

УДК 616.24-0025

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Л.Н. Савоненкова¹, В.А. Дубровина²

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,
²Ульяновский областной противотуберкулезный диспансер

Проанализированы клиническое течение и эффективность лечения 458 госпитальных больных туберкулезом с выделением возбудителя заболевания, в т.ч. 125 больных с лекарственной резистентностью. Выявлены особенности клинического течения туберкулеза с лекарственной устойчивостью: распространенность и хронизация, наличие осложнений (40 % случаев) и сопутствующих заболеваний (68 %): хронического вирусного гепатита, алкоголизма, ВИЧ-инфекции и наркомании. Показано, что низкая эффективность лечения: закрытие полостей распада и абациллирование лишь у 1/4 и 1/3 больных соответственно – обусловлены не только отсутствием чувствительности возбудителя заболевания к противотуберкулезным препаратам, но и низкой приверженностью к лечению.

Ключевые слова: туберкулез, клиника, лекарственная резистентность, эффективность лечения.

Введение. Туберкулез является одним из тяжелых и наиболее частых инфекционных заболеваний, характеризующихся высокой летальностью. С конца 80-х – начала 90-х гг. прошлого столетия в России заболеваемость туберкулезом возросла в 2,0–2,5 раза. Ее рост, обусловленный неблагоприятными социально-экономическими процессами, происходящими на территории бывшего СССР, приблизил страну «к границе эпидемиологической опасности» [1, 4, 6, 7, 10, 11].

Неблагоприятное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу оказывает устойчивость возбудителя заболевания к противотуберкулезным препаратам. Лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза достигает в ряде регионов 30–40 %, а в очагах туберкулезной инфекции – 63,9 %, причем первичная (до начала лечения) лишь незначительно уступает вторичной (развившейся в процессе лечения) – в 48 и 60 % случаев соответственно [5, 8, 9, 13, 14].

По мнению ряда авторов, именно лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза принадлежит ведущая роль в росте рецидивов и генерализованных форм заболевания с «остропрогрессирующим» течением [2, 3].

Цель исследования. Изучение клинического течения и эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания у госпитальных больных.

Материалы и методы. Проанализированы медицинские карты всех 458 больных туберкулезом, выписанных из 3-го отделения Ульяновского областного противотуберкулезного диспансера в 2009–2011 гг., с подтвержденным культуральным методом бактериовыделением и с последующим определением лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Соотношение мужчин и женщин составило 4,2:1,0. Возраст больных варьировал от 18 до 67 лет и составил в среднем $41,80 \pm 0,89$ (95 % ДИ (40,5; 44,1)) года. Больные разделены на 2 группы. Первую группу составили 125 чел., выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза, вторую – 333 чел. с сохраненной чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Обследование больных и оценка результатов их лечения проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003. Обработка и анализ данных выполнялись с использованием статистических программных пакетов

Statistica 6.8 for Windows (StatSoft® Inc., США), SPSS 13.0 for Windows. Вычислялись значения средней арифметической (M), стандартной ошибки (m), среднеквадратического отклонения (σ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Фишера–Стьюдента и методом χ^2 .

Результаты и обсуждение. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза выявлена у 27,3 % (125 из 458 чел.) госпитальных больных, являющихся бактериовыделителями, с преобладанием вторичного (92 чел., или 73,6 %) ее генеза. В большинстве случаев имела место резистентность к нескольким противотуберкулезным препаратам.

Возраст больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких составил $42,2 \pm 1,1$ (95 % ДИ (40,1; 44,3)) года ($\sigma=12,1$), соотношение мужчин и женщин – 5,6:1,0. Возраст больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания был таким же – $41,5 \pm 1,6$ (95 % ДИ (39,7; 45,7)) года ($\sigma=10,9$), а соотношение мужчин и женщин – 3,8:1,0. Таким образом, среди госпитальных больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя преобладание мужчин более существенно.

