

ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

О.Н. Дейкина², В.Ю. Мишин^{1,2}

Цель исследования

Изучение современных особенностей течения туберкулеза органов дыхания и структуры лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом органов дыхания пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное клиническое исследование 104 лиц пожилого и старческого возраста, больных туберкулезом органов дыхания, поступивших в туберкулезный стационар. Клинико-рентгенологическое и микробиологическое обследования и лечение больных проводили в соответствии с Приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. и Национальным руководством по фтизиатрии (2007). При наличии сопутствующих заболеваний пациенты консультировались другими врачами-специалистами.

Результаты

Из 104 больных большая часть – 88,5% – принадлежала к возрастной группе 60–75 лет, в возрасте старше 76 лет было 11,5% пациентов. Количество мужчин и женщин было одинаковым. У 52,9% больных туберкулез органов дыхания был впервые выявлен, у 25% – развивался рецидивами заболевания, и 22,1% пациентов уже ранее неэффективно лечились в различных противотуберкулезных учреждениях. У 32,7% больных туберкулез или его обострение были выявлены при обследовании в медицинских учреждениях первичной медико-санитарной помощи по поводу сопутствующего заболевания, когда у большинства больных уже имелись те или иные проявления интоксикационного и бронхопульмонального синдромов. В ряде случаев симптомы туберкулеза неверно трактовали и сами больные: жалобы на слабость, снижение веса они относили к проявлениям старости, а потливость, кашель – к симптомам своих хронических заболеваний либо к побочным эффектам неспецифи-

ческих лекарственных препаратов. Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких, который диагностирован у 46,2% больных, затем шли фиброзно-кавернозный туберкулез легких (14,4%), очаговый (11,5%), туберкулема (9,6%), диссеминированный (7,7%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (3,8%), кавернозный (2,9%), цирротический (2,9%) и казеозная пневмония (1,0%). Сопутствующие заболевания были у всех больных. Преобладала патология сердечно-сосудистой системы: ишемической болезнью сердца страдали 64,4% пациентов и гипертонической болезнью различной степени – 41,3%. Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены в 61,5% случаев, мочевыделительной системы – в 44,2%, органов дыхания – в 40,4%. Одно сопутствующее заболевание было у 12,5% больных, два – у 16,3%, три и более – у 71,2%. Следует отметить, что у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, в основном сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, в 71% случаев имелось поражение трех и более систем организма. На момент поступления в стационар основными жалобами были слабость (68,3%), продуктивный кашель (67,3%), потливость (36,5%), повышение температуры тела (35,6%), снижение веса (26,0%). В клиническом анализе крови больных регистрировали анемию (31,7%), лейкоцитоз (29,8%) и палочкоядерный сдвиг (18,3%); у всех больных отмечено ускорение СОЭ. При рентгенологическом обследовании туберкулезный процесс в легких локализовался в пределах одной-двух долей у 56,7% пациентов и в пределах двух и более долей – у 41,3%, в основном у больных с рецидивами заболевания и ранее неэффективно леченных. При этом отмечали двустороннее поражение за счет бронхогенного обсеменения. Каверны в легочной ткани отмечены у 58,7% пациентов, причем представлены они были небольшими полостями до 2 см

¹ ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

² БГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

в диаметре в 37,5% случаев, а множественные и гигантские каверны встречались в 20,2%, именно они были источниками распространенного двустороннего бронхогенного обсеменения. У 59,6% больных (62 чел.) методами микроскопии и посева мокроты на питательные среды были обнаружены микобактерии туберкулеза (МБТ). Определение лекарственной чувствительности МБТ методом посева проведено у 54 больных, из них чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам МБТ выявлены у 11 пациентов (20,4%) (девять впервые выявленных больных и двое ранее леченных), монорезистентные – у восьми больных (14,8%), полирезистентные – у девяти (20,4%), множественно лекарственно устойчивые (МЛУ) – у 21 (38,9%) (12 впервые выявленных больных и девять – с рецидивами заболевания и ранее леченных) и широко лекарственно устойчивые (ШЛУ) – у пяти (9,2%) (трое больных с рецидивами заболевания и двое ранее леченных).

Заключение

Среди больных туберкулезом органов дыхания пожилого и старческого возраста преобладают распространенные и прогрессирующие формы, такие как

инfiltrативный туберкулез (46,2%), диссеминированный (7,7%) и казеозная пневмония (1,0%). При этом интоксикационный синдром носит умеренно выраженный характер, повышение температуры тела отмечено лишь у трети пациентов, а воспалительные изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига – менее чем в 30% случаев. При этом более 70% больных имеют по несколько сопутствующих заболеваний, что «маскирует» клинические проявления туберкулеза органов дыхания и приводит к поздней диагностике заболевания. Поэтому у 32,7% больных туберкулез органов дыхания выявлен при обследовании по поводу сопутствующей патологии уже с поражением двух и более долей легких, с наличием каверн и бронхогенного обсеменения. Почти 60% больных пожилого и старческого возраста являются бактериовыделителями с высоким уровнем первичной и вторичной МЛУ (22,2% и 33,3% соответственно) и вторичной ШЛУ (13,0%), что определяет их большую эпидемиологическую опасность и требует разработки новых и эффективных методов своевременного выявления туберкулеза и целенаправленных профилактических мероприятий.

Дейкина Оксана Николаевна, тел. +7 (903)-561-99-52, e-mail: ideykin@yandex.ru

ТЕРАПИЯ СОПРОВОЖДЕНИЯ – НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ НОВЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Д.А. Иванова

*ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»*

Цель исследования

Представить современные концепции о роли, задачах, основных направлениях и принципах подбора терапии сопровождения в составе комплексного лечения больных туберкулезом (ТБ), в том числе получающих инновационные противотуберкулезные препараты (ПТП).

Основные положения

Лечение больного ТБ часто осложняется декомпенсацией весьма распространенной сопутствующей патологии и развитием побочных реакций на ПТП, что ведет к необходимости прерывания химиотерапии (ХТ), снижению эффективности лечения и ухудшению прогноза в целом. Включение в режимы ХТ новых препаратов с противотуберкулезной активностью сопровождается расширением спектра осложнений, в первую очередь за счет специфических гематологических и нейротоксических (линезолид), сердечно-сосудистых (бедаквилин),

диспептических (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) реакций. Термином «*терапия сопровождения*» (ТС), или «сервис-терапия», принято называть комплекс медикаментозных назначений при лечении больного ТБ, направленных на поддержание гомеостаза, предотвращение и купирование побочных эффектов ХТ, лечение сопутствующих заболеваний. Этот комплекс должен обладать: а) эффективностью; б) минимумом лекарственных взаимодействий с ПТП; в) отсутствием дополнительного токсического и аллергенного потенциала, негативного влияния на течение ТБ процесса.

В настоящее время показания и алгоритмы назначения ТС четко не определены. В обширном перечне препаратов для ТС, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, лидируют гепатопротекторы, витамины группы В, антигистаминные средства, пробиотики, препараты калия и магния.

Гепатопротекторные средства призваны предупредить развитие гепатотоксических реакций и обострение имеющейся патологии печени. Показанием к их профилактическому назначению может быть наличие факторов риска гепатотоксичности: возраст старше 35 лет, женский пол, дефицит питания, патология печени и почек в анамнезе, исходно измененные печеночные пробы, ВИЧ-инфекция, а также назначение режимов ХТ с двумя и более гепатотоксичными ПТП. Группа гепатопротекторов объединяет ряд лекарственных средств с различными мишенями воздействия на патогенез гепатотоксических реакций, нюансами собственной безопасности и эффективности при разных нозологиях (с учетом имеющейся доказательной базы). В связи с этим необходим дифференцированный подход к выбору препарата с учетом результатов печеночных тестов и характера сопутствующей патологии.

Назначение *витаминов группы В* направлено в первую очередь на профилактику нейротоксических реакций. Рекомендации по показаниям и схемам назначения пиридоксина вариabельны; у больных, получающих изониазид, циклосерин, протионамид, линезолид, наиболее оправдано назначение витамина В₆ в дозе 100 мг/сут или 50 мг на каждые 250 мг циклосерина в сутки. Витамины В₁ и В₁₂ могут быть показаны у больных с гиповитаминозом, недостаточным питанием, синдромом мальабсорбции, алкоголизмом, неврологическими заболеваниями.

Показания к профилактическому назначению антигистаминных препаратов включают отягощенный аллергологический анамнез и признаки текущей аллергической реакции на момент начала химиотерапии (включая эозинофилию).

Препараты калия и магния редко назначают с целью профилактики. Показанием к их лечебному применению является гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л и/или гипомagneмия менее 1,5 ммоль/л в качестве нежелательного эффекта аминогликозидов/полипептида, на фоне сопутствующих состояний с почечной и внепочечной потерей электролитов, при обезвоживании, при массивной диуретической терапии.

Лечение ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя (в том числе режимы с включением новых ПТП и/или т. н. «препаратов пятой группы») сопровождается наиболее высокой частотой развития дисбиоза толстого кишечника, основным проявлением которого служит диарея. Эффективность профилактического назначения пробиотиков подтверждена по данным метаанализов; наибольшая доказательная база имеется в отношении препаратов, содержащих культуры *Saccaromyces boulardii*, *L. rhamnosus GG*, комбинированных пробиотиков, содержащих штаммы *L. casei DN-114001* и *L. acidophilus CL1285*. Назначение этих препаратов целесообразно на старте противотуберкулезной ХТ ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, особенно у пациентов с имеющейся патологией желудочно-кишечного тракта.

Заключение

У большинства больных ТБ проведение курса ХТ сопряжено с высоким риском декомпенсации множества коморбидных состояний и развития побочных реакций на ПТП. Этот риск может быть нивелирован при грамотном назначении терапии сопровождения, с учетом принципа минимальной лекарственной нагрузки и современных подходов к назначению препаратов-корректоров.

