

А.С.Кононец¹, С.Г.Сафонова¹, С.В.Сидорова¹, Н.Е.Хорошилова¹, Л.И.Голубева¹, В.Ю.Мишин^{1,2}

Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России

1 – ФСИН России;

2 – Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

A.S.Kononets, S.G.Safonova, S.V.Sidorova, N.E.Khoroshilova, L.I.Golubeva, V.Yu.Mishin

Clinical features and therapeutic efficacy in patients with pulmonary multidrug-resistant cavitary tuberculosis at Russian penitentiary system

Summary

The aim of this study was to analyze the course of the disease and efficacy of treatment of pulmonary multidrug-resistant (MDR) cavitary tuberculosis in antituberculosis settings of Russian penitentiary system. Drug resistant was studied using the method of absolute concentrations. Among 190 males with MBT-positive cavitary pulmonary tuberculosis followed-up in antituberculosis hospitals of Russian penitentiary system in Voronezh in 2003–2006, 79 patients ($41.6 \pm 3.4\%$) were yielded MDR strains resistant to the first-line antimycobacterial drugs and 111 patients ($58.4 \pm 3.4\%$) had strains resistant both to the first-line and the second-line drugs (isoniazid and rifampicin). Moreover, MBT strains resistant to cycloserine and quinolones were found in patients who have not been previously treated with these drugs. Both newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis and those with recurrent cavitary pulmonary tuberculosis had a high rate of primary and secondary MDR to the first-line and the second-line antimycobacterial drugs. Administration of I and IIA chemotherapeutic regimens in these patients resulted in occurrence of additional resistance to a wide spectrum of the first-line and the second-line antibiotics. Patients with chronic pulmonary tuberculosis are at high risk of MDR to combinations of the first-line and the second-line drugs and need other treatment strategies including surgical interventions. Tuberculosis patients with MDR to combinations of the first-line and the second-line drugs were characterized by more severe chronic course of the disease with extended lesions and large cavities in the lungs. Adverse events to the second-line drugs were seen in 42.6 % of the patients with cavitary tuberculosis. Of them, serious adverse events requiring cancellation of the drug and change in chemotherapeutic regimen were noted in 17.9 % of cases.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение течения заболевания и эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к основным и к сочетанию основных и резервных противотуберкулезных препаратов (ПТП) в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России. При исследовании лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) методом абсолютных концентраций у 190 мужчин, больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением по данным микроскопии и посева мокроты, лечившихся в противотуберкулезных больницах УФСИН г. Воронежа в 2003–2006 гг., у 79 ($41,6 \pm 3,4\%$) больных были выделены штаммы с МЛУ к основным ПТП и у 111 ($58,4 \pm 3,4\%$) пациентов – к сочетанию основных и резервных ПТП (изониазиду и рифампицину). Помимо этого, выявлялись штаммы МБТ, устойчивые к циклосерину и к фторхинолонам, хотя больные ранее не получали эти препараты. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом и у больных с рецидивами деструктивного туберкулеза легких отмечается высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным ПТП. При этом использование I и IIa режима химиотерапии ведет к формированию дополнительной МЛУ к большому числу основных и резервных ПТП. Больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что требует применения других, в том числе хирургических, методов лечения. Для больных с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП более характерно хроническое течение заболевания с тяжелой клинической картиной, большой распространенностью специфических изменений и большим размером каверн в легких. Нежелательные реакции на резервные ПТП были установлены у 42,6 % больных деструктивным туберкулезом легких, при этом неустраняемые реакции выявлялись в 17,9 % случаев, что требовало отмены препарата и изменения режима химиотерапии.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к сочетанию изониазида и рифампицина является наиболее неблагоприятной в эпидемическом и клиническом плане [1, 2]. В противотуберкулезных учреждениях пенитенциарной системы ФСИН России у бактериовыделителей, состоящих на учете на конец 2006 г., МЛУ МБТ диагностирована в 33,7 % случаев [3], в то время как у того же контингента в гражданском секторе – в 20,3 % [4].

У больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ специфический процесс обычно является распространенным, сопровождается тяжелыми деструктивными изменениями и носит прогрессирующий характер. Лечение таких пациентов затруднено, что приводит к развитию тяжелых, хронических и неизлечимых форм заболевания с неблагоприятным прогнозом [1, 5, 6].

