

В.Ю. Мишин

ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Кафедра туберкулеза Московского государственного медико-стоматологического университета

DRUG-RESISTANT LUNG TUBERCULOSIS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

V. Yu. Mishin

S u m m a r y

The article contains data of clinical monitoring of 106 patients with drug-resistant tuberculosis. The great attention was paid to various microbiological methods of *Micobacterium tuberculosis* drug sensitivity investigation including sputum investigation with the method of absolute concentrations and the *BACTEC-46 TB* system.

An important role of timely correction of the therapy using the express-method of detection *Mycobacterium*'s sensitivity to anti-tuberculosis drugs to arise the chemotherapy efficacy for drug-resistant lung tuberculosis was highlighted.

Studying of efficiency of various anti-tuberculosis drug combinations in drug-resistant lung tuberculosis patients is of great importance for concrete *Micobacteria* drug resistance. The necessity was shown to add two reserve drugs at least to the chemotherapeutic scheme for patients with the resistance to isoniazid and rifampicine and 5 reserve drugs at least for patients with multidrug resistance.

Recommendations were given to treat different groups of patients with drug resistant lung tuberculosis.

Р е з ю м е

В статье приводятся данные динамических клинических наблюдений за 106 больными лекарственно устойчивым туберкулезом легких. Особое внимание уделено значению различных методов микробиологического исследования лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (исследования мокроты методом абсолютных концентраций и в системе *BACTEC-46 TB*).

Отмечена важная роль своевременной коррекции лечения по быстрым методам определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам в повышении эффективности химиотерапии лекарственно устойчивого туберкулеза легких.

Важное место отводится изучению эффективности различных комбинаций противотуберкулезных препаратов у больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких при конкретной лекарственной резистентности микобактерий. Показано, что у больных с резистентностью к изониазиду или рифампицину в режим химиотерапии необходимо вводить не менее двух, а у пациентов с множественной лекарственной резистентностью — не менее пяти резервных химиопрепаратов.

Приведены рекомендации по лечению различных групп больных лекарственно устойчивым туберкулезом легких.

Лекарственно-устойчивый туберкулез легких (ЛУТЛ) развивается у больных, выделяющих лекарственно-резистентные (ЛР) микобактерии туберкулеза (МБТ) [4]. Формирование резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам — одна из главных причин недостаточно эффективной химиотерапии. В виду этого больные ЛУТЛ длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих ЛР МБТ. Чем большее число больных выделяют ЛР МБТ, тем выше риск распространения инфекции среди здоровых и появления новых случаев заболевания [9].

Феномен ЛР МБТ имеет важное клиническое значение. В большой и активно размножающейся микобактериальной популяции всегда имеется небольшое

количество ЛР-мутантов, которые при правильной и адекватной химиотерапии практического значения не имеют. Однако, если лечение противотуберкулезными препаратами проводится неправильно и не контролируется медицинскими работниками, то по мере уменьшения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии изменяется соотношение между количеством чувствительных и резистентных МБТ [8]. В этих условиях происходит размножение главным образом ЛР МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается [3].

Следовательно, в клинической практике необходимо исследовать ЛР МБТ и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса в легких.

В последние годы в связи с ухудшением эпидемической ситуации в России существенно нарастает число больных, выделяющих ЛР МБТ к основным и самым активным противотуберкулезным препаратам, обладающим бактерицидным действием, таким как изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин. По данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН, у каждого второго впервые выявленного и ранее не леченного противотуберкулезными препаратами больного в мокроте выявлялись ЛР МБТ, из них у 27,7% была резистентность к 2 основным противотуберкулезным препаратам — изониазиду и рифампицину. При хроническом фиброзно-кавернозном туберкулезе частота вторичной ЛР штаммов МБТ возрастает до 95,5% случаев [9].

Для повышения эффективности лечения ЛУТЛ необходимо в первую очередь использовать ускоренные бактериологические методы обнаружения ЛР МБТ, что позволит своевременно изменять режим химиотерапии, отменив препараты, к которым выявлена резистентность МБТ, и назначить противотуберкулезные средства, к которым чувствительность МБТ сохранена [3,5,6,10].