Иванова Диана Александровна, тел. +7 (499) 269-14-10, e-mail: d-ivanova@list.ru

ФОРМИРОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Т.Н. Иванушкина, С.Е. Борисов

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность

Стандартные режимы химиотерапии (ХТ) туберкулеза не всегда эффективны в случаях множественной или широкой лекарственной устойчивости (МЛУ или ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулез-

ным препаратам (ПТП). При наличии МЛУ МБТ и ШЛУ МБТ режимы ХТ следует формировать с учетом как лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, так и противопоказаний к назначению и индивидуальной непереносимости ПТП. Поэтому сформировать адекватный режим

лечения с включением необходимого минимума ПТП (четыре-пять) с учетом всех противопоказаний бывает достаточно сложно.

Цель исследования

Изучить медицинские проблемы формирования режимов ХТ туберкулеза у больных с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к ПТП.

Материалы и методы

В нерандомизированное открытое одноцентровое проспективное клиническое исследование включено 100 больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением и установленным наличием МЛУ или ШЛУ МБТ, которые прошли интенсивную фазу лечения в клинике № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом и были выписаны в 2011–2014 гг. Микробиологическое обследование включало исследование мокроты на КУМ методом люминесцентной микроскопии и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система *BACTEC MGIT 960*) и плотные питательные среды (трехкратно при первичном обследовании и двукратно при контролях). Лекарственную устойчивость выделенных МБТ к ПТП основного ряда определяли на жидких питательных средах, а к ПТП резерва – на плотных средах (методом пропорций). Режим химиотерапии назначали в соответствии с действующими инструкциями. Обследование пациентов проводили согласно Приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Для оценки причинно-следственной связи «лекарство – нежелательные побочные реакции» использовали алгоритм Наранжо.

МЛУ МБТ была диагностирована у 63 больных в возрасте от 18 до 71 года, среди которых было 38 мужчин (средний возраст 38,2±2,1 года) и 25 женщин (средний возраст 33,5±2,4 года). Первичный основной курс лечения назначали 36,5% больных (23 чел.), у которых диагноз туберкулеза был установлен впервые; 63,5% (40 чел.) проходили повторные курсы лечения, длительность заболевания составила у них от 2 до 20 лет (в среднем 7,7±0,7 года), число проведенных ранее курсов лечения – от двух до пяти. Среди ранее лечившихся больных 42,5% (17 чел.) были ранее оперированы по поводу туберкулеза, причем у троих пациентов были выполнены пневмонэктомия либо плевропневмонэктомия.

Инфильтративный туберкулез легких был диагностирован у 54,2% (13 чел.) впервые выявленных больных и 23,1% (9 чел.) ранее леченных, фиброзно-кавернозный – у 26,1% (6 чел.) и 71,8% (28 чел.) соответственно. Кроме того, среди впервые выявленных больных было по 8,3% (по 2 чел.) пациентов с казеозной пневмонией и с

туберкулемами легких, а среди ранее лечившихся – 5,1% (2 чел.) с диссеминированным туберкулезом легких.

ШЛУ МБТ определена у 37 больных в возрасте от 20 до 69 лет, среди которых было 22 мужчины (средний возраст 32,1±2,3 года) и 15 женщин (средний возраст 27,9±1,5 года). Первичный основной курс лечения назначали 18,9% больных (7 чел.) с впервые установленным диагнозом; 81,1% (30 чел.) ранее уже лечились по поводу туберкулеза, длительность заболевания составила у них от 3 до 16 лет (в среднем 7,5±0,7 года), число проведенных ранее курсов лечения – от двух до 10. Прооперировано по поводу туберкулеза было 33,3% (10 из 30 больных), причем у пяти из них – пневмонэктомия или плевропневмонэктомия.

Инфильтративный туберкулез легких был диагностирован у 57,1% (4 чел.) впервые выявленных больных и 10,0% (3 чел.) ранее леченных, фиброзно-кавернозный – у 42,9% (3 чел.) и 76,7% (28 чел.) соответственно. Кроме того, среди ранее лечившихся больных было 10,0% (3 чел.) пациентов с множественными туберкулемами и один больной – 3,3% – с диссеминированным туберкулезом легких.

Для пациентов и с МЛУ, и с ШЛУ МБТ было характерно наличие сопутствующих заболеваний, причем два и более заболеваний, имевших значение для реализации режимов химиотерапии, были диагностированы у 65,1% больных с МЛУ МБТ (41 из 63 чел.) и 76,7% – при ШЛУ МБТ (28 из 37 чел.). Из сопутствующих заболеваний преобладали ХОБЛ и иные неспецифические воспалительные заболевания органов дыхания (у 46,0% больных с МЛУ МБТ и 94,6% больных с ШЛУ МБТ), гастроинтестинальная патология (24,0 и 24,3% соответственно), заболевания мочеполовой сферы (15,9% и 24,3%), хронические вирусные гепатиты (12,7% и 24,3%). Частое наличие неврита слухового нерва (32,4%) и гематологических изменений (18,9%) у больных с ШЛУ МБТ, скорее всего, было связано с проводимой у этих пациентов ранее противотуберкулезной химиотерапией.

Результаты

У больных с МЛУ МБТ лекарственная устойчивость к ПТП первого ряда установлена: к пипразинамиду (Z) – в 49,2% (31 чел.) случаев, к этамбутолу (E) – в 61,9% (39 чел.) и стрептомицину (S) – в 88,9% (56 чел.). При этом S был противопоказан всем больным с сохранившимися к нему чувствительность МБТ, E – 16,7% таких больных (4 из 24 чел.). К назначению Z противопоказаний не было, но в ходе лечения непереносимость Z отмечена у 12,5% больных (4 из 32 чел.), а серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с приемом E – у 15,0% (3 из 20 чел.).

ЛУ МБТ к препаратам второго ряда также была достаточно распространена: к канамицину (К) ЛУ выявлена у 20,6% больных (13 чел.), к капреомицину (Сар) – у 11,1% (7 чел.), протионамиду (Pt) – у 12,7% (8 чел.), парааминосалициловой кислоте (PAS) – у 28,6% (18 чел.) и цикloserину (Cs) – у 1,6% (1 чел.). При этом при сохранении чувствительности МБТ противопоказания к назначению К имели 20,0% больных (10 из 50 чел.), Сар – 19,6% (11 из 56 чел.), Pt – 9,1% (5 из 55 чел.), PAS – 6,7% (3 из 45 чел.), Cs – 3,2% (2 из 62 чел.). В ходе лечения СНЯ к К отмечены у 20,0% получавших его больных (8 из 40 чел.), к Сар – у 20,0% (9 из 45 чел.), Pt – у 20,0% (10 из 50 чел.), PAS – у 16,7% (7 из 42 чел.) и Cs – у 6,7% (4 из 60 чел.).

ЛУ к офлоксацину (OfI) была установлена у 31 больного – 49,2%, из них ЛУ к левофлоксацину (Lev) выявлена у 28 чел. (44,4% от общего числа больных с МЛУ МБТ); ЛУ ко всем фторхинолонам, включая моксифлоксацин (Mox), зарегистрирована у одного больного (1,6%). Противопоказаний к назначению фторхинолонов не отмечено, но в ходе лечения СНЯ, связанные с приемом фторхинолонов, развились у 9,5% (4 из 42 чел.).

У больных с ШЛУ МБТ лекарственная устойчивость к ПТП первого ряда установлена в большинстве случаев: к Z – у 67,6% больных (25 чел.), к E – у 75,7% (28 чел.) и S – у 100,0% больных, включенных в исследование. Противопоказаний к назначению и развития СНЯ у больных с сохраненной чувствительностью к Z и E в ходе дальнейшего лечения не отмечено.

ЛУ к К выявлена у 94,6% (35 чел.), к Сар – у 45,9% (17 чел.), к Pt – у 32,4% (12 чел.), к PAS – у 67,6% (25 чел.) и к Cs – у 5,4% (3 чел.). Противопоказания к назначению К имели 100% больных с сохраненной к нему чувствительностью, Сар – 20,0% больных (4 из 20 чел.), Pt – 8,0% (2 из 25 чел.), к назначению PAS и Cs противопоказаний в данной группе больных не было. СНЯ, ассоциированные с Сар, отмечены у 31,3% (5 из 16 больных с сохраненной чувствительностью МБТ и отсутствием противопоказа-

ний к назначению), с Pt – у 13,0% (3 из 23 чел.), с PAS – у 16,7% (2 из 12 чел.) и с Cs – у 5,9% (2 из 34 чел.).

ЛУ к OfI была установлена у 100,0% больных, кроме того, у 30 больных из 37 (81,1%) была выявлена ЛУ МБТ к Lev, а из этих 30 чел. у 5 пациентов (13,5% от общего числа больных) еще и устойчивость к Mox. Противопоказания к назначению фторхинолонов имелись только у одного больного (3,1%). СНЯ, обусловленные фторхинолонами, отмечены в ходе лечения у 11,1% больных: у 3 чел. из 7 (42,9%) при приеме Lev и одного из 29 чел. (3,2%) – при приеме Mox.

Заключение

У больных с МЛУ-МБТ, с учетом полного спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний к назначению и непереносимости Z можно было включить в режим ХТ лишь у 44,4% больных, E – у 27,0%, K – у 50,8%, Сар – у 57,1%, Pt – у 63,5 % больных, PAS – у 55,6% и Cs – у 88,9% больных. OfI можно было назначить лишь у 49,2% больных, Lev – у 50,8%, Mox – в 93,7%.

У больных с ШЛУ-МБТ, с учетом полного спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний к назначению и переносимости Z можно было включить в режим ХТ лишь у 32,4% больных, E – у 24,3%, Сар – у 37,8%, Pt – у 45,9 % больных, PAS – у 29,7% и Cs – у 89,2% больных. Lev можно было назначить лишь у 18,9% больных и Mox – у 75,7%.

Таким образом, формирование и длительная реализация адекватного, содержащего не менее четырех ПТП с достоверной эффективностью, режима ХТ весьма затруднены вследствие разнообразия спектров ЛУ МБТ, наличия клинических противопоказаний и развития в ходе лечения СНЯ. В этих условиях необходимо, а при ШЛУ МБТ практически неизбежно, включение в режимы этиотропного лечения новых противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (подобно тому, как это было проведено с фторхинолонами).