В 2002 г. В.Ю.Мишин и др. [5] установили, что МЛУ МБТ может сочетаться не только с основными

противотуберкулезными препаратами (ПТП) (стрептомицином, пипразинамидом и этамбутолом), но и резервными (этионамидом, канамицином, капреомицином, циклосерином, парааминосалициловой кислотой (ПАСК) и фторхинолонами). Была предложена клиническая классификация с выделением 2 групп больных: 1-я группа — пациенты с МЛУ МБТ к основным ПТП, 2-я группа — с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. При МЛУ к основным ПТП резервные могут оказать бактериостатическое действие на МБТ, и химиотерапия оказывается эффективной. В то же время при МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП эффективность химиотерапии снижается, а при лекарственной устойчивости ко всем известным ПТП она бывает полностью неэффективной [5].

В 2006 г. эксперты ВОЗ обратили внимание на эту проблему ввиду роста частоты случаев лекарственной устойчивости к основным и резервным ПТП и эмпирически выделили больных с так называемой *extensively drug-resistance* (XDR). Под этим термином сначала подразумевалась устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину в сочетании с 3 из 6 резервных ПТП (канамицин, амикацин, капреомицин, тиамида, циклосерин, ПАСК и фторхинолоны) [7, 8]. Тем самым фактически фторхинолоны приравнивались к изониазиду и рифампицину, о чем еще в 2005 г. писал В.Ю. Мишин [9].

Среди подходов к химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ экспертами ВОЗ рекомендуется программа DOTS-PLUS, которая ориентирована только на больных с устойчивостью к основным ПТП [10]. Основу ее составляет длительная (≥ 24 месяца) химиотерапия комбинацией резервных ПТП, таких как протионамид, канамицин, капреомицин, циклосерин, ПАСК и фторхинолоны. Вопрос об эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к сочетанию основных и резервных препаратов остается открытым, т. к. отсутствуют данные по этой важной для фтизиатрии проблеме.

Целью настоящего исследования явилось изучение течения заболевания и эффективности лечения у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП среди контингентов противотуберкулезных учреждений ФСИН России.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 190 мужчин, больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением по данным микроскопии и посеву мокроты на питательные среды, лечившихся в противотуберкулезной больнице УФСИН г. Воронежа в период 2003–2006 гг. При исследовании лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций у всех больных были выделены штаммы с устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, при этом у 79 ($41,6 \pm 3,4$ %) больных были выделены штаммы с МЛУ к основным ПТП и

Таблица 1
Режимы химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ

Характер лекарственной устойчивости	Режим химиотерапии
HR	ZEKPtFq
HR + E	ZKPtCsFq
HR + S	EZKPtFq
HR + S + K	ZEPTFqCs
HR + ES + K + Pt	ZCaFqCsPas
HR + ES + K + Fq	ZEPTCsCap
HR + ES + K + Cs	ZEPTFqPas

Примечание: здесь и далее в таблицах Н – изониазид, R – рифампицин, S – стрептомицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, K – канамицин, Pt – протионамид, Fq – фторхинолон, Cap – капреомицин, Cs – циклосерин, Pas – ПАСК.

у 111 ($58,4 \pm 3,4$) человек — к сочетанию основных и резервных ПТП.

Наибольшей по численности оказалась возрастная группа 30–39 лет ($48,7 \pm 3,6$ %). У этих больных были диагностированы следующие клинические формы туберкулеза: фиброзно-кавернозный туберкулез — у 137 ($72,1 \pm 3,3$ %) пациентов, инфильтративный — у 34 ($17,9 \pm 2,8$ %) человек, диссеминированный — в 10 ($5,2 \pm 1,6$ %) и казеозная пневмония — в 9 ($4,7 \pm 1,5$ %) случаях.

Лечение проводилось по индивидуализированным режимам химиотерапии с учетом конкретной устойчивости МБТ к ПТП (табл. 1). При МЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину в сочетании с другими основными ПТП режим химиотерапии включал резервные препараты с использованием пипразинамида и этамбутола, если к ним сохранялась чувствительность МБТ. При МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП режим химиотерапии носил вынужденный характер, и в тех случаях, где набор резервных препаратов был ограничен ввиду устойчивости к ним МБТ, в режиме химиотерапии задействовали пипразинамид и этамбутол в сочетании с резервными препаратами [11]. В лечении больных широко использовались медикаментозные средства патогенетической направленности, такие как иммуностимуляторы (лейкинферон), антиоксиданты (витамин Е, α -токоферол), витамины и др. Результаты лечения оценивались через 9 месяцев от начала химиотерапии.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы *Excel XP*. Достоверность различий рассчитывали по коэффициенту Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Частота и характер множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом легких представлены в табл. 2. Как видно из приведенных данных, МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими основными ПТП была установлена у 79 из 190 ($41,6 \pm 3,6$ %) больных, при этом МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина встречалась всего в 3,7 % случаев, а в сочетании с другими основными