Исследование ЛР МБТ в настоящее время возможно по непрямому и прямому методу исследования мокроты при посеве на плотные питательные среды, в которые добавляются стандартные концентрации противотуберкулезных препаратов, так называемый метод абсолютных концентраций. Метод абсолютных концентраций исследования ЛР МБТ основан на добавлении в плотную питательную яичную среду Левинштейна-Йенсена определенных стандартных концентраций химиопрепаратов, которые принято называть предельными при расчете в мкг/мл. Для изониазида это составляет 1 мкг/мл, рифампицина — 40 мкг/мл, стрептомицина — 10 мкг/мл, этамбутола — 2 мкг/мл, канамицина — 30 мкг/мл, амикацина — 8 мкг/мл, протионамида (этионамида) — 30 мкг/мл, офлоксацина (таривида) — 5 мкг/мл, ломефлоксацина (максаквина) — 7 мкг/мл, циклосерина — 30 мкг/мл и пиразинамида — 100 мкг/мл. Определение ЛР МБТ к пиразинамиду проводят на специально приготовленной яичной среде с pH 5,5—5,6. Культура МБТ считается резистентной к той или иной концентрации противотуберкулезных препаратов, которая содержится в пробирке, если в пробирке со средой выросло более 20 колоний.

При прямом методе исследования результаты определения чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам учитываются на 21—28-й день, что позволяет в этот срок провести коррекцию химиотерапии.

Непрямой метод определения чувствительности МБТ требует от 30 до 45 сут. При этом коррекция химиотерапии носит отсроченный характер, как правило, уже на конечном этапе интенсивной фазы химиотерапии.

В последнее время нами для ускоренного определения лекарственной чувствительности применялся радиометрический метод с использованием автоматической системы *BACTEC-460 TB* (*Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD*), которая позволяет выявлять лекарственную резистентность МБТ на жидкой среде *Middlebrook 7H9*, содержащую радиоактивный C_{14} .

При размножении МБТ утилизируют C_{14} и выделяют $C_{14}O_2$, в этом случае учет идет по нарастанию $C_{14}O_2$. Наличие роста регистрируется на 4—5-й день от момента посева, учет идет в течение 6 нед.

Вторая и не менее важная задача — это правильное лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких с применением современных режимов химиотерапии с использованием в интенсивной фазе лечения комбинации из 4—5 основных противотуберкулезных препаратов до получения результатов ЛР МБТ [3]. В этих случаях существенно повышается вероятность того, что даже при наличии первичной лекарственной устойчивости МБТ бактериостатическое действие окажут 2 или 3 химиопрепарата, к которым чувствительность сохранена. Именно несоблюдение научно-обоснованных режимов контролируемой химиотерапии в лечении впервые выявленных больных и назначение им в большинстве случаев 2—3 химиопрепаратов, в конечном счете, ведет к формированию вторичной ЛР МБТ.

Наличие у больного туберкулезом легких ЛР МБТ существенно снижает эффективность лечения, приводит к появлению хронических и неизлечимых форм, а в ряде случаев и к летальным исходам. Особенно тяжело протекает ЛУТЛ у больных, которые имеют множественную ЛР, как минимум к изониазиду и рифампицину, т.е. к основным и самым активным противотуберкулезным препаратам [3,4,8]. Множественная ЛР МБТ является на сегодня наиболее тяжелой формой бактериальной устойчивости, а специфические поражения легких при этом имеют распространенный характер с тяжелыми клиническими проявлениями [4]. ЛР МБТ имеет не только чисто клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с чувствительными МБТ к основным химиопрепаратам. Поэтому разработка тактики и современной методологии лечения ЛУТЛ является одним из важнейших и приоритетных направлений современной фтизиатрии.

Основной целью этого исследования явилась оценка эффективности диагностики и различных схем и режимов химиотерапии больных ЛУТЛ, выделяющих МБТ, резистентных к одному или более основным противотуберкулезным препаратам.

Под наблюдением находилось 106 больных с деструктивными формами ЛУТЛ в возрасте от 20 до 60 лет. Диссеминированный туберкулез был у 21, инфильтративный — у 22, казеозная пневмония — у 15 и фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 48 больных. У 106 пациентов при микробиологическом исследовании мокроты методом абсолютных концентраций выявлены МБТ, резистентные к основным противотуберкулезным препаратам. Параллельно у 62 больных использовали прямой метод определения чувствительности МБТ и у 22 определение чувствительности проводили радиометрическим методом с использованием системы *BACTEC-460 TB*. Контрольную группу составили 25 пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких, выделяющих МБТ, чувствительных к основным противотуберкулезным препаратам.