Иванушкина Таисия Николаевна, тел. +7 (903) 151-47-52, e-mail: taisiyai@mail.ru

ВЛИЯНИЕ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ НА ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

О.А. Игнатьева^{1,3}, Я.М. Балабанова², В.В. Николаевский², И.С. Концевая¹,
Ю.Д. Родионова¹, О.Н. Макурина³, Ф. Дробневски²

Актуальность

Рост количества больных туберкулезом (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя представляет значительную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. Наличие МЛУ считается одним из важнейших факторов, снижающих эффективность противотуберкулезной терапии и сокращающих продолжительность жизни пациента.

Цель исследования

Определить влияние спектра лекарственной устойчивости микобактерий и ряда других клинико-эпидемиологических факторов на исход химиотерапии и выживаемость больных ТБ в Самарской области.

Материалы и методы

Согласно критериям ВОЗ, излечение и завершение лечения считали благоприятными исходами, неудачу лечения и смерть – неблагоприятными. В исследование включены 605 пациентов, находившихся на лечении в период с 01.09.2008 по 01.09.2011 гг. в противотуберкулезных учреждениях г. Самары и Самарской области. У всех пациентов диагноз ТБ был подтвержден микроскопическими и культуральными исследованиями с обязательным исследованием лекарственной чувствительности полученных изолятов и определением их генетических групп методом сполиготипирования. Для сбора клинико-эпидемиологической информации использовали специально разработанную анкету. Статистический анализ данных проводили с помощью метода Каплана – Майера; оценку влияния отдельных факторов на выживаемость больных проводили методом регрессии Кокса. Все процедуры анализа выполнялись с использованием IBM SPSS Statistics 20.0. Исследование проведено в рамках международного научно-исследовательского проекта «ТБ-Евроген», финансируемого грантом Евросоюза 201483.

Результаты

Монорезистентность к какому-либо препарату основного ряда (по сравнению с сохраненной лекарственной чувствительностью) никак не влияла на исход терапии

(ОШ = 1,24, 95%ДИ 0,63, 2,41, $p = 0,534$). Устойчивость к двум и более препаратам почти в три раза увеличивала риск неблагоприятного исхода лечения (ОШ = 2,82, 95%ДИ 1,62, 4,92, $p < 0,001$). В еще большей степени возрастал риск неблагоприятного исхода у пациентов с МЛУ (ОШ = 3,55, 95%ДИ 2,52, 5,01, $p < 0,001$) и ШЛУ (ОШ = 4,80, 95%ДИ 2,21, 10,4, $p < 0,001$). Лишь каждый четвертый пациент с МЛУ и каждый пятый пациент с ШЛУ успешно завершили лечение, в то время как при сохраненной лекарственной чувствительности возбудителя благоприятный исход наблюдали у двух третей больных. Внутри группы пациентов с МЛУ риск неблагоприятного исхода у больных с дополнительной устойчивостью к препаратам второго ряда статистически не отличался от такового у пациентов с устойчивостью возбудителя лишь к препаратам основного ряда. Помимо прочего, было установлено, что у пациентов, инфицированных штаммами генетической группы Beijing, риск неблагоприятного исхода был почти в два раза выше, чем у пациентов, зараженных штаммами других генетических групп ($p = 0,001$).

Медиана выживаемости пациентов с момента первичного установления диагноза составила 8,68 лет (95% ДИ 7,03, 10,33). Выживаемость же пациентов с МЛУ с момента ее установления была значительно меньше – 2,70 лет (95%ДИ 2,16, 3,25), а у пациентов с ШЛУ составила всего 1,84 года (95%ДИ 1,12, 2,56). Продолжительность жизни больных ТБ с МЛУ в сочетании с ВИЧ-инфекцией составила 1,94 года (95%ДИ 1,60, 2,29).

При анализе влияния отдельных факторов на выживаемость с помощью метода регрессии Кокса констатировано, что у пациентов в возрасте 40–49 лет и 50–59 лет вероятность смерти была достоверно ниже, нежели у более молодых пациентов (для группы 40–49 лет ОР = 0,51; 95%ДИ 0,33; 0,78, $p = 0,002$; для группы 50–59 лет ОР = 0,47, 95%ДИ 0,29, 0,76, $p = 0,002$). Важным фактором, ассоциированным с повышенной смертностью больных, была сочетанная ВИЧ-инфекция: у ВИЧ-положительных больных риск смерти возрастал почти в два раза по сравнению с ВИЧ-отрицательными (ОР = 1,75, 95%ДИ

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова»

² Колледж королевы Марии Университета Лондона, Великобритания, г. Лондон

³ ГБОУ ВПО «Самарский государственный университет»

1,24, 2,48, $p = 0,002$). Нам также удалось выявить статистически значимую зависимость выживаемости от места жительства пациента. У больных, постоянно проживающих в сельских районах, риск смерти был выше, чем у больных, проживающих в крупных городах ($OR = 1,66$, 95%ДИ 1,23, 2,24, $p = 0,001$).

Заключение

Наличие лекарственной устойчивости возбудителя (включая полирезистентность, МЛУ и ШЛУ) значительно снижает шансы на благоприятный исход лечения боль-

ных туберкулезом в Самарской области. Помимо этого, МЛУ, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией, является одним из основных факторов, серьезно сокращающих продолжительность жизни, что подтверждают общемировые тенденции. Проживание в сельской местности было ассоциировано с большей вероятностью летального исхода, что может указывать на возможные сложности в получении специализированной противотуберкулезной помощи в сельских районах.

Игнатьева Ольга Андреевна, тел. +7 (964) 976-55-55, e-mail: ignatyevaolga@rambler.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА РЕЗОНИЗАТ® В РЕЖИМАХ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, Л.В. Слогоцкая, Ю.Ю. Гармаш

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность

Серьезные побочные эффекты являются одной из причин снижения эффективности лечения больных туберкулезом, особенно при использовании для лечения заболевания при лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя препаратов резервного ряда. В связи с этим внимание клиницистов привлекает возможность использования различных лекарственных форм и/или аналогов существующих противотуберкулезных препаратов, лучше переносимых пациентами при сохранении фармакодинамических характеристик. Примером такого подхода является препарат теризидон, являющийся производным D-циклосерина.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность противотуберкулезного препарата Резонизат® (теризидон) в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания у пациентов с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

Материал и методы

В рандомизированное открытое сравнительное проспективное одноцентровое исследование включено 52 пациента, 26 из которых получали в составе режима комплексной химиотерапии теризидон в виде препарата Резонизат® (основная группа – ОГ) и 26 – циклосерин (группа сравнения – ГС). Обследование

пациентов проводили согласно Приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Возраст пациентов составил от 18 до 69 лет (медиана 30,0), наибольшая доля пациентов была в возрасте от 18 до 29 лет (46,2%); преобладали мужчины (55,8%). Длительность заболевания колебалась от месяца до десяти лет, большинство пациентов страдали туберкулезом от 3 до 6 мес. (21,2%) и более 10 лет (21,2%). Преобладали больные инфильтративным (46,2%) и фиброзно-кавернозным туберкулезом (38,5%), на долю прочих форм пришлось 15,4% больных. Вовлечение в процесс двух долей легкого и более имело место в 65,4% случаев, в том числе в 38,5% туберкулезный процесс был двусторонним. Полостные изменения выявлены у 76,9%, бактериовыделение – у 92,3%. Наиболее часто выявляли ЛУ микобактерий к рифампицину (98,1%) и изониазиду (92,3%), множественная лекарственная устойчивость определена у 88,5% больных, устойчивость ко всем препаратам первого ряда – у 40,4% (при исследовании на жидких средах). ЛУ к офлоксацину выявлена у 26,9%, ПАСК – у 21,1%, канамицину – у 17,3%, капреомицину – у 5,8% больных (при исследовании на плотных средах); широкая лекарственная устойчивость микобактерий имела место у 9,6% больных.

Режим химиотерапии формировали с учетом разнообразия спектров ЛУ микобактерий и переносимости противотуберкулезных препаратов, что обусловило включение в схемы этиотропной терапии препаратов не только первого, но и второго и третьего ряда. Наиболее часто в режим химиотерапии помимо теризидона/циклосерина включали фторхинолоны (92,3%), протионамид (69,2%), ПАСК (46,2%), канамицин (34,6%), пипразинамид (30,8%), этамбутол (23,1%). Исследование проводили в течение 8 недель. Дозу препаратов назначали в соответствии с инструкцией по применению.

Эффективность лечения определяли по частоте и срокам прекращения бактериовыделения, динамике клинической и рентгенологической картины. При изучении безопасности использовали алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «лекарство – нежелательные побочные реакции» (НПР). Учитывая возможные реакции со стороны центральной нервной системы (ЦНС), оценивали потребность в препаратах, назначаемых для их устранения, наличие клинически выраженных реакций со стороны ЦНС (нарушение сна, плаксивость, тревога, депрессия), а также динамику баллов по госпитальным шкалам тревоги и депрессии (без клинических проявлений).

Результаты

Отмечена хорошая переносимость препарата Резонизат®. Нежелательные побочные реакции (НПР) в ОГ выявлены в 50,0% случаев, в ГС – в 57,7%, причем как в ОГ, так и в ГС, только у одного пациента пришлось отменить исследуемые препараты. В остальных случаях временная отмена и назначение симптоматической терапии частично или полностью купировали НПР, хотя в ГС более часто производили временную отмену исследуемых препаратов: у 9 пациентов (34,6%) против 3 (11,5%) в ОГ.