Клиническая структура и распространенность процесса у больных сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая структура и распространенность процесса по рентгенологической картине у больных сравниваемых групп

Клиническая форма, распространенность	I группа (n=125)							II группа (n=333)		p
	ПЛУ (n=33)		ВЛУ (n=92)		P	Всего		случаев	%	
	случаев	%	случаев	%		случаев	%			
Клиническая форма										
Инфильтративная	22	66,6	37	40,2	0,13	59	47,2	184	55,3	0,38
Диссеминированная	4	12,1	11	2,0	0,98	15	12,0	50	14,9	0,47
Очаговая	2	6,1	-	-	0,02	2	1,6	14	4,3	0,18
Фиброзно-кавернозная	5	15,2	44	47,8	0,02	49	39,2	71	21,2	0,01
Другие	-	-	-	-	-	-	-	14	4,3	0,02
Распространенность процесса по рентгенологической картине										
Ограниченные	22	66,7	23	25,0	0,01	44	35,2	185	55,6	00,02
Распространенные	11	33,3	69	75,0	0,03	81	64,8	148	44,4	00,03
Полости распада	27	81,8	88	95,7	0,60	115	92,0	308	92,5	0,97

Как следует из табл. 1, различий в частоте инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких у больных сравниваемых групп не выявлено.

Однако фиброзно-кавернозный туберкулез легких у больных I группы встречался почти вдвое (в 1,8 раза) чаще, а очаговый – почти втрое (в 2,7 раза) реже, чем у пациентов II группы. При этом среди больных с вто-

ричной лекарственной устойчивостью (ВЛУ) фиброзно-кавернозный туберкулез регистрировался втрое чаще, чем с первичной (ПЛУ) – в 47,8 % случаев против 15,2 % ($p=0,02$). Очаговый туберкулез у больных с вторичной устойчивостью возбудителя не встретился вовсе.

У 4,3 % пациентов с сохраненной чувствительностью имели место другие формы ту-

беркулеза легких: кавернозный, туберкулема, плеврит. Сравнительный анализ рентгенологической картины легких (табл. 1) позволил установить, что у 81 (64,8 %) больного I группы туберкулезный процесс был распространенным, т.е. выходил за пределы доли, или тотальным. Это в 1,5 раза чаще ($p=0,02$), чем во II группе, где аналогичный процесс регистрировался в 44,4 % случаев. При этом у пациентов с вторичной лекарственной устойчивостью возбудителя, в сравнении с первичной, распространенные процессы встретились в 2,3 раза чаще – в 75 % наблюдений ($p=0,03$). В то же время ограниченные процессы, т.е. распространенные в пределах одного-двух сегментов, в I группе (35,2 %) отмечены в 1,6 раза реже, чем во II (55,6 %) ($p=0,02$).

Таким образом, у больных с лекарственной устойчивостью, особенно вторичной, туберкулезный процесс был более распространенным, нежели у пациентов с сохраненной чувствительностью.

Полости распада обнаружены в целом у 423 (92,4 %) госпитальных больных туберкулезом, выделяющих возбудитель заболевания. Полости распада определялись с одинаковой частотой у лиц с устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам ($n=115$), в т.ч. первичного (27 из 33) и вторичного (88 из 92) генеза, а также с сохраненной чувствительностью возбудителя ($n=308$).

Установлено, что стаж заболевания у больных с лекарственной устойчивостью ($4,0\pm 0,3$ года, $\sigma=3,44$) преобладал над таковым у лиц с сохраненной ($3,2\pm 0,3$ года, $\sigma=3,9$) чувствительностью ($p=0,02$), что обусловлено не только большей частотой встречаемости фибринозно-кавернозной формы, как известно, всегда протекающей хронически, а также тем, что инфильтраты у бактериовыделителей с лекарственной устойчивостью протекали преимущественно в виде рецидивов.