С клинической точки зрения 106 больных, выделяющих ЛР МБТ, были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 67 впервые выявленных больных, которые ранее никогда не принимали противотуберкулезных препаратов. Однако среди них было 20 пациентов, которые уже лечились стрептомицином, канамицином, амикацином, рифампицином и фторхинолонами по поводу неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, ЛОР-органов и др.

Во 2-ю группу вошло 39 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые уже неоднократно и неэффективно лечились как основными, так и резервными препаратами, такими как этионамид (протионамид), канамицин, амикацин, офлоксацин или ципрофлоксацин.

Частота и характер ЛР МБТ у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в выделенных группах представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, для 1-й группы больных была характерна ЛР МБТ к одному или двум противотуберкулезным аминогликозидам. Следует особо обратить внимание на частоту первичной резистентности у больных 1-й группы, где она установлена в 81,3% к стрептомицину и канамицину и в 58,8% к рифампицину. Столь высокую первичную ЛР к аминогликозидам и рифампицину можно объяснить тем, что данные противотуберкулезные антибиотики еще необоснованно применяются врачами общей лечебной сети при лечении неспецифических воспалительных заболеваний, в том числе и легких. Короткие курсы и неадекватные дозы препаратов могут за короткое время привести к формированию вторичной ЛР МБТ [3]. Уже настало время, чтобы данные препараты не применялись в лечении неспецифических воспалительных заболеваний, а их номенклатура была бы исключена из продажи в аптеках. В противном случае в ближайшее время в виду необоснованного применения этих лекарственных средств мы будем иметь ЛР МБТ к стрептомицину,

канамицину, амикацину и рифампицину и тем самым исключим эти препараты из лечения больных туберкулезом. Обращает внимание также высокая частота первичной множественной ЛР МБТ у впервые выявленных больных 1-й группы (46,3% случаев). Это свидетельствует о высоком риске экзогенной суперинфекции ЛР МБТ, что определяет их большую эпидемиологическую опасность в современных условиях.

У больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (2-я группа), как правило, преобладали пациенты с вторичной множественной ЛР МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами (53,7% случаев). Естественно, тактика лечения и подбор схем и режимов химиотерапии у этой группы больных будут различными.

Больным с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ до получения сведений о лекарственной чувствительности МБТ интенсивную фазу химиотерапии, направленную на подавление быстро размножающейся микобактериальной популяции, начинали с применения в течение 2—3 мес 4—5 основных препаратов: изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина или этамбутола. Коррекция химиотерапии с заменой основных препаратов на резервные проводилась только после получения данных микробиологического исследования и определения чувствительности МБТ. При этом интенсивная фаза химиотерапии после замены препаратов продолжалась еще в течение 2—3 мес до прекращения бактериовыделения.

Вторая фаза продолжения лечения, направленная на предотвращение возобновления процесса репликации и нового размножения оставшейся микобактериальной популяции, а также воздействия на медленно размножающиеся и персистирующие МБТ, продолжалась в течение 6 мес теми противотуберкулезными препаратами, к которым сохранилась чувствительность МБТ [3].

В клинических условиях среди впервые выявленных больных 1-й группы при выявлении ЛР МБТ к противотуберкулезным препаратам могут быть пациенты:

Таблица 1

Частота и характер ЛР МБТ у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в выделенных группах

Характер лекарственной резистентности	Число больных	1-я группа	2-я группа
Монорезистентность к S или K	18	15 83,3	3 16,7
Резистентность к S и K	16	13 81,3	3 18,7
Резистентность к H+др.	14	10 71,4	4 28,6
Резистентность к R+др.	17	10 58,8	7 41,2
Резистентность к H+R+другие химиопрепараты	41	19 46,3	22 53,7

Примечание. Здесь и в табл.2 и 3: H — изониазид, R — рифампицин, S — стрептомицин, K — канамицин.

