развились тяжелые побочные реакции токсического типа, из которых 4 были неустраняемыми. Отмечены реакции со стороны центральной нервной системы в виде развития острого психоза у двух больных, попытки суицида у одного больного, судорожного синдрома у троих, развития интенсивных головных болей и головокружения у троих больных.

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

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

Из препаратов 1-го ряда пиразинамид вызывал развитие болей в суставах у 5 больных (6,1 %), лечение суставного синдрома и временная отмена пиразинамида позволили далее продолжить лечение без изменения схемы IV категории.

Через 24 месяца лечения по IV 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 излечен 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 г., 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 туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми МБТ, возможно за счет использования ускоренных методов обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволяет своевременно изменять режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена устойчивость МБТ, и назначить противотуберкулезные средства, к которым чувствительность сохранена.

К сожалению, исследование лекарственной устойчивости МБТ непрямым методом проводится после получения культуры МБТ, выделенных от больного, что требует от 30 до 45 дней. Коррекция химиотерапии в таком случае носит отсроченный характер и проводится, как правило, уже на конечном этапе интенсивной фазы химиотерапии.

Возможности высокоэффективного лечения туберкулеза при развитии МЛУ, когда процент излеченных больных достигает 70 %, подтверждается опубликованными исследованиями в других регионах [1].

Проведенный анализ позволяет предполагать, что своевременное назначение адекватного режима химиотерапии больным туберкулезом легких с МЛУ МБТ способствует достижению высокой 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 %, что пока не является конечным результатом наблюдения когорты.

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

Высокая вероятность амплификации лекарственной устойчивости МБТ при несвоевременном выявлении МЛУ и нестандартизированном подходе к его лечению может способствовать развитию ШЛУ, что в прогностическом плане является неблагоприятным фактором для 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. 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. — ВОЗ. — Женева, 1998. — Пер. с англ. — 47 с.

6. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 7. — С. 3–9.

Сведения об авторах

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