У 124 (27,1 %) госпитальных больных, являющихся выделителями микобактерий, наблюдались осложнения туберкулеза (табл. 2), в т.ч. у 50 чел. I группы и 74 чел. II группы. Осложнения у больных с утраченной чувствительностью микобактерий туберкулеза ре-

гистрировались в 1,8 раза чаще, чем у лиц с чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (соответственно у 50 (40,0 %) и 74 (22,2 %) чел.; $p=0,01$). Частота тех или иных осложнений у больных сравниваемых групп была неравнозначной (табл. 2).

Как следует из табл. 2, такие осложнения, как легочное кровотечение (кровохарканье) и спонтанный пневмоторакс, отмечались в I и II группах с одинаковой частотой. Хроническое легочное сердце (37 (29,6 %) случаев в I группе против 60 (18 %) во II) и туберкулез бронхов (6 (4,8 %) и 5 (1,5 %) случаев) соответственно в 1,6 и 3,2 раза чаще наблюдались у госпитальных больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя ($p=0,04$), что коррелирует с большей распространенностью специфического процесса и большей продолжительностью заболевания у этих больных.

Сопутствующие заболевания имели место в целом у 297 (64,8 %) госпитальных больных туберкулезом легких с бактериовыделением. Число больных с сопутствующей патологией было одинаковым в группах с утраченной (85 (68 %) случаев, в т.ч. у 26 чел. – два одновременно) и с сохраненной (212 (63,7 %) случаев, в т.ч. у 104 пациентов – два одновременно) чувствительностью возбудителя. Однако в структуре сопутствующей патологии у пациентов исследуемых групп выявлены различия.

Так, у госпитальных больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, вопреки ожиданию и несмотря на большую продолжительность болезни, хронический бронхит наблюдался в 4,3 раза реже (8 (6,4 %) чел.), чем у пациентов, выделяющих лекарственно-чувствительные микобактерии (92 (27,6 %) чел.) ($p=0,01$). Это позволяет заключить, что хроническое легочное сердце у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом формируется преимущественно за счет специфического (туберкулезного) процесса, а не в связи с сопутствующей неспецифической патологией легких.

В то же время сердечно-сосудистые заболевания среди больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких диагностировались у 10 (8 %) чел., т.е. почти вчетверо

(3,8 раза) чаще, чем у пациентов с сохраненной чувствительностью (7 (2,1 %) чел.) ($p=0,01$), что требует изучения.

Такие наиболее частые сопутствующие туберкулезу заболевания, как хронический

вирусный гепатит и алкоголизм, регистрировались одинаково часто: у больных I группы – в 26,4 и 27,2 % случаев, у больных II группы – в 19,2 и 31,8 % случаев соответственно.

Таблица 2

Частота различных осложнений туберкулеза, сопутствующих заболеваний и причины выписки из стационара больных сравниваемых групп

Осложнения, сопутствующие заболевания, причины выписки из стационара	I группа (n=125)		II группа (n=333)		P
	случаев	%	случаев	%	
Осложнения					
Хроническое легочное сердце	37	29,6	60	18,0	0,03
Кровохарканье, легочное кровотечение	5	4,0	5	1,5	0,11
Спонтанный пневмоторакс	2	1,6	4	12,1	0,74
Туберкулез бронхов и гортани	6	4,8	5	1,5	0,04
Всего	50	40	74	22,2	0,01
Сопутствующие заболевания					
Хронический вирусный гепатит	33	26,4	64	19,2	0,18
Алкоголизм	34	27,2	106	31,8	0,48
Хронический бронхит	8	6,4	92	27,6	0,01
Сердечно-сосудистые заболевания	10	8,0	7	2,1	0,01
Болезни желудочно-кишечного тракта	5	4,0	14	4,2	0,93
ВИЧ/СПИД и наркомания	18	14,4	19	5,7	0,01
Другая патология	3	2,4	14	4,2	0,38
Причины выписки из стационара					
По окончании срока лечения	40	32,0	174	52,3	0,02
Нарушение режима	85	68,0	159	47,7	0,03

Вместе с тем ВИЧ-инфекция на стадии развернутых клинических проявлений (СПИД IVB и IVB стадий) в 2,5 раза чаще встречалась у больных с лекарственной устойчивостью (18 (14,4 %) против 19 (5,7 %) чел.) и во всех случаях была ассоциирована с внутривенным употреблением наркотиков ($p=0,01$).