Таблица 2

Частота и характер МЛУ МБТ у больных деструктивным туберкулезом легких ($M \pm m$)

Общее число больных (%)	Характер МЛУ МБТ, абс. число (%)						
	HR	HR + E	HR + S	HR + S + K	HR + ES + K + Pt	HR + ES + K + Cs	HR + ES + K + Fq
190 (100)	7 (3,7 ± 1,4)	27 (14,2 ± 2,5)	45 (23,7 ± 3,1)	57 (30,0 ± 3,3)	37 (19,4 ± 2,9)	11 (5,8 ± 1,7)	63,2 ± 1,3

ПТП (с этамбутолом и стрептомицином) — у 72 из 190 (37,9 ± 3,5 %) больных. Следует отметить, что МЛУ проявлялась в виде сочетания изониазида, рифампицина и этамбутола у 14,2 % больных и в виде сочетания изониазида, рифампицина и стрептомицина — у 23,7 % пациентов.

МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП выявлена у 111 из 190 больных (58,4 ± 3,6 %). В этих случаях МЛУ в сочетании со стрептомицином и канамицином отмечалась у 30 % больных, МЛУ в сочетании с этамбутолом, стрептомицином, канамицином и протионамидом — у 19,4 %, МЛУ в сочетании с этамбутолом, стрептомицином и / или с цикloserином и фторхинолонами — соответственно у 5,8 и 3,2 %.

Следует обратить внимание и на тот факт, что у больных деструктивным туберкулезом легких выявлялись штаммы МБТ, устойчивые к цикloserину и фторхинолонам, хотя больные не получали эти ПТП на предыдущих этапах лечения.

Таким образом, спектр МЛУ МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими ПТП очень различен и требует более четкой дифференциации не по всей группе больных, а по конкретному характеру лекарственной устойчивости. Мы проанализировали частоту и характер МЛУ МБТ у различных групп пациентов с деструктивным туберкулезом легких. К группе впервые выявленных больных и больных с рецидивами туберкулеза легких были отнесены пациенты после неэффективного лечения в интенсивной фазе химиотерапии по I и IIa стандартным режимам, у которых через 3 месяца лечения микробиологическим методом посева мокроты на питательные среды установлена МЛУ МБТ. К группе больных с хроническим течением болезни были отнесены пациенты фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с давностью процесса от 5 до 10 лет с МБУ МБТ, по последним данным микробиологического исследования мокроты (табл. 3).

Среди 28 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких у 21 (75,0 ± 8,1 %) пациента была МЛУ МБТ в сочетании изониазида и

рифампицина с другими основными ПТП и только у 7 (25,0 ± 8,1 %) человек — МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП (21,4 % — к канамицину и 3,6 % — к канамицину и протионамиду). Следует отметить, что МЛУ у впервые выявленных больных к сочетанию с цикloserином или фторхинолонами выявлено не было.

Среди 25 больных с рецидивами деструктивного туберкулеза легких с МЛУ наблюдалась несколько другая ситуация. Так МЛУ к сочетанию основных ПТП встречалась у 13 из 25 (52,0 ± 9,9 %) больных, МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП уже в 48,0 ± 9,9 % (у 12 из 25 пациентов). При этом у 1 (4 %) больного была МЛУ к сочетанию с цикloserином и у 1 (4 %) пациента — с фторхинолонами.

Следовательно, у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами деструктивного туберкулеза легких имеет место высокий уровень первичной и вторичной МЛУ МБТ не только к основным, но и резервным ПТП. При этом использование I и IIa режимов химиотерапии ведет к формированию дополнительной МЛУ к большому числу основных и резервных ПТП — т. н. феномену индукции (усиления), нарастающей вторичной лекарственной устойчивости МБТ при стандартных курсах химиотерапии, описанной в 2000 г. В.Ю.Мишиным и В.И.Чукановым [12]. В этих случаях у впервые выявленных больных и пациентов с рецидивами деструктивного туберкулеза легких при высоком риске развития первичной и вторичной МЛУ МБТ в интенсивной фазе лечения необходимо применять стандартный режим химиотерапии IIб [11].