Возможные режимы химиотерапии при лечении больных с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ (1-я группа)

Резистентность МБТ	Режим химиотерапии	Длительность интенсивной фазы лечения, мес	Режим химиотерапии	Длительность фазы продолжения лечения, мес
S	H+R+Z+E	2	H+R	4
S+K	H+R+Z+E	2	H+R	4
H+S	R+Z+E+Et(Pr)+K	3	R+Z+Et(Pr)	9
H+S+K	R+Z+E+Et(Pr)+A	3	R+Z+Et(Pr)	9
H+S+E	R+Z+Et(Pr)+K+Fq	3	R+Z+Et(Pr)	9
R+S	H+Z+E+Et(Pr)+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+S+K	H+Z+E+Et(Pr)+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+E+S	H+Z+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+E+K	H+Z+Et(Pr)+A+Fq(Rf)	3	H+Z+Et(Pr)	9
R+Z	H+E+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
R+Z+S	H+E+Et(Pr)+K+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
R+Z+K	H+E+Et(Pr)+A+Fq(Rf)	3	H+E+Et(Pr)	9
H+R+другие ПТП	Pr+Fq+Kap+Сус+Pas	3	Pr+Fq+Pas	12

Примечание: Z — пиразинамид, E — этамбутол, Et — этионамид, Pr — протионамид, A — амикацин, Fq — фторхинолоны (Of — офлоксацин, Cip — ципрофлоксацин, Lom — ломефлоксацин), Rf — рифамбутин, Kap — капреомицин, Сус — циклосерин, Pas — ПАСК, ПТП — противотуберкулезные препараты.

- выделяющие МБТ, резистентные как минимум к изониазиду;
- выделяющие МБТ, резистентные как минимум к рифампицину;
- выделяющие МБТ, резистентные к отдельным противотуберкулезным препаратам или к их сочетанию, но не к изониазиду или рифампицину;
- выделяющие МБТ с множественной ЛР МБТ к изониазиду, рифампицину и другим противотуберкулезным препаратам.

В этих случаях в режим химиотерапии вносятся изменения путем замены противотуберкулезных препаратов, к которым установлена ЛР МБТ, при сохранении основных химиопрепаратов, к которым сохранилась чувствительность.

Следует отметить, что при выявлении резистентности МБТ отдельно к изониазиду или рифампицину в режим химиотерапии необходимо вводить не менее двух резервных противотуберкулезных препаратов и удлинять сроки лечения. Один резервный противотуберкулезный препарат никогда не добавляют к неэффективному режиму из-за опасности монотерапии и формирования индуцированной вторичной ЛР МБТ [7]. При множественной ЛР МБТ лечение проводится комбинацией резервных противотуберкулезных препаратов.

Возможные схемы и режимы химиотерапии при выявлении ЛР МБТ больных 1-й группы с впервые выявленными деструктивными формами ЛУТЛ представлены в табл.2.

При лечении больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной ЛР МБТ к изониазиду, рифампицину и другим противотубер-

кулезным препаратам (2-я группа) наиболее эффективным режимом химиотерапии является комбинация, состоящая не менее чем из 5 резервных препаратов: этионамида (протионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина), капреомицина, циклосерина и ПАСК. Однако при отсутствии циклосерина, капреомицина или ПАСК, которые не всегда имеются на фармацевтическом рынке России, возможно применение в схеме лечения протионамида (этионамида), канамицина (амикацина) и фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина) в сочетании с пиразинамидом и этамбутолом, к которым медленно и довольно редко формируется ЛР МБТ [3]. При лечении ЛУТЛ может применяться также рифабутин (микобутин), так как от 10 до 15% штаммов МБТ, резистентных к рифампицину, могут быть чувствительны к рифабутину. В данных условиях может быть также применен относительно новый препарат фторхинолонового ряда — ломефлоксацин (максаквин), эффективность которого доказано у больных ЛУТЛ, особенно осложненной вторичной неспецифической бронхолегочной инфекцией [2]. Этот режим химиотерапии использовался у 11 пациентов 2-й группы.

В режиме лечения других 11 больных 2-й группы использовался циклосерин в комбинации с протионамидом (этионамидом), канамицином (амикацином), фторхинолоном и пиразинамидом.