Однако достоверных различий в клинических проявлениях НПР в группах выявлено не было. Отмечено, что в ГС чаще отменяли другие препараты, входящие в схемы терапии. Это были протионамид (из-за гастроинтестинальных проявлений) и канамицин (из-за ототоксичности). За 8 недель исследований отмечали выраженную клинико-рентгенологическую динамику, а также улучшение лабораторных данных, включая результаты бактериологических методов исследования. В ОГ быстрее происходило прекращение бактериовыделения: к 4-й неделе – у 15 чел., 57,7%, 95%ДИ 38,7, 76,7% (в ГС – 10 чел., 38,5%, 95%ДИ 19,7, 57,2%). Хотя достоверных различий в изменениях в ходе лечения в клиническом анализе крови выявлено не было, в ОГ чаще отмечали эозинофилию (7 чел. – 28,0% против 2 чел. – 7,7% – в ГС) и анемию (6 чел. – 23,1% против 1 чел. – 3,8% в ГС). Достоверных различий в клинически выраженных реакциях со стороны ЦНС выявлено не было, однако у одного пациента из ГС было сочетание нарушения сна и плаксивости, еще у одного – нарушение сна и клинически выраженная тревога. При оценке динамики госпитальных шкал баллов тревоги и депрессии достоверных различий выявлено не было. Что касается потребности в препаратах, устраняющих НПР со стороны ЦНС, то в ГС она была больше: по глицину 18 чел. (60,0%) против 12 чел. (46,2%) в ОГ, по феназепаму – 4 чел. (15,4%) против 3 чел. (11,5%) соответственно.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности Резонизата® в комплексном лечении туберкулеза с ЛУ МБТ, а наличие менее выраженных нарушений со стороны центральной нервной системы и практически отсутствие неустраняемых побочных реакций являются основанием для его применения в схемах терапии у пациентов с ЛУ МБТ.

Литвинова Наталья Витальевна, тел. + 7 (903) 771-83-58, e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

И.А. Морозов^{1,2}, В.Ю. Мишин², А.Е. Дитятков^{1,2}

Цель исследования

Изучение современных особенностей течения туберкулеза органов дыхания и структуры лекарственной

устойчивости возбудителя у больных туберкулезом органов дыхания в возрасте 18–34 лет.

¹ ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Материалы и методы

В проспективное клиническое одноцентровое исследование включено 117 больных в возрасте 18–34 лет (47% мужчин и 53% женщин) с впервые установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания. Обследование и лечение больных осуществляли в соответствии с Приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. и Национальным руководством по фтизиатрии (2007 г.).

Результаты

Наибольшее количество пациентов (47%) было в возрасте 26–30 лет: среди мужчин 46% заболевших – в возрасте 31–34 лет, среди женщин 59% заболевших – в возрасте 26–30 лет. 60% пациентов относились к социально-активным группам населения, учащиеся составили 22%, а военнослужащие – 18%. Подтвержденный контакт с больным туберкулезом выявлен у 11% пациентов. Основными путями выявления больных были: переводы из городских больниц общего профиля – 49%, выявление в противотуберкулезном диспансере – 33%, выявление при профилактических обследованиях – 18%. Плановые флюорографические обследования органов грудной клетки давностью до одного года прошли 64% пациентов, от одного до двух лет – 9%, а у 24% флюорография последний раз была выполнена более пяти лет назад или вообще никогда не проводилась.

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л была положительной у всех пациентов (средний размер инфильтрата – 10,36 мм). Проба с препаратом Диаскинтест® у 33,3% пациентов была отрицательной, средний размер инфильтратов при положительных пробах – 9,48 мм.

Среди впервые выявленных форм туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез (62% больных). Диссеминированный туберкулез легких был диагностирован у 11% больных, очаговый туберкулез легких – у 13%, туберкулема легких – у 5%, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 4%, экссудативный туберкулезный плеврит – у 3% и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 2%. При рентгенологическом исследовании у 78% пациентов процесс в легких носил односторонний характер, при этом у 57% больных процесс ограничивался 1–2 сегментами. У 23% пациентов процесс поражал 1–2 доли легких, а у 19% было выявлено поражение трех и более долей. У 54% больных при обследовании были выявлены каверны в легочной ткани, средний размер полости составил 2,18 см. Из них у 47% больных размеры каверны в легких

не превышали 2 см в диаметре, у 44% – 2–4 см, а у 9% размеры каверн превысили 4 см. В результате комплексного микробиологического исследования мокроты у 62% больных было выявлено бактериовыделение, при этом методом люминесцентной микроскопии – у 42% больных и методом посева мокроты – у 60%. Массивное бактериовыделение при люминесцентной микроскопии было у 68% пациентов, скудное – у 32%. При посеве мокроты на твердые питательные среды массивное бактериовыделение было у 59% больных и скудное – у 41%. У 50% пациентов при посеве мокроты на твердые среды была выявлена лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ППП): у 21% больных – монорезистентность, у 45% – полирезистентность, у 31% – множественная ЛУ и у 3% – широкая ЛУ. Из ПТП основного ряда ЛУ к стрептомицину выявлена у 95% пациентов, к изониазиду – у 33%, к рифампицину – у 54%, к этамбутолу – у 54% (к пиразинамиду устойчивость не определяли). К ПТП резервного ряда ЛУ выявлена у 3% пациентов к фторхинолонам и канамицину. В результате лечения у 63% пациентов бактериовыделение прекращено в течение первых 2 мес., в течение 4 мес. – еще у 33%, а у 3% бактериовыделение сохранялось после завершения основного курса химиотерапии. Закрытие каверн в легких в течение 2 мес. лечения достигнуто у 22% больных, в течение 4 мес. – еще у 20%, в отдаленные сроки каверны закрывались только у 21% пациентов. У 37% пациентов после завершения интенсивной фазы лечения каверны сохранялись (данная группа больных характеризуется наличием сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет и врожденные патологии дыхательной системы, и туберкулеза множественных локализаций, что утяжеляет течение туберкулезного процесса).

Заключение

Среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста преобладает инфильтративный туберкулез с наличием каверн, с бактериовыделением и высоким уровнем первичной ЛУ МБТ. При этом рациональная химиотерапия с учетом региональной лекарственной устойчивости и своевременная ее коррекция, по данным индивидуальной ЛУ, позволяют в течение первых 4 месяцев лечения добиться прекращения бактериовыделения в 96% случаев и закрытия каверн в 42%.

Морозов Илья Андреевич, тел. + 7 (915) 099-38-94, e-mail: i.a.mor@yandex.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ТУБОСАН У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И В ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Л.Н. Мотанова¹, Т.Н. Дробот², М.С. Грабовская²

Актуальность

Несмотря на стабилизацию эпидемиологических показателей по туберкулезу в России, ситуация по сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции остается неблагоприятной. Приморский край относится к числу территорий с высокой распространенностью сочетанной патологии с превышением эпидемиологических показателей в 2,6 раза по сравнению с данными по Российской Федерации в целом. Наряду с предупреждением развития туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, ранним выявлением туберкулеза у данной категории больных необходимы повышение эффективности лечения и поиск эффективных препаратов, одним из которых является бифункциональный препарат Тубосан (метилдиоксотетрагидропиримидин сульфонизоникотиноил гидразид). Тубосан оказывает иммуномодулирующее действие на все звенья иммунитета, включая Т-клеточное звено и фагоцитоз; препарат обладает выраженной противотуберкулезной активностью в отношении изониазид-чувствительных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) и умеренной – в отношении изониазид-устойчивых штаммов МБТ.

Цель исследования

Изучить эффективность препарата Тубосан в комплексном лечении больных с распространенными формами туберкулеза легких, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Основную группу (ОГ) составили 30 человек: 17 – вновь выявленных больных, 8 – с рецидивами заболевания, 5 – с обострением туберкулеза легких; у 17 пациентов туберкулез легких сочетался с ВИЧ-инфекцией. В группу сравнения (ГС) включен 31 человек: 18 – вновь выявленных больных, 7 – с рецидивами заболевания, 6 – с обострением туберкулеза легких; у 16 больных туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Все больные с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции получали АРВТ. Распределение больных по возрасту и полу в обеих группах было практически одинаковым. В структуре клинических форм преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких (по 19 чел.). У 10 пациентов

ОГ и у 8 из ГС инфильтративный туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Диссеминированный туберкулез отмечен у 8 пациентов ОГ и 9 из ГС, из них у 5 и 6 пациентов, соответственно, туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Больных с милиарным туберкулезом в обеих группах было по 3, и по 2 из них – с сочетанной патологией. 87,6% пациентов ОГ и 83,9% ГС выделяли МБТ. Больных с сочетанием туберкулеза с бактериовыделением и ВИЧ-инфекцией в ОГ было 61,5%, в ГС – 57,7%. В каждой группе у 69,2% была установлена ЛУ. В ОГ 75% больных с ЛУ имели ВИЧ-инфекцию. В ГС таких пациентов было 66,7%. Полирезистентность в обеих группах была выявлена по 57,7%. Из них больных с ВИЧ-инфекцией в ОГ было 60,0%, в ГС – 53,3%. МЛУ МБТ выявлена у 11,6% в каждой группе. Из них в ОГ все пациенты имели ВИЧ-инфекцию; в ГС данная категория пациентов составила 66,7%. У 30 пациентов ОГ в стандартные режимы химиотерапии вместо изониазида был включен Тубосан в дозе 800 мг/сут. Показаниями для назначения Тубосана были сопутствующие заболевания ЦНС, вирусный гепатит, сахарный диабет, гинекомастия и лекарственный гепатит в анамнезе; у 15 больных с данной патологией туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Этот препарат был назначен также при нежелательных реакциях на прием изониазида в виде аллергического дерматита и токсического гепатита, при этом сочетанная инфекция отмечена у двух больных.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения прекращение бактериовыделения по бактериоскопии через 3 месяца произошло у 57,7% пациентов ОГ (при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции – 50,0%). При сохраненной лекарственной чувствительности (ЛЧ) прекращение бактериовыделения достигнуто в 87,5% случаев (у больных с ВИЧ-инфекцией – 75,0%). При полирезистентности МБТ прекращение бактериовыделения произошло у 46,7% пациентов (у больных с ВИЧ-инфекцией – 44,4%). При МЛУ МБТ прекращение бактериовыделения достигнуто у одного пациента с ВИЧ-инфекцией.

В ГС бактериовыделение прекратилось у 46,2% больных (при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции – 40%). При сохраненной ЛЧ прекращение бактериовыделения

¹ ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Владивосток

² ГБУЗ «Краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Уссурийск

достигнуто у 83,3% (при ВИЧ-инфекции – у 50,0%). При полирезистентности МБТ прекращение бактериовыделения произошло в 40,0% случаев (у больных с ВИЧ-инфекцией – в 37,5%). Среди пациентов с МЛУ МБТ прекращение бактериовыделения достигнуто у одного. Из двух больных с ВИЧ-инфекцией бактериовыделение прекратилось у одного.