Заболевания желудочно-кишечного тракта и другая патология наблюдались с одинаковой частотой: в 4,2 и 2,4 % случаев.

Анализ причин выписки из стационара (табл. 2) показал, что половина пациентов

(244 (53,3 %) чел.) была выписана преждевременно из-за нарушения режима: употребление наркотиков и алкоголя, самовольный уход. При этом больные I группы выдерживали срок стационарного лечения в 1,5 раза реже, чем пациенты II группы (32 против 52,3 %; $p=0,02$). Таким образом, две трети (68 %) больных с лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания прекращали лечение досрочно, что в 1,4 раза чаще, чем без нее. Преждевременное прекращение лечения и пропуски приема препаратов во вре-

мя пребывания в стационаре, как известно, являются основными причинами формирования вторичной лекарственной устойчивости.

Низкая приверженность к лечению больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом

коррелирует с наличием таких сопутствующих заболеваний, как ВИЧ-инфекция, наркомания и алкоголизм, которые приводят к глубоким нарушениям личности и во многом определяют социальный статус больных (табл. 3).

Таблица 3

Социальный состав больных сравниваемых групп

Социальный статус	I группа (n=125)		II группа (n=333)		p
	чел.	%	чел.	%	
Рабочие	10	8,0	60	18,0	0,02
Служащие	3	2,4	28	8,4	0,03
Неработающие	38	30,4	127	38,1	0,28
Инвалиды	62	49,6	92	27,6	0,01
Пенсионеры	2	1,6	15	4,6	0,15
БОМЖ	10	8,0	11	3,3	0,04

Как следует из табл. 3, среди больных I группы половину (49,6 %) составили инвалиды, что в 1,8 раза чаще в сравнении со II группой ($p=0,01$), и это обстоятельство подтверждает более тяжелое течение заболевания при наличии устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Число работающих – рабочих (8,0 %) и служащих (2,4 %) – среди больных с лекарственной устойчивостью было в 2,3 и 3,5 раза меньше, чем среди лиц с сохраненной чувствительностью возбудителя. В 8,0 % наблюдений больные I группы имели статус БОМЖ (без определенного места жительства), что в 2,4 раза чаще в сравнении с пациентами с сохраненной чувствительностью возбудителя ($p=0,04$). Это свидетельствует о социальной дезадаптации каждого 12–13-го больного с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Как и следовало ожидать, эффективность лечения у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя оказалась низкой. Так, закрытие полостей распада у них наблюдалось лишь в четверти случаев (30 (26,1 %) из 115 случаев), т.е. вдвое реже, чем у пациентов с сохраненной чувствительностью (172 (55,8 %) из 308 случаев) ($p=0,01$). Различий в частоте закрытия полостей распада у лиц с первичной (11 из 27) и вторичной

(19 из 88) лекарственной резистентностью не выявлено ($p=0,14$).

При сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя заболевания прекращение бактериовыделения наступило у 227 из 333 (68,2 %) пациентов. Абациллирование у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя достигнуто лишь 38,4 % случаев (48 из 125), т.е. почти вдвое реже ($p=0,04$), независимо от первичного (16 из 33) или вторичного (32 из 92) ее генеза ($p=0,37$).

Выводы:

1. Лекарственная устойчивость возбудителя выявляется у 27,3 % госпитальных больных туберкулезом с трехкратным преобладанием вторичной (73,6 %) и преимущественно у мужчин.

2. У госпитальных больных туберкулезом, выделяющих микобактерии с лекарственной устойчивостью, вдвое (а с вторичной – втрое) преобладают хронические деструктивные формы. Инфильтраты у них протекают преимущественно в виде рецидивов.