Все резервные препараты обладают довольно низкой бактериостатической активностью, поэтому общая длительность химиотерапии у больных с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и с множественной ЛР МБТ должна составлять не менее 12 мес.

Таблица 3

Частота и характер прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ

Лекарственная резистентность МБТ	Число больных	Срок прекращения выделения МБТ, мес			МБТ (+) после 6 мес
		1—2	3—4	5—6	
Чувствительные	25	23 92,0%	2 8,0%	—	—
Монорезистентные к S или K	18	16 88,9%	2 11,1%	—	—
Резистентные к S и K	16	13 81,3%	3 18,7%	—	—
Резистентные к H+др.	14	6 42,8%	4 28,6%	4 28,6%	—
Резистентные к R+др.	17	9 52,9%	3 17,6%	4 23,5%	1 5,9%
Резистентные к H+R+другие химиопрепараты	41	11 26,8%	11 26,8%	7 17,1%	12 29,3%

При отсутствии эффекта от проводимой химиотерапии резервными противотуберкулезными препаратами возможно применение лечебного пневмоторакса и хирургических методов лечения [1,5]. Во избежание серьезных осложнений и возможных летальных последствий при хирургических вмешательствах оперировать следует при самом низком уровне микобактериальной популяции, выявляемой при микроскопии мокроты по Цилю-Нильсену или при посеве мокроты на питательные среды. После операции следует продолжать применять тот же режим химиотерапии минимум 8—10 мес. Лечебный искусственный пневмоторакс у больных с деструктивными формами ЛУТЛ должен продолжаться не менее 12 мес.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в процессе комбинированной химиотерапии представлены табл.3.

Как видно из табл.3, у больных с монорезистентностью к стрептомицину или канамицину и дрезистентностью к стрептомицину и канамицину частота прекращения бактериовыделения к концу 2-го и 4-го месяцев химиотерапии существенно не отличалась ($p>0,05$). При

этом эффективность химиотерапии у этих пациентов практически не отличалась от эффективности лечения у больных с деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-чувствительные МБТ.

В то же время у больных с резистентностью МБТ к изониазиду или рифампицину в сочетании с одним или двумя другими основными противотуберкулезными препаратами, где из схемы химиотерапии исключались эти два самых эффективных бактерицидных препарата, темпы прекращения бактериовыделения за эти же сроки наблюдения были существенно ниже по сравнению с пациентами, имеющими монорезистентность или устойчивость МБТ к стрептомицину и канамицину ($p<0,05$).

Так, к концу 2-го месяца химиотерапии прекращение бактериовыделения было установлено только у 42,8% пациентов с ЛР МБТ к изониазиду и другим основным препаратам и у 52,9% — с ЛР к рифампицину и другим препаратам. Это диктовало продление сроков интенсивной фазы химиотерапии еще на 3—4 мес до прекращения бактериовыделения. К концу же этого срока у больных с ЛР МБТ к изониазиду или рифам-

Таблица 4

Частота и характер прекращения бактериовыделения у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в зависимости от коррекции режима химиотерапии по различным методам определения ЛР МБТ

Метод выявления лекарственной резистентности МБТ	Число больных с коррекцией химиотерапии по методу выявления лекарственной резистентности МБТ	Срок прекращения бактериовыделения, мес			Число больных с МБТ через 6 мес
		1—2	3—4	5—6	
ВАСТЕС—460	22	19 86,4%	3 13,6%	—	—
Прямой	62	31 50,0%	18 29,0%	13 21,0%	—
Непрямой	62	6 9,7%	33 53,2%	8 12,9%	15 24,3%

пищину и другим основным химиопрепаратам удавалось достигнуть прекращения бактериовыделения соответственно в 100 и 94,1% случаев.

Следовательно, при выявлении ЛР МБТ, по крайней мере к изониазиду или рифампицину, и заменой их на резервные химиопрепараты, такие как протионамид (этионамид), канамицин (амикацин), фторхинолоны, обладающие более низкой бактериостатической активностью, интенсивная фаза химиотерапии должна быть продлена еще на 3—4 мес от момента коррекции лечения до прекращения бактериовыделения.