Среди 137 больных с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких только у 45 из 137 (32,8 ± 4,0 %) пациентов определялась МЛУ к сочетанию с основными ПТП, в то время как у 92 (67,2 ± 4,0 %) человек выявлялась МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что свидетельствует не только о довольно низкой эффективности лечения данной категории, но и, по-видимому, о неадекватных режимах химиотерапии на предыдущих этапах лечения.

Таблица 3

Частота и характер МЛУ МБТ у различных групп больных деструктивным туберкулезом легких ($M \pm m$)

Группа	Число больных, абс. число (%)	Характер МЛУ МБТ, абс. число (%)						
		HR	HR + E	HR + S	HR + S + K	HR + ES + K + Pt	HR + ES + K + Cs	HR + ES + K + Fq
Впервые выявленные	28 (100)	3 (10,7 ± 5,8)	7 (25,0 ± 8,1)	11 (39,3 ± 9,2)	6 (21,4 ± 7,7)	1 (3,6 ± 3,6)	—	—
С рецидивами заболевания	25 (100)	1 (4,0 ± 4,0)	3 (12,0 ± 6,5)	9 (36,0 ± 9,6)	7 (28,0 ± 9,0)	3 (12,0 ± 6,5)	1 (4,0 ± 4,0)	1 (4,0 ± 4,0)
С хроническим течением заболевания	137 (100)	3 (2,1 ± 1,2)	17 (12,4 ± 2,8)	25 (18,2 ± 4,5)	44 (32,1 ± 5,4)	33 (24,1 ± 3,6)	10 (7,3 ± 2,2)	5 (3,6 ± 1,6)

Таблица 4

Дифференциация больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в зависимости от распространенности специфического процесса и размера каверн в легких ($M \pm t$)

Характер МЛУ	Число больных (%)	Распространенность процесса, абс. число (%)			Размеры каверн, абс. число (%)		
		до 1 доли	1-2 доли	3-5 долей	1-2 см	3-4 см	> 4 см
HR	7 (100)	3 (42,8 ± 16,7)	4 (57,2 ± 16,7)	–	7 (100,0)	–	–
HR + E	27 (100)	12 (44,4 ± 9,6)	15 (55,6 ± 9,6)	–	12 (44,4 ± 9,6)	15 (55,6 ± 9,6)	–
HR + S	45 (100)	24 (53,3 ± 7,4)	19 (42,2 ± 9,5)	2 (4,4 ± 3,9)	26 (57,8 ± 7,4)	19 (42,2 ± 7,4)	–
HR + S + K	57 (100)	16 (28,1 ± 5,9)	32 (56,1 ± 6,6)	9 (15,8 ± 4,8)	26 (45,6 ± 6,6)	23 (40,4 ± 6,5)	8 (17,8 ± 5,1)
HR + ES + K + Pt	37 (100)	–	14 (37,8 ± 7,9)	23 (62,2 ± 7,9)	3 (8,1 ± 4,5)	18 (48,6 ± 8,2)	16 (43,2 ± 8,1)
HR + ES + K + Fq	11 (100)	–	3 (37,5 ± 14,5)	8 (72,7 ± 14,5)	–	6 (54,5 ± 15,0)	5 (45,5 ± 15,0)
HR + ES + K + Cs	6 (100)	–	–	6 (100,0)	–	2 (33,3 ± 19,2)	4 (66,7 ± 19,2)
Всего	190 (100)	55 (28,9 ± 3,3)	87 (45,8 ± 3,6)	48 (25,3 ± 9,9)	74 (38,9 ± 3,5)	83 (43,7 ± 3,6)	33 (17,4 ± 2,8)

Таким образом, больные с хроническими формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, что существенно осложняет химиотерапию, которая, как правило, будет неэффективна, поэтому потребуются другие методы лечения, в том числе оперативное вмешательство.

Дифференциация больных деструктивным туберкулезом легких в зависимости от распространенности специфического процесса и размеров каверн в легких представлена в табл. 4. Как следует из приведенных данных, в группе больных с МЛУ к сочетанию основных ПТП в основном встречались пациенты с локализацией процесса в 1-2 долях и с размером каверн 1-2 см. Как правило, это были пациенты с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и рецидивами заболевания.