Эффективность препарата Тубосан по рентгенологической динамике в ОГ достоверно выше и составила у больных с инфильтративным туберкулезом 66,7%, в контрольной группе – 50,0%. Рассасывание инфильтрации и уменьшение очаговых изменений у больных с диссеминированным туберкулезом легких в ОГ достигнуто у 50,0% больных, в ГС – в 33,3% случаев. У пациентов с милиарным туберкулезом положительная рентгенологическая динамика отмечалась одинаково часто, по 66,7%. Рассасывание инфильтрации и уменьшение очаговых

изменений чаще произошли у больных с сочетанием туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции. Закрытие полостей распада через 3 месяца у больных с инфильтративным туберкулезом в ОГ достигнуто у 25,0% пациентов, в ГС – у 19,0%. Показательна динамика уровня CD4⁺ клеток у больных с сочетанной патологией. В основной группе уровень CD4⁺ вырос в среднем на 76,1 клетки в 1 мкл, в ГС – только на 14,9 клетки.

Заключение

Доказана высокая эффективность препарата Тубосан в комплексном лечении больных с распространенными формами туберкулеза легких, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При применении Тубосана отмечены сокращение сроков прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада, значительная эффективность, по данным иммунологических исследований больных с ВИЧ-инфекцией.

Дробот Татьяна Николаевна, тел. + 7 (423) 426-46-46, моб. + 7 (914) 329-73-19, e-mail: Poliklinikakptdv1@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Н.С. Правада, А.М. Будрицкий

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Актуальность

Одним из основных критериев клинического излечения туберкулеза является прекращение бактериовыделения. Лечение пациентов с распространенными формами туберкулеза, как правило, более длительное и экономически затратное. От степени выраженности вторичного иммунодефицита зависят результаты лечения и прогноз заболевания. Поэтому дополнительным критерием прогноза течения и эффективности лечения туберкулеза легких может быть изучение показателей системы интерферона.

Материалы и методы

Обследовано 49 пациентов с распространенными формами туберкулеза легких. Количество рецепторов к интерферону-гамма (ИФН-γ) на моноцитах определяли методом проточной цитометрии, концентрацию ИФН-γ в сыворотке крови – методом ИФА с использованием тест-системы фирмы «Вектор-Бест». Пациенты, абацилированные за время наблюдения, составили основную группу (ОГ) – 45 человек. Группу сравнения (ГС) составили пациенты, у которых не удалось достигнуть абацилирования мокроты (4 чел.). Оценка результатов проводилась с использованием программы «Статистика 6.1».

При распределении, отличном от нормального, данные записаны в виде: медиана (25 квартиль; 75 квартиль), изучение корреляционной зависимости проведено при помощи корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Наличие массивного бактериовыделения связано с количеством рецепторов CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Прекращение бактериовыделения обратно зависело от количества рецепторов CD45CD14CD119 ($r = -0,38$, $p < 0,05$), CD45⁺CD14⁺CD119⁺ ($r = -0,39$, $p < 0,05$), CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Длительность бактериовыделения обратно зависела от концентрации ИФН-γ в сыворотке крови ($r = -0,48$, $p < 0,05$). У пациентов ОГ при поступлении количество CD45CD14CD119 составило 3,4 (0,9; 14,7) в 1 мкл, количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺ – 3,4 (0,6; 10,7) в 1 мкл, количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ – 0 (0; 0) в 1 мкл, CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ – 0 (0; 0) в 1 мкл, CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ – 0 (0; 0) в 1 мкл. Пациенты с CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ среди пациентов ОГ не встречались. У пациентов ГС при поступлении количество CD45CD14CD119 составило 81,2 (47,3; 120,5) в 1 мкл ($p = 0,007$), количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺ – 80,4 (46,6; 115,5) в 1 мкл ($p = 0,006$), количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ –

0,5 (0; 5,6) в 1 мкл ($p = 0,06$), CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ – 0 (0; 0) в 1 мкл ($p = 0,3$), CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ – 0 (0; 0,2) в 1 мкл ($p = 0,0007$). Количество CD45CD14CD119 через месяц лечения у пациентов ОГ составило 4,4 (0,6; 12,7) в 1 мкл, через 2 мес. лечения – 10 (2; 18) в 1 мкл, через 3 мес. лечения – 5,5 (2,3; 16,8) в 1 мкл. Отмечено увеличение количества рецепторов в первые два месяца лечения у пациентов ОГ с последующим их снижением к трем месяцам терапии. Статистически значимая динамика отмечена ко второму месяцу лечения, по сравнению с данными через месяц от начала лечения ($p = 0,05$). Количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов ОГ через месяц лечения составило 4,4 (0,6; 12,7) в 1 мкл, через 2 мес. лечения – 9,2 (1,9; 17,7) в 1 мкл, через 3 мес. лечения – 5,5 (2,3; 16,8) в 1 мкл. Динамика CD45⁺CD14⁺CD119⁺ на фоне лечения аналогична динамике CD45CD14CD119. Количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺, CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺, CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ у пациентов ОГ составило 0 (0; 0) в 1 мкл при поступлении и в процессе лечения. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови при поступлении в ОГ составила 4,1 (0,8; 8,5) пг/мл, через месяц лечения – 2,3 (0,6; 5,5) пг/мл, через 2 мес. лечения – 3,8 (0,6; 6,2) пг/мл, через 3 мес. лечения 3,2 (0,8; 8,5) пг/мл. Отмечается увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови у пациентов ОГ через 3 мес. лечения (по сравнению с данными через 1 месяц лечения $p = 0,04$), статистически значимое увеличение концентрации ИФН- γ к 3-му месяцу лечения, по сравнению с данными через 2 мес. лечения ($p = 0,033$). У пациентов ГС количество CD45CD14CD119 через месяц лечения составило 3,3 (0,4; 6,2) в 1 мкл, через 2 мес. лечения – 10,2 (6,9; 13,5) в 1 мкл, через 3 мес. лечения – 1,7 (1,3; 2) в 1 мкл. Отмечено резкое снижение количества рецепторов у пациентов ГС уже через месяц лечения ($p = 0,00006$), которое сохраняется в течение трех месяцев наблюдения. Ко 2-му месяцу лечения количество рецепторов статистически значимо увеличивается по сравнению с первым месяцем ($p = 0,033$), но достоверно ниже, чем при поступлении ($p = 0,033$).

Количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺ у пациентов ГС через месяц лечения составило 2,9 (0,4; 5,5) в 1 мкл, через 2 мес. – 9,7 (6,9; 12,6) в 1 мкл, через 3 мес. – 1,7 (1,3; 2) в 1 мкл. Динамика CD45⁺CD14⁺CD119⁺ аналогична динамике CD45CD14CD119, полученные данные статистически достоверны ($p < 0,05$). Количество CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ у пациентов ГС через 1, 2, 3 мес. лечения составило 0 (0; 0) в 1 мкл. Отмечается статистически недостоверное снижение CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ в процессе лечения. Количество CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ у пациентов ГС через месяц лечения составило 0,4 (0; 0,7) в 1 мкл, через 2 мес. – 0,5 (0; 1) в 1 мкл, через 3 мес. – 0 (0; 0) в 1 мкл. Отмечено статистически недостоверное увеличение CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺ в первые два месяца лечения. Количество CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ у пациентов ГС составило 0 (0; 0) в 1 мкл через 1, 2, 3 месяца лечения. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови у пациентов ГС при поступлении составила 3,2 (0,9; 5,2) пг/мл, через месяц лечения – 4,8 (3,3; 6,2) пг/мл, через 2 мес. лечения – 5,7 (1,3; 10) пг/мл, через 3 мес. лечения – 2,7 (1,8; 3,1) пг/мл. Отмечено некоторое увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови у пациентов ГС в процессе лечения, хотя оно статистически недостоверно.

Выводы

1. У пациентов, не достигших негитивации мокроты, количество рецепторов CD45CD14CD119 статистически значимо выше, чем у абациллированных пациентов: 81,2 (47,3; 120,5) – в ГС и 3,4 (0,9; 14,7) в 1 мкл в ОГ).
2. При наличии у пациента рецепторов CD45⁺CD14⁺CD119⁺⁺ и CD45⁺CD14⁺⁺CD119⁺⁺ при поступлении возможно неблагоприятное течение туберкулеза.
3. В случае благоприятного течения туберкулеза отмечается статистически значимое увеличение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови в процессе лечения.
4. Клиническое улучшение сопровождается снижением количества рецепторов к ИФН- γ на моноцитах при увеличении концентрации ИФН- γ в сыворотке крови.

Провада Наталия Сергеевна, тел. +3 (7533) 645-59-58, e-mail: provada@mail.by

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ РЕЗЕРВНОГО РЯДА

О.В. Родина, Д.А. Иванова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность

Одними из главных причин недостаточной эффективности лечения туберкулеза на современном этапе являются нарастающая устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП) и плохая переносимость лечения вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций (НПР). Взаимосвязь этих проблем очевидна: лекарственная устойчивость требует включения в схемы химиотерапии ПТП резервного ряда с меньшей антимикобактериальной активностью, зато с большим токсическим потенциалом. По данным исследований 1995–2007 гг., частота НПР при включении в схему резервных препаратов достигает 92%. Есть основания предполагать, что в последние годы имеют место нарастание частоты НПР у больных туберкулезом, расширение их спектра, рост числа случаев тяжелых НПР, требующих пересмотра подходов к профилактике и устранению НПР.

Цель исследования

Изучить частоту, спектр и тяжесть НПР на фоне противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) с включением препаратов резервного ряда.