Наиболее низкая эффективность лечения по темпам прекращения бактериовыделения была установлена у больных с деструктивными формами ЛУТЛ с множественной ЛР МБТ к изониазиду и рифампицину. Эти больные, как правило, принимали комбинацию из резервных химиопрепаратов протионамида (этионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов или циклосерина в сочетании с пиразинамидом и этамбутолом. Данный режим химиотерапии (см. табл. 3) к концу 2-го месяца позволил абациллировать 26,8%, а к концу 4-го — всего 53,6% пациентов. И только к концу 6-го месяца химиотерапии прекращение бактериовыделения удалось достигнуть в 70,7% случаев. 29,3% больных оставались бактериовыделителями и после 6-го месяца лечения. Основной причиной неэффективности химиотерапии в этих случаях была индукция (усиление) вторичной ЛР МБТ, не только к основным, но и резервным химиопрепаратам [7].

Таким образом, при любом выбранном режиме, особенно когда используются резервные препараты, лечение должно проводиться длительно и под непосредственным медицинским контролем, а также обязательным контролем бактериологических результатов лекарственной устойчивости МБТ в процессе проведения лечения не реже 1 раза в месяц.

Из вышеприведенных данных следует, что снижение эффективности химиотерапии больных с ЛУТЛ по показателю прекращения бактериовыделения полностью зависит от наличия и характера ЛР МБТ к противотуберкулезным препаратам. Особенно опасна множественная ЛР МБТ. Поэтому своевременная и быстрая коррекция химиотерапии с заменой препаратов, к которым выявлена устойчивость МБТ, на препараты, к которым сохранена чувствительность, является основным фактором повышения эффективности лечения данной категории больных туберкулезом легких.

Мы провели анализ эффективности химиотерапии у больных с деструктивными формами ЛУТЛ в зависимости от коррекции лечения по различным методам выявления чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Были использованы ускоренные методы, такие как система ВАСТЕС-460, у 22, прямой метод посева мокроты на питательные среды с противотуберкулезными препаратами у 62, а также традиционный непрямой метод выявления лекарственной чувствительности — метод абсолютных концентраций у 62 пациентов (табл. 4).

Как следует из табл. 4, при коррекции химиотерапии по данным системы ВАСТЕС-460 прекращение

бактериовыделения наступало в 100% случаев к окончанию интенсивной фазы лечения (к 3—4-му месяцу), при коррекции химиотерапии по прямому методу прекращение бактериовыделения за эти же сроки было у 79,0% пациентов, а по непрямому методу — только 62,9% больных ($p < 0,05$).

Следовательно, быстрая и своевременная коррекция химиотерапии по данным, полученным ускоренными методами определения лекарственной чувствительности МБТ, является существенным и наиболее важным моментом в повышении эффективности лечения пациентов с ЛУТЛ. Однако следует отметить, что система ВАСТЕС-460 является в настоящее время очень дорогостоящим методом и поэтому еще труднодоступным в практике противотуберкулезных диспансеров.

Заключение

Повышение эффективности лечения больных с ЛУТЛ в значительной степени зависит от быстрой и своевременной микробиологической диагностики ЛР МБТ и соответствующей коррекции химиотерапии с заменой противотуберкулезных препаратов, к которым развилась ЛР МБТ, на препараты, к которым чувствительность МБТ сохранена. Чем ранее проведена коррекция лечения, тем быстрее происходит уничтожение ЛР микобактериальной популяции и тем выше эффективность химиотерапии. Длительно сохраняющаяся и размножающаяся микобактериальная популяция поддерживает воспалительный процесс, ведет к его прогрессированию. Для лечения больных ЛУТЛ, особенно с множественной ЛР МБТ, необходимо использование резервных препаратов протионамида (этионамида), канамицина (амикацина), фторхинолонов (офлоксацина, ципрофлоксацина или ломефлоксацина), циклосерина, рифабутина, капреомицина и ПАСК. Эти препараты в отличие от основных (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, стрептомицина) дорогостоящие и менее эффективные, имеют много побочных эффектов, а такие как циклосерин, каприомицин и ПАСК еще недостаточно присутствуют на фармацевтическом рынке в РФ. Они должны быть доступны только для специализированных противотуберкулезных учреждений, а не для свободной продажи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Осадчая О.В. Искусственный пневмоторакс при лечении полирезистентного туберкулеза легких. В кн.: 9 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1999. 172.
2. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Мартынова Л.П. Эффективность применения ломефлоксацина в комплексном лечении больных с полирезистентным туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхо-легочной инфекцией. Пробл. туб. 1999; 6: 20—22.
3. Мишин В.Ю., Степанян И.Э. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости. Рус. мед. журн. 2000; 12: 496—509.
4. Мишин В.Ю. Современная стратегия лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких. Лечащий врач 2000; 3: 4—9.

5. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Наумов В.Н. Современные подходы к повышению эффективности химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. В кн.: Химиотерапия туберкулеза. М.; 2000. 48—49.
6. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. В кн.: Инфекционные болезни на рубеже 21 века: Материалы науч. конф. 1 ММА. М.; 2000; ч. 2: 4.
7. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн.: 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. СПб.; 2000. 293.
8. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Васильева И.А. Полирезистентный туберкулез — проблемы выявления и лечения. Бюл. Сиб. отд-ния РАМН 2000; 1: 56—62.
9. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva; 1997.
10. Mishin V. Ways to improve acacia of drug-resistant pulmonary TB treatment. Clin. Microbiol. Infect. 2000; 6 (suppl.): 67—68.

Поступила 06.05.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002.5-085.849.19

Н.А.Жук, Е.Е.Калинина, М.В.Левченко

ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Противотуберкулезный диспансер № 17, Москва

LASER THERAPY IN TREATMENT AND REHABILITATION OF LUNG TUBERCULOSIS

N.A.Zhuk, E.E.Kalinina, M.V.Levchenko

Summary

Combined chemotherapy and laser therapy were used together with a rehabilitation complex in 159 patients of the basic group. After 3-month treatment Mycobacterium tuberculosis stopped to be isolated in 80.1% of the patients and decay cavities vanished in 65.7%. The control group involved 87 patients, and the corresponding parameters for them were 56.2% and 40.3%. After 6-month complex therapy 94.8% of the basic group patients ceased to excrete Mycobacterium tuberculosis and decay cavities disappeared in 85.1%. The control group received a standard chemotherapy showed 68.5% and 40.3% accordingly. Lung function became normal in 64.0% of the patients treated with the rehabilitation complex and ventilation disorders became moderate in 30.2%. The control group demonstrated 40.2% and 21.7% correspondingly.

Резюме

Комбинированная химио-лазеротерапия сочеталась с комплексом реабилитационных воздействий у 159 больных основной группы. К 3 мес лечения прекратилось выделение МБТ у 80,1%, закрытие полостей распада произошло у 65,7%. В контрольной группе из 87 больных эти показатели составили 56,2 и 40,3% соответственно. К 6 мес комплексного лечения основной группы больных 94,8% перестали выделять МБТ, а полости распада закрылись у 85,1%. В контрольной группе при стандартной химиотерапии эти показатели составили 68,5 и 40,3% соответственно. У пациентов, получавших комплекс реабилитационных воздействий, вентиляционные нарушения нормализовались у 64,0%, а у 30,2% стали умеренными. В контрольной группе они отмечены у 40,2 и 21,7% соответственно.

На рубеже XXI века в России сформировалась выраженная тенденция роста распространенности и смертности населения от туберкулеза. Отрицательное влияние неблагоприятных социально-экономических факторов на состояние иммунозащитных функций организма привели к увеличению удельного веса остroteкущих генерализованных и деструктивных форм, к нарастанию агрессивности туберкулезного процесса с неблагоприятными исходами и снижению эффективности ранее использованных методов лечения.

Проблема повышения эффективности лечения больных с прогрессирующими формами туберкулеза диктует необходимость поиска и внедрения в лечебный процесс

методов комплексного воздействия не только на подавление вирулентности МБТ, но и в равной степени на восстановление фагоцитарной функции макрофагов и других иммунных и защитных функций клеточных и гуморальных структур организма. В конечном итоге, исход туберкулезного процесса (как болезни) зависит от состояния защитных функций организма.

Широкий диапазон биологических эффектов в клеточно-тканевых структурах при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в области длин волн 630—890—1300 нм проявляется в увеличении микроциркуляции, ускорении процессов метаболизма, увеличении производства АТФ, синтеза про-