В группе больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП было характерно поражение более 2 долей легких с кавернами большего размера до гигантских. У пациентов с МЛУ к основным ПТП клинические проявления заболевания были умеренно выражены, в то время как у больных с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП клинические проявления сопровождались выраженным синдромом интоксикации и бронхолегочными проявлениями болезни. Таким образом, для больных с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП более характерно хроническое течение заболевания с тя-

желой клинической картиной с большой распространенностью специфических изменений и с большим размером каверн в легких.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что МЛУ, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину может сочетаться не только с другими основными противотуберкулезными препаратами, но и почти в $1/3$ случаев — с резервными препаратами, что необходимо учитывать при проведении комбинированной химиотерапии.

Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких через 9 месяцев химиотерапии представлены в табл. 5. Только у 39,5 % больных прекратилось бактериовыделение и закрылись каверны в легких, у 33,1 % пациентов прекратилось бактериовыделение, но оставались каверны. В то же время у 19,5 % пациентов сохранялись бактериовыделение и каверны, и 7,9 % больных умерли по причине неуклонного прогрессирования и осложненного течения специфического процесса в легких.

У больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным ПТП (при сочетании изониазида и рифампицина с этамбутолом или стрептомицином) при использовании режимов химиотерапии резервными ПТП с учетом конкретной лекарственной чувствительности МБТ прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких было установлено у 46 из 79 (58,2 ± 5,5 %) пациентов, прекращение бактериовыделения, но при сохранении каверн — у 26 из 79 (32,9 ± 5,3 %) больных. Только

Таблица 5

Результаты лечения больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ через 9 месяцев химиотерапии ($M \pm t$)

Характер МЛУ	Число больных (%)	Результаты лечения, абс. число (%)			Умерло больных
		МБТ– Каверна–	МБТ– Каверна+	МБТ+ Каверна+	
HR	7 (100)	6 (85,7 ± 13,2)	1 (14,3 ± 13,2)	–	–
HR + E	27 (100)	9 (33,3 ± 9,1)	16 (59,3 ± 9,5)	2 (7,4 ± 5,0)	–
HR + S	45 (100)	31 (68,9 ± 6,9)	9 (20,0 ± 6,0)	5 (11,1 ± 4,7)	–
HR + S + K	57 (100)	25 (43,9 ± 6,6)	23 (40,6 ± 6,5)	9 (15,8 ± 4,8)	–
HR + ES + K + Pt	37 (100)	4 (10,8 ± 5,1)	14 (37,8 ± 7,9)	12 (32,4 ± 7,7)	7 (18,9 ± 6,4)
HR + ES + K + Fq	11 (100)	–	–	7 (63,6 ± 14,5)	4 (36,4 ± 14,5)
HR + ES + K + Cs	6 (100)	–	–	2 (33,3 ± 19,2)	4 (66,7 ± 19,2)
Всего	190 (100)	75 (39,5 ± 3,5)	63 (33,1 ± 3,4)	37 (19,5 ± 2,9)	15 (7,9 ± 1,9)

в 7 из 79 ($8,9 \pm 3,2$ %) случаев через 9 месяцев химиотерапии не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких.

Однако эти показатели существенно различались у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ к основным и к сочетанию основных и резервных ПТП. У пациентов с МЛУ к сочетанию изониазида, рифампицина, стрептомицина и канамицина прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких было установлено в 43,9 % случаев, прекращение бактериовыделения при сохранении каверн — в 40,6 %. У 15,8 % больных за 9 месяцев химиотерапии не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких.

Эффективность лечения существенно снижалась при развитии МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, при этом отмечались случаи смерти при прогрессирующем и осложненном течении туберкулеза. Так, при МЛУ МБТ к сочетанию основных ПТП с канамицином и протионамидом прекращение бактериовыделения и закрытие каверн в легких наблюдалось всего у 10,8 % пациентов, прекращение бактериовыделения, но с сохранением каверн — у 37,8 % больных. В 32,4 % случаев через 9 месяцев не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн, а у 7 пациентов исход был летальным.

У 54 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ к основным ПТП в сочетании с канамицином, фторхинолоном или циклосерином ни в одном случае не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, при этом умерли 8 пациентов. Всего исход был летальным у 15 больных в сроки от 7 до 9 месяцев от начала лечения. У 10 пациентов был фиброзно-кавернозный туберкулез, у 2 — диссеминированный и у 2 — казеозная пневмония. При этом у всех умерших пациентов установлена МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП, у 7 была устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и протионамиду, у 4 — к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и фторхинолонам и у 4 — к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и циклосерину. Основными причинами смерти у 10 больных явились генерализация и прогрессирование туберкулезного процесса, гемаспирация в результате легочного кровотечения встречались у 3 умерших, отек головного мозга при специфическом поражении оболочек мозга привел к смерти 2 пациентов.