Материал и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включены 138 больных туберкулезом в возрасте 19–79 лет (медиана 37 лет), 82 мужчины и 56 женщин, госпитализированных в период 2010–2012 гг. для проведения интенсивной фазы ПТХ. Впервые выявленные больные составляли 55,1%, повторные курсы лечения проходили 44,9%. Наиболее частыми клиническими формами туберкулеза являлись инфильтративный (33,3%), диссеминированный (22,5%) и фиброзно-кавернозный (21,7%); генерализованные процессы имели место у 15,9% больных (преимущественно туберкулезный менингит в сочетании с легочными и внелегочными поражениями). Вовлечение в процесс более доли легкого отмечено у 64,5% больных; полости распада имелись у 57,2%, бактериовыделение – у 65,9%. Лекарственная устойчивость микобактерий выявлена у 39,1% (54 больных), в том числе множественная – у 28,2% (39 больных, из них у 20 – ШЛУ).

Все больные получали в составе ПТХ препараты резервного ряда; по I режиму интенсивную фазу ПТХ начинали

только 10,8% больных (с последующим добавлением ПТП резервного ряда в сроки до месяца); по IIб – 53,6%, по IV – 21,7%, по индивидуальному режиму – 10,1% больных. Впоследствии коррекцию режима проводили у 108 больных (78,2%), в том числе в связи с НПР – у 55 больных (39,8%). Оценивали частоту, характер, сроки развития НПР с использованием данных комплексного клинико-лабораторного обследования, проводимого регулярно в ходе ПТТ. Тяжелыми считали НПР 3–4-й степени тяжести по критериям токсичности Национального Института рака США (NCI CTCAE 3.0). Для оценки причинно-следственной связи «лекарство – НПР» использовали алгоритм Наранжо. Медиана длительности наблюдения за больными составила 142 дня (от 42 до 632).

Результаты

Зарегистрировано 128 эпизодов НПР у 77 (55,8%) больных. Преобладали случаи лекарственного поражения желудочно-кишечного тракта (33 больных, 23,9%), гепатотоксические (25 больных, 18,1%) и аллергические (18 больных, 13,0%) реакции. Сроки развития НПР варьировали от трех до 364 дней (медиана 28 дней). Чаще всего НПР были связаны с приемом протионамида (32 случая, 25,0% всех НПР), фторхинолонов (24 случая, 18,8%) и пипразинамида (22 больных, 17,2%); связь НПР и конкретного препарата в этих случаях оценена как «вероятная». У 54 больных (39,1%) развитие НПР послужило причиной для отмены одного и более препаратов, у 7 (5,1%) чел. ПТХ отменена полностью. Развитие НПР ассоциировалось с более длительным сроком госпитализации ($p = 0,003$ по критерию Манна–Уитни). Тяжелые НПР отмечены у 33 больных (23,9%), отмена препарата потребовалась в 30 случаях (90,9%). В спектре тяжелых НПР преобладало лекарственное поражение печени (у 20 чел.), клинические симптомы которого (левой, диспептический) отмечены у 13 больных (65% всех случаев поражения печени). Лабораторный синдром соответствовал преимущественно гепатоцеллюлярному варианту поражения с повышением трансаминаз более чем в 10 раз от верхней границы нормы. Сроки развития гепатотоксических НПР варьировали от 9 до 133 дней от начала ПТХ (медиана – 13 дней); отмена как минимум одного препарата (протионамида, ПАСК, пипразинамида) потребовалась у 18 из 20 больных.

Выводы

Включение в схему противотуберкулезной химиотерапии препаратов резервного ряда сопровождается нежелательными побочными реакциями в 55,8% случаев; преобладают гастроинтестинальные, гепатотоксические и аллергические реакции. Тяжелые побочные

реакции развиваются у 23,1% больных и в 93,2% требуют изменения схемы терапии либо ее прерывания. В связи с этим индивидуальная программа предотвращения и купирования НПР химиотерапии должна быть неотъемлемой частью комплексного лечения каждого больного туберкулезом.

Родина Ольга Викторовна, тел. + 7 (903) 748-05-70, e-mail: o.v.rodina179@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Е.В. Романова¹, В.А. Гусева¹, В.Ю. Мишин^{1,2}

Цель исследования

Изучить эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ).

Материалы и методы

Проспективное открытое одноцентровое клиническое исследование включило 105 больных деструктивным туберкулезом легких (от 20 до 60 лет), находившихся в 2013 г. на стационарном лечении в ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», в мокроте у которых методом посева на твердых питательных средах выделены штаммы МБТ с МЛУ и ШЛУ.

Впервые выявленный туберкулез легких был у 45 (42,9%) пациентов, хроническое течение туберкулеза легких имело место у 60 (57,1%). Из 45 впервые выявленных больных диссеминированный туберкулез был диагностирован в 13,3% случаев, очаговый – в 8,9%, инфильтративный – в 60%, казеозная пневмония – в 4,4%, туберкулема – в 6,7% и фиброзно-кавернозный туберкулез – в 6,7%. Из 60 больных с хроническим течением болезни диссеминированный туберкулез выявлен в 21,7%, туберкулема – в 1,7%, фиброзно-кавернозный – в 70,0% и цирротический – в 6,6% случаев.

У всех 45 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в мокроте были обнаружены МБТ с МЛУ в сочетании с устойчивостью к основным ПТП, причем ни у одного больного не была обнаружена ШЛУ или лекарственная устойчивость к фторхинолонам. У 60 больных с хроническим течением туберкулеза легких ни в одном случае не были обнаружены МБТ с МЛУ в сочетании с

устойчивостью только к основным ПТП: в 88,3% (53 чел.) были обнаружены МБТ с МЛУ в сочетании с устойчивостью и к основным, и к резервным ПТП и в 11,7% (7 чел.) – МБТ с ШЛУ.

Лечение больных при наличии МБТ с МЛУ в сочетании с устойчивостью только к основным ПТП проводили по IV режиму химиотерапии в соответствии с Приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. и Национальным руководством по фтизиатрии (2007). Лечение больных с МБТ с МЛУ в сочетании с устойчивостью и к основным, и к резервным ПТП и с ШЛУ проводили с индивидуальным подбором резервных ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ. В ряде случаев применяли так называемый вынужденный режим химиотерапии с использованием пиразинамида, этамбутола и линезолида. Эффективность лечения оценивали по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких через 2, 4 и 6 месяцев лечения.

Результаты

Из 45 впервые выявленных больных туберкулезом легких к окончанию стационарного лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 75,6% пациентов и закрытие каверн в легких – у 51,1%. При этом за первые два месяца прекращение бактериовыделения было достигнуто в 26,6% случаев и закрытие каверн в легких – ни у одного больного, за третий и четвертый месяцы – еще в 28,9% и в 26,7% соответственно, за пятый и шестой – еще в 20,0% и в 24,4% случаев. Из 53 больных с хроническим течением туберкулеза легких к окончанию стационарного лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 17% пациентов и закрытие каверн в легких – у 7,5%. За первые 2 месяца прекращение

¹ ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

бактериовыделения и закрытие каверн в легких ни у одного больного не было достигнуто, в течение 3-го и 4-го месяца бактериовыделение прекратилось в 9,4% случаев, закрытия полостей распада отмечено также не было, в течение 5-го и 6-го месяцев лечения – бактериовыделение прекратилось еще у 7,6% и у 7,6% отмечено закрытие полости распада. Ни у одного из семи больных с хроническим течением туберкулеза легких с ШЛУ МБТ к окончанию стационарного лечения прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких не было достигнуто.

Побочные реакции были выявлены у 55 (47,6%) больных. Частота побочного действия на парааминосалицилат натрия составляла 78,1%, на протионамид – 50,1%, на циклосерин – 47,1%, на капреомицин – 23,1% и на фторхинолоны – 10,8%. При этом токсические реакции со стороны ЖКТ наблюдались у 42,8% больных, со стороны ЦНС – у 19,7%, со стороны ССС – у 18,4%, со стороны мочевыделительной системы – у 16,6%. Аллергические реакции отмечены у 9,0% пациентов. Применение комплексного патогенетического лечения, как и непродолжительные перерывы в лечении, позволили у 78,2% пациентов устранить побочные реакции и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных ПТП. У 21,8% больных побочные реакции носили неустрашимый характер и требовали отмены конкретного ПТП

с изменением начального режима химиотерапии. Чаще всего неустрашимые побочные реакции наблюдали на парааминосалицилат, циклосерин и капреомицин, особенно если они сочетались с фторхинолонами, что существенно снижало эффективность химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Заключение

Полный спектр лекарственной устойчивости микобактерий при МЛУ и ШЛУ очень разнообразен, что требует более четкой дифференциации этих групп больных по конкретному спектру чувствительности МБТ к ПТП. Сочетание МЛУ МБТ с устойчивостью только к основным ПТП характерно для впервые выявленных больных туберкулезом легких, а сочетание МЛУ МБТ с устойчивостью и к основным, и к резервным ПТП, включая и ШЛУ, – для больных с хроническим течением туберкулеза легких. Пациенты с МЛУ и устойчивостью МБТ только к основным ПТП имеют лучший клинический прогноз в плане лечения резервными ПТП. Больные с МЛУ в сочетании устойчивостью и к основным, и к резервным ПТП и ШЛУ имеют неблагоприятный прогноз, так как количество применяемых у них резервных ПТП крайне ограничено, что определяет необходимость более широкого применения хирургического лечения на этапе первичного выявления МЛУ МБТ.

Романова Екатерина Вячеславовна, тел. + 7 (903) 546-73-21, e-mail: tkb_3@mail.ru

СОПОСТАВЛЕНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, В ЛЕЧЕНИИ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗОВАЛОСЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

Д.А. Сутягина, А.С. Шпрыков, А.В. Павлуни

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Цель исследования

Сопоставление цитокинового статуса и результатов терапии больных инфильтративным туберкулезом легких, в комплексном лечении которых применялось низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ).

Материалы и методы

Обследовано 59 больных инфильтративным туберкулезом легких: основная группа – 34 пациента, в лечении которых использовали лазеротерапию, группа сравнения – 25 больных, в лечении которых НИЛИ не применялось. Среди пациентов преобладали мужчины (70,6% в основной группе и 76,0% в группе сравнения, $p > 0,05$).