3. Клиническое течение туберкулеза легких у госпитальных больных с лекарственной устойчивостью возбудителя характеризуется распространенностью специфических поражений (особенно с вторичной устойчивостью); наличием в 40 % случаев (в 1,8 раза

чаще, чем без устойчивости) осложнений, в т.ч. вовлечения бронхов (4,8 %) и хронического легочного сердца (29,6 %) (в 3 и 1,5 раза чаще); стойкой утратой трудоспособности в 49,6 % наблюдений (в 1,8 раза чаще, чем при сохраненной чувствительности возбудителя).

4. Клиническая картина туберкулеза легких у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя в 68 % случаев протекает на фоне сопутствующих заболеваний: хронического вирусного гепатита и алкоголизма в каждом четвертом случае (26,4 и 27,2 %); ВИЧ-инфекции и наркомании в каждом седьмом случае (14,4 %), – что 2,5 раза чаще в сравнении с пациентами с чувствительностью микобактерий.

5. Закрытие полостей распада и абациллирование достигается лишь у четверти (26,1 %) и трети (38,4 %) госпитальных больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Низкая эффективность лечения обусловлена не только особенностями возбудителя заболевания, но и более тяжелым течением туберкулеза, коморбидностью с алкоголизмом, ВИЧ-инфекцией и наркоманией, определяющими низкий социальный статус и в 1,5 раза снижающими приверженность к лечению.

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков в России / В. А. Аксенова, Т. А. Севастьянова // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 35–39.

2. Баласанянц Г. С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 8. – С. 21–24.

3. Баласанянц Г. С. Характеристика современных очагов туберкулезной инфекции / Г. С. Баласанянц, С. В. Федоров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 15–19.

4. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю. Н. Левашев [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 11. – С. 3–6.

5. Копылова И. Ф. Эффективность стационарного этапа лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий / И. Ф. Копылова, О. М. Молчанова, Г. И. Шацкая // Бюл. сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 131–132.

6. Корецкая Н. М. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / Н. М. Корецкая, А. Н. Наркевич // Академический журн. Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 52–53.

7. Малеев В. В. Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения / В. В. Малеев, В. И. Покровский // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 5–9.

8. Мишин В. Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями / В. Ю. Мишин // Рус. мед. журн. – 2003. – № 21. – С. 1163–1167.

9. Мишин В. Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, И. А. Васильева // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 18–23.

10. Регистрируемая заболеваемость туберкулезом в федеральных округах и субъектах Российской Федерации / Е. М. Белиловский [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации. 2009 г.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – С. 27–31.

11. Сазыкин В. П. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России / В. П. Сазыкин, И. М. Сон // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 69.

12. Сельцовский П. П. Непрерывное профессиональное образование врачей по вопросам туберкулеза у детей и подростков / П. П. Сельцовский // Проблемы туберкулеза и болезней легких : научно-практический журнал. – 2009. – № 1. – С. 55–60.

13. Сухова Е. В. Анализ причин поздней диагностики туберкулеза легких / Е. В. Сухова, В. М. Сухов // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 89–91.

14. Черняева Е. Н. Биохимическая и молекулярно-биологическая характеристика штаммов микобактерий туберкулезного комплекса, распространенных в Санкт-Петербурге : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Н. Черняева. – СПб., 2012. – С. 17.

CLINICAL PROGRESS AND EFFECTIVENESS OF TUBERCULOUS TREATMENT WITH DRUG RESISTENCE OF THE PATOGEN

L.N. Savonenkova¹, V.A. Dubrovina²

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Regional Tuberculous Hospital, Ulyanovsk*

According to clinical analyses of 458 hospitalised patients with tuberculosis 125 of them were found drug resistant. It was found that during clinical study of the pathogen with drugs: pathogen expection and chronicity, complexity in 40 % cases and 68 % accompanied diseases – chronic viral hepatitis and alcoholism, HIV infection and narcotism. It was apperent that low effectiveness of drugs, closed cavity and erotion and abacillation in 1/4 and 1/3 of the patients – it was also found that low sensitivity of the pathogen in tuberculous drugs and low rate of healing.

Keywords: tuberculous, clinical, drugs resistance, effectiveness of treatment.