Таким образом, химиотерапия резервными ПТП эффективна только у больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ к основным ПТП, в то время как для пациентов с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП она не действенна, что требует использовать весь арсенал комплексного лечения, включая коллапсотерапию и хирургические вмешательства.

Клиническими и лабораторными методами у 81 ($42,6 \pm 3,6$ %) из 190 больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ были выявлены нежелатель-

ные реакции на используемые ПТП. Анализ клинических проявлений и лабораторных исследований нежелательных реакций позволил установить, что частота побочного действия ПАСК составляла 78,1 %, протионамида — 50,1 %, циклосерина — 47,1 %, канамицина — 42,3 %, капреомицина — 23,1 %, ломефлоксацина — 5,7 %, офлоксацина — 5,8 %, левофлоксацина — 1,2 %.

Органные реакции при комбинированной химиотерапии резервными ПТП со стороны ЖКТ (тошнота, изжога, рвота, боли в животе, диарея) наблюдались в 42,8 % случаев, со стороны печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) — в 29,9 %, со стороны центральной и периферической нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, психоз, парестезии, ототоксичность и т. п.) — в 19,7 %, со стороны крови (анемия, агранулоцитоз, лимфопения) — в 18,4 %, нарушения функции почек — в 16,6 %, электролитные нарушения — в 16,1 %. Кожно-аллергические реакции и реакции гиперчувствительности отмечались у 36,9 % пациентов. Другие реакции, такие как артралгии, гипотиреозидизм, нарушения сердечно-сосудистой системы, расстройства зрения встречались с частотой от 0,6 до 7,7 % случаев.

Применение комплексного патогенетического лечения, как и непродолжительные перерывы в лечении, позволили у 67 ($82,7 \pm 4,2$ %) из 81 больных с побочными реакциями на резервные ПТП устранить нежелательные эффекты химиотерапии и продолжить лечение, не меняя комбинации назначенных противотуберкулезных препаратов. У 14 ($17,3 \pm 4,2$ %) из 81 пациента реакции носили неустраняемый характер и требовали отмены конкретного лекарственного средства и изменение начального режима химиотерапии.

Таким образом, применение резервных ПТП в режимах химиотерапии деструктивного туберкулеза легких с МЛУ МБТ вызывает значительное число нежелательных реакций, что затрудняет проведение качественного лечения данной категории больных и требует тщательного клинического и лабораторного мониторинга, а также проведения профилактики и комплексного патогенетического лечения медикаментозных осложнений.

Заключение

1. У пациентов с туберкулезом легких лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину может сочетаться как с другими основными (стрептомицин, пипразинамид и этамбутол), так и резервными ПТП, при этом наиболее тяжелое течение заболевания и более распространенные инфильтративно-деструктивные процессы выявляются при МЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов.
2. Режим химиотерапии комбинацией резервных препаратов высоко эффективен только у больных с МЛУ к сочетанию изониазида и рифампицина с другими основными ПТП, тогда как при МЛУ

к сочетанию основных и резервных препаратов данный режим химиотерапии неэффективен.

3. Нежелательные реакции на используемые резервные ПТП были установлены у 42,6 % больных деструктивным туберкулезом легких, при этом они были неустраняемыми в 17,9 % случаев, что требовало отмены конкретного препарата и изменения режима химиотерапии.

Литература

1. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. Пульмонология 4; 2001: 40–46.
2. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 1997.
3. Кононец А.С. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы. Человек: преступление и наказание 2007; 4: 13–14.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж; 2007.
5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18–23.
6. Соколова Г.Б., Богадельникова И.В., Бирон М.Г. и др. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза. Пробл. туб. 2006; 12: 16–20.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world-wide. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 7 (55): 301–305.
8. Migliori G.B., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M.C. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? Eur. Respir J. 2007; 29 (3): 423–427.
9. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: Учеб. пособие для врачей. М: МГМСУ; 2005.
10. Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrug resistance tuberculosis [MDR-TB]. Geneva: WHO; 2000.
11. Мишин В.Ю. Режимы химиотерапии. В кн.: Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия: Национальное руководство. М.; 2007; гл. 27: 418–427.
12. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн.: X Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. С.-Пб. 2000. 293.

Поступила 03.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-002.5-085.2/.3