Возраст пациентов основной группы составил в среднем $38,6 \pm 2,3$ года, в группе сравнения – $37,2 \pm 2,7$ года ($p > 0,05$). Бактериовыделение выявлено у 31 пациента основной группы (91,2%) и у 23 больных группы сравнения (92,0%, $p > 0,05$). Полости распада в легочной ткани определялись у 33 пациентов основной группы (97,1%) и 25 больных группы сравнения (100%, $p > 0,05$). Все пациенты получали стандартное противотуберкулезное лечение. Больным основной группы было проведено два курса НИЛИ: первый курс – с конца второй недели лечения, второй – через две недели после окончания первого курса (через 1,5 месяца лечения). Курс инфракрасного

воздействия, который проводили с помощью аппарата «Мустанг-2000», состоял из 15 ежедневных процедур, чрескожно с 2–4 точек на проекцию изменений в легких на грудную клетку, с частотой 50–150 Гц, мощностью 5–10 Вт, суммарное время воздействия составляло 6–12 мин. Определение концентрации интерферона- γ (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) в плазме крови проводили перед началом лечения с помощью набора реактивов «Вектор Бест» иммуноферментным методом. Нормальные уровни цитокинов были определены при обследовании 38 здоровых доноров и составили: ИФН- γ = $7,33 \pm 0,6$ пг/мл, ФНО- α = $0,75 \pm 0,05$ пг/мл.

Результаты и обсуждение

За первые два месяца лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 90,0% пациентов основной группы и 59,2% больных группы сравнения ($p = 0,02$). Средний срок прекращения бактериовыделения составил в основной группе $1,6 \pm 0,1$ мес., в группе сравнения – $2,4 \pm 0,3$ мес. ($p = 0,006$). В первые шесть месяцев лечения закрытие полостей распада достигнуто у 78,8% больных основной группы и 40,0% пациентов группы сравнения ($p = 0,006$). Средний срок закрытия полостей распада составил в основной группе $3,9 \pm 0,3$ мес., в группе сравнения – $5,0 \pm 0,4$ мес. ($p = 0,03$).

Исходные средние уровни ИФН- γ составили в основной группе $65,3 \pm 7,5$ пг/мл, в группе сравнения – $65,5 \pm 13,4$ пг/мл ($p > 0,05$). По исходному уровню ИФН- γ пациенты были разделены на две подгруппы: с высоким уровнем ИФН- γ (выше и в пределах средней концентрации, что соответствовало повышению концентрации ИФН- γ в семь раз по сравнению со здоровыми лицами) и с низким уровнем (ниже средней концентрации, то есть менее чем в семь раз по сравнению со здоровыми лицами). Высокий исходный уровень ИФН- γ зафиксирован у 19 больных (55,9%) основной группы и 12 (48,0%) группы сравнения ($p > 0,05$). При этом положительный результат лечения (прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада) в основной группе был получен в 94,7% случаев, что в 1,9 раза больше, чем в группе сравнения – 50,0% ($p = 0,007$). Низкий исходный уровень ИФН- γ определен у 44,1% (15 чел.) в основной группе и 52,0% (13 чел.) в группе сравнения ($p > 0,05$). При этом положительный результат лечения был достигнут у 10 больных (66,7%) основной группы и 9 (69,2%) больных группы сравнения, $p > 0,05$. При сравнении эффективности лечения в основной группе в двух подгруппах больных: лучшие результаты отмечены у пациентов с высокими значениями ИФН- γ (в 1,4 раза) – 94,7% против 66,7%

в подгруппе больных с низкими значениями ИФН- γ ($p = 0,05$). При сопоставлении эффективности лечения в группе сравнения в двух подгруппах больных: лучшие результаты отмечались у пациентов с низкими значениями ИФН- γ : 69,2% против 50,0% в подгруппе больных с высокими значениями цитокина ($p > 0,05$).

Исходные средние уровни ФНО- α составили в основной группе $4,0 \pm 0,3$ пг/мл, в группе сравнения – $3,7 \pm 0,4$ пг/мл ($p > 0,05$). По исходному уровню ФНО- α пациенты были разделены на две подгруппы: с высоким уровнем (выше и в пределах средней концентрации, что соответствовало повышению концентрации ФНО- α в 4,5 раза по сравнению со здоровыми лицами) и с низким уровнем (ниже средней концентрации – повышение ФНО- α менее чем в 4,5 раза). Высокий исходный уровень ФНО- α фиксирован у 21 пациента (61,8%) в основной группе и у 12 (48,0%) в группе сравнения ($p > 0,05$). Положительный результат лечения при этом достигнут в основной группе в 1,5 раза чаще – 90,5% против 58,3% в группе сравнения ($p = 0,04$). Низкий исходный уровень ФНО- α в основной группе и группе сравнения определялся соответственно у 38,2% и 52,0% пациентов ($p > 0,05$). Положительный результат лечения при этом отмечен в 69,2% случаев в основной группе и несколько реже в группе сравнения – 61,5% ($p > 0,05$). При сравнении эффективности лечения в основной группе в двух подгруппах больных: лучшие результаты отмечены у пациентов с высокими значениями ФНО- α (в 1,3 раза) – в 90,5% против 69,2% в подгруппе больных с более низкими значениями ФНО- α ($p > 0,05$). При сопоставлении эффективности лечения в группе сравнения в двух подгруппах больных результаты значительно не различались: положительный результат определялся у 58,3% в подгруппе пациентов с высокими уровнем ФНО- α против 61,5% в подгруппе больных с низкими значениями ФНО- α ($p > 0,05$).

Заключение

Использование НИЛИ в комплексном лечении туберкулеза позволяет повысить эффективность лечения. Сопоставление цитокинового статуса пациентов и результатов их лечения позволяет, по нашему мнению, предположить, что при повышении уровня ИФН- γ и ФНО- α , соответственно, в 7 и 4,5 раза и выше, по сравнению с уровнем этих цитокинов у здоровых доноров, использование НИЛИ в комплексной терапии туберкулеза позволяет получить лучшие результаты в лечении, чем в группе больных с более низким уровнем исследованных цитокинов и пациентов группы сравнения.

ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА

К.С. Фролова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность

Неспецифические воспалительные заболевания кишечника (НВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона – представляют собой хронические заболевания неизвестной этиологии, характеризующиеся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. Эти заболевания представляют одну из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии, инвалидизируя пациентов и снижая продолжительность их жизни. Консервативное лечение НВЗК включает применение препаратов, подавляющих иммунное воспаление: глюкокортикостероидов, аминосалицилатов, цитостатиков и антиметаболитов, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), которые позволяют добиться ремиссии заболеваний, снизить риск развития осложнений, приводящих к необходимости хирургического лечения. Однако иммуносупрессивные препараты, в особенности ингибиторы ФНО-α, значительно повышают риск развития туберкулеза, так как ФНО-α является ключевым медиатором гранулематозного воспаления – основы иммунного ответа макроорганизма при туберкулезе.

Цель исследования

Определить особенности развития и течения туберкулеза у больных НВЗК на фоне лечения с использованием ингибиторов ФНО-α.

Материалы и методы

В ходе скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции при лечении ГИБП в МНПЦ борьбы с туберкулезом на 01.09.2014 г. обследовано 182 больных с НВЗК, из которых 82 пациента – в ходе лечения ингибиторами ФНО-α. Среди них туберкулез развился у 9,8% (8 чел., 95%ДИ 3,3, 16,2%). Диагноз туберкулеза устанавливали на основании комплексного обследования, включавшего оценку данных анамнеза, жалоб, клинической картины, иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР), микробиологического исследования мокроты, рентгенологического исследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты

Среди восьми пациентов, заболевших туберкулезом на фоне лечения ингибиторами ФНО-α, было по 50% мужчин и женщин, их возраст на момент выявления туберкулеза составлял от 21 до 48 лет. У пяти пациентов установлен диагноз болезни Крона, у трех – язвенного колита; продолжительность НВЗК к моменту выявления туберкулеза составляла от одного года до 11 лет. В качестве базисной терапии все больные получали глюкокортикостероиды, аминосалицилаты, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклофосфан) по стандартным схемам. Перед назначением ингибиторов ФНО-α полный скрининг на туберкулез прошли 5 пациентов, у 3 проведено только рентгенологическое исследование органов грудной клетки; ни у кого из 8 пациентов не было выявлено ни активного туберкулеза, ни остаточных изменений после спонтанно излеченного туберкулеза. Из 6 пациентов, обследованных иммунологически перед началом лечения ингибиторами ФНО-α, положительная проба Манту (папула 15 мм) была отмечена только у одного мужчины 25 лет. Проба с АТР была отрицательной у всех обследованных (в том числе и у пациента с положительной пробой Манту), что давало основания для отрицательного заключения о латентной туберкулезной инфекции, в связи с чем превентивное противотуберкулезное лечение не было назначено ни одному из пациентов.

Инфликсимаб получали 7 больных, Адалимумаб – 1 пациент. Продолжительность лечения от первой введенной дозы до появления симптомов туберкулеза составило от 3 недель до 3 лет, причем наибольшей была длительность лечения у пациента с исходно положительной пробой Манту.

Туберкулез во всех случаях был выявлен при обследовании по поводу появления у пациентов респираторной и/или интоксикационной симптоматики. При выявлении были диагностированы следующие формы туберкулезного процесса: инфильтративный – у 4 пациентов (в том числе по одному больному с осложнениями в виде поражения бронхов, плеврита, полисерозита), диссеминированный – у 3 (в том числе у одного – в сочетании с поражением ВГЛУ) и генерализованный

туберкулез (поражение ВГЛУ с легочным компонентом по типу казеозной пневмонии, печени, селезенки и почек) – у 1 пациентки. Бактериовыделение имело место у семи из 8 больных, причем в 5 случаях выявлена лекарственная устойчивость микобактерий: у 1 пациентки монорезистентность к стрептомицину, а у 4 больных – множественная лекарственная устойчивость. Наличие распада легочной ткани выявлено у четырех больных.

Этиотропную химиотерапию проводили у 4 пациентов по режиму IV, у 2 – по режиму I, а у 2 остальных потребовалась коррекция I стандартного режима (с включением противотуберкулезных препаратов резервного ряда и линезолида) в связи с плохой переносимостью лечения на фоне тяжелого течения НВЗК (токсический гепатит на фоне приема рифампицина, анемия, гипоальбуминемия). Введение ингибиторов ФНО- α было прекращено у всех больных немедленно после установления диагноза туберкулеза, в связи с чем у двух больных отмечено обострение НВЗК, вынудившее повышать дозу системных глюкокортикостероидов до 0,5–1,0 мг/кг в сутки *per os*. В остальных случаях продолжен прием салицилатов, малых доз метилпреднизолона в течение всего курса противотуберкулезной терапии.

Продолжительность противотуберкулезной терапии составила от 6 до 18 месяцев. У всех пациентов на фоне терапии отмечены положительная клинико-рентгенологическая динамика, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в легких. В результате лечения прекращение бактериовыделения достигнуто у всех 7 больных с исходно обнаруженными в мокроте микобактериями

туберкулеза. Закрытие полостей распада отмечено у двух из 4 больных, а у двух других сохранялись тонкостенные буллезные полости. На 01.09.2014 г. два пациента продолжают лечение в стационаре по режиму интенсивной фазы, трое – лечатся по режиму фазы продолжения в амбулаторных условиях, у трех пациентов констатировано клиническое излечение туберкулеза с переводом в III группу диспансерного учета, в том числе одна пациентка (исходно не выделявшая микобактерии туберкулеза) – после успешной операции по поводу туберкулемы. Одна пациентка на фоне противотуберкулезной химиотерапии прооперирована по поводу язвенного колита (левосторонняя гемиколэктомия), обострения туберкулеза в послеоперационном периоде не последовало.

Заключение

Пациенты, получающие ингибиторы ФНО- α по поводу НВЗК, составляют высокую группу риска развития туберкулеза и нуждаются в тщательном обследовании и наблюдении как до назначения, так и во время лечения ГИБП. Примечательно, что в большинстве случаев туберкулез проявлял типичные для первичного процесса черты, причем имел распространенный характер. Несмотря на тяжелое фоновое заболевание и необходимость в продолжении иммуносупрессивной терапии, своевременное выявление, индивидуальный режим химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в сочетании с патогенетическим лечением обеспечивают положительный прогноз в лечении туберкулеза у данной категории больных.

Фролова Ксения Сергеевна, тел. + 7 (915) 260-42-21, e-mail: k.s.frolova@icloud.com

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Л.А. Шовкун, Е.Д. Камнос, Н.А. Володько

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Актуальность

Производные ГИНК относятся к наиболее эффективным препаратам для лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. Однако у данных препаратов, в частности, у изониазида, много побочных эффектов, связанных с токсическим поражением печени, ЦНС, почек, кожных покровов и ряда других органов и систем. Возникает необходимость в поиске новых лекарственных средств, не уступающих по эффективности

изониазиду, но имеющих меньше побочных эффектов. Одним из таких средств является отечественный противотуберкулезный препарат феназид, представляющий собой хелатный комплекс гидразида изоникотиновой кислоты с двухвалентным железом. Присоединение молекулы железа обусловило значительно более низкую токсичность препарата по сравнению с изониазидом (так как побочные эффекты изониазида связаны, главным образом, с хелатирующими свойствами этого

соединения); метаболизм феназида идет независимо от типа ацетилирования, что отменяет необходимость индивидуализации разовых и курсовых доз феназида. Кроме того, железо является прокатализатором пероксидазы, что может в определенной степени влиять на резистентность возбудителя. А снижение полярности молекулы изониазида облегчает диффузию его через липидную оболочку микобактерии. Тропность феназида к сидерофорам микобактерий туберкулеза обеспечивает направленный транспорт препарата непосредственно в клетки.

Цель исследования

Оценка эффективности применения препарата феназид в комплексной химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы

На клинической базе кафедры туберкулеза Ростовского ГМУ в ГБУ РО «Противотуберкулезный клинический диспансер» проведено контролируемое клиническое исследование 40 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Больные группы сравнения (20 чел.) получали лечение согласно I режиму химиотерапии (HRZS). Больным основной группы (20 чел.) изониазид был заменен на феназид (FnRZS). Обследование пациентов проводили, согласно Приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Эффективность лечения определяли по показателям абациллирования и закрытия полостей распада, оценивали также частоту и характер побочных токсических реакций.

Результаты

Эффективность режима химиотерапии FnRZS не имела достоверных различий с эффективностью режима HRZS

($p < 0,05$) по показателям абациллирования и закрытия полостей распада. Это свидетельствует о достаточно высокой активности препарата феназид, не уступающей активности изониазида. При оценке частоты и характера побочных явлений выявлено явное преимущество феназида. Частота побочных реакций у больных основной группы, получавших феназид, составила $5,0 \pm 5,0\%$, а у больных группы сравнения – $35,0 \pm 10,9\%$. У больных основной группы, получающих комбинацию FnRZS, побочных гепатотоксических и нейротоксических реакций не наблюдали, в то время как у больных группы сравнения, получающих комбинацию HRZS, в $20,0 \pm 10,3\%$ случаев отмечены гепатотоксические реакции и в $15,0 \pm 9,2\%$ случаев – нейротоксические. Частота аллергических реакций на препараты была одинаковой и составляла $5,0 \pm 5,0\%$ в обеих группах.

Заключение

Проведенное клиническое исследование показало высокую антибактериальную активность препарата феназид, не уступающую активности изониазида, при проведении химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких в фазе распада с наличием бактериовыделения. При включении в схему антибактериального лечения феназида отмечена низкая частота развития побочных эффектов, отсутствие гепатотоксических и нейротоксических реакций. Препарат феназид может быть рекомендован для применения в схемах лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Применение феназида реже сопровождается побочными реакциями в сравнении с изониазидом и может быть показано больным туберкулезом легких, имеющим сопутствующие заболевания центральной и периферической нервной системы, печени.

Шовкун Людмила Анатольевна, + 7 (928) 188-60-82, e-mail: Lshovkun@mail.ru

АНОМАЛИИ КОНСТИТУЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю.А. Яровая, О.И. Король, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России*

Актуальность

Аномалия конституции или диатез у ребенка при определенных условиях внешней среды может трансформироваться в болезнь. С 20-х годов XIX века до настоящего времени классическим является выделение четырех типов диатезов у детей: экссудативно-катарального,

лимфатико-гипопластического, нервно-артритического и аллергического. В основе первых трех лежат возрастоспецифические дисфункции созревания организма, перенапряжения в определенных системах. Атопический диатез наиболее точно соответствует генетически детерминированной особенности организма.

Цель исследования

Выявление детей с клиническими признаками диатезов при различном течении туберкулезной инфекции для коррекции патогенетического лечения.

Материалы и методы

Обследовано 104 ребенка, находившихся в туберкулезном отделении СПб ГУЗ «Детская инфекционная больница № 3» в 2012–2013 гг. Всем детям проводили комплексное углубленное фтизиатрическое обследование с использованием туберкулинодиагностики, препарата Диаскинтест®, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. По результатам обследования все пациенты были подразделены на три группы наблюдения: I группу составили 26 детей, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), II – 54 ребенка с диагностированными активными формами туберкулеза органов дыхания, III – 24 ребенка с остаточными изменениями после самопроизвольного перенесения туберкулеза.

Результаты

В каждой группе наблюдения были выявлены дети, имеющие клинические черты определенного диатеза. Среди пациентов, инфицированных МБТ без развития у них заболевания туберкулезом (I группа), в большей части случаев не было выявлено признаков диатеза (46,0%), проявления аллергического диатеза отмечены у 42,0%, лимфатико-гипопластического – у 8,0% (2 чел.) и нервно-артритического диатеза – 4,0% (1 чел.). Определение сенсibilизации к МБТ по результатам пробы Манту с 2 ТЕ подтверждало склонность к более частым гиперергическим реакциям у детей с клиническими признаками аллергического диатеза. Различий в выраженности результатов пробы с препаратом Диаскинтест® у данных пациентов выявлено не было.

У детей, переносящих активные формы туберкулеза органов дыхания (II группа), преобладали неосложненные формы (72,0%), в фазах продолжающегося обратного развития (60,0%). Клиническое обследование выявило, что примерно у половины детей (52,0%) не было выявлено признаков диатеза; доли детей с клиническими проявлениями лимфатико-гипопластического и нервно-артритического диатеза составили по 19,0%, детей с клиническими проявлениями аллергического

диатеза было только 11%. По результатам пробы Манту с 2ТЕ преобладала гиперергическая чувствительность к туберкулину во всех группах детей. Результаты пробы с препаратом Диаскинтест® были различны, однако у пациентов с аллергическим диатезом несколько реже развивались гиперергические реакции. Сравнительная структура клинических форм заболевания показала, что у детей с клиническими проявлениями аллергического диатеза не отмечалось осложненных форм заболевания. Наиболее часто осложненное течение туберкулеза имело место у детей с клиническими проявлениями лимфатико-гипопластического диатеза.

Признаков диатеза среди пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III группа) не было выявлено также в половине случаев (50,0%). Детей с клиническими проявлениями аллергического диатеза было значительно больше, чем во II группе наблюдения (38,0%); детей с проявлениями нервно-артритического диатеза было 13%; детей с проявлениями лимфатико-гипопластического диатеза не было выявлено. По результатам пробы Манту с 2 ТЕ у всех пациентов преобладала нормергическая чувствительность к туберкулину, у большинства детей также преобладали нормергические результаты пробы с препаратом Диаскинтест®.

Выводы

1. Дети с клиническими проявлениями лимфатико-гипопластического и нервно-артритического диатезов более предрасположены к развитию заболевания туберкулезом и, следовательно, нуждаются в периодических курсах иммуномодулирующей, общеукрепляющей терапии; препаратах, улучшающих метаболизм в мозговой ткани; адаптогенах.

2. Дети с клиническими проявлениями аллергического диатеза, благодаря повышенному уровню клеточного иммунитета, более резистентны к туберкулезной инфекции. Это следует учитывать при назначении гормонотерапии, которая у них показана при невозможности других видов коррекции аллергического статуса.

3. При ведении пациентов с аномалиями конституции следует учитывать определенные виды диеты, соблюдение лечебно-охранительного режима.

Яровая Юлия Анатольевна, + 7 (921) 345-21-67, e-mail: Julia_Yarovaya@mail.ru