

ОЦЕНКА РОЛИ ОТЯГОЩАЮЩИХ ФАКТОРОВ И МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ИСХОДНОМ ХАРАКТЕРЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Гельберг И.С., Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Демидик С.Н., Шейфер Ю.А., Масилевич А.М., Циунчик А.В., Арцукевич Я.З.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Современный период в эпидемиологии туберкулеза (ТБ) в Республике Беларусь характеризуется в целом благоприятным патоморфозом. Заболеваемость ТБ (с учетом рецидивов) за последние 10 лет (с 2008 по 2017 гг.) снизилась с 56,6 до 29,4 на 100 тыс. населения (в 1,9 раза), а смертность – с 8,6 до 3,0, т.е. в 2,9 раза [4]. В то же время, наблюдается заметное увеличение удельного веса больных туберкулезом с наличием множественной лекарственной устойчивости микобактерий (МЛУ-ТБ). Ее уровень повысился с 2008 по 2017 год с 44,8% до 79,9%. [5]. Нарастает частота широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ). Эффективность терапии пациентов с МЛУ-ТБ и особенно ШЛУ-ТБ остается низкой, соответственно – 59,6% и 45,6% [5]. С другой стороны, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем и наркомания, пребывание в местах заключения, социальная дезадаптация (БОМЖ) и, особенно, наличие нескольких значимых факторов одновременно оказывают негативное влияние на течение туберкулезного процесса и эффективность терапии. В то же время, мало изучен вопрос о негативном влиянии на характер туберкулезного процесса и результаты лечения сочетания МЛУ (ШЛУ) ТБ и значимых отягощающих факторов.

Данная проблема является весьма актуальной в современной фтизиатрии в плане проведения коррекции лечения, осуществления пациент-ориентированной терапии и, в конечном итоге, повышения ее эффективности.

Цель работы: оценить характер туберкулезного процесса и непосредственные результаты лечения (интенсивная фаза в стационаре) у пациентов с лекарственно чувствительным (ЛЧ) и МЛУ-ТБ при наличии или отсутствии отягощающих факторов.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования и стационарного лечения 380 пациентов с туберкулезом легких, которые находились в стационаре ГОКЦ «Фтизиатрия».

Пациенты разделены на группы в зависимости от ЛЧ МБТ и наличия/отсутствия отягощающих факторов. Всем проводилось клинико-рентгенологическое, лабораторное обследование при поступлении и на протяжении лечения в стационаре. Химиотерапия проводилась согласно протоколам для ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ. Статистическая обработка материала осуществлялась параметрическим методом (по И.А.Ойвину).

Результаты и обсуждение. В 1-ю группу вошли 105 пациентов с туберкулезом легких без выявленных отягощающих факторов, разделенных на

2 подгруппы: 1-ая – 48 пациентов с наличием ЛЧ-ТБ (в отдельных случаях – монорезистентность), 2-ая – 57 пациентов с МЛУ-ТБ. В группах не было достоверных различий по полу и возрасту. Преобладали мужчины (72-80%) в трудоспособном возрасте. В таблице 1 приводится их характеристика.

Таблица 1. – Характеристика пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ ТБ без выявленных отягощающих факторов

Наименование показателя	Число пациентов – процент		
	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ без риска	p
Всего пациентов	48-100,0	57-100,0	-
Клиническая форма туберкулеза			
очаговый	5-10,4	4-7,0	>0,05
инфильтративный	34-70,8	46-80,6	>0,05
диссеминированный	5-10,4	3-5,4	>0,05
туберкулема	3-6,3	2-3,5	>0,05
фиброзно-кавернозный	0-0	1-1,75	>0,05
прочие	1-2,1	1-1,75	>0,05
Распространенность процесса в легких			
ограниченный	25-52,1	31-54,4	>0,05
распространенный	23-47,9	26-45,6	>0,05
Бактериовыделение	48-100,0	55-96,5	>0,05
МБТ минус, МЛУ в прошлом	0	2-3,5	>0,05
Наличие полости распада	15-31,25	19-33,3	>0,05
Выявление			
новый случай	41-85,4	32-56,1	<0,05
повторно леченные	7-14,0	25-43,9	<0,05
Проявления интоксикации			
имеются	25-52,1	42-73,7	<0,05
отсутствуют	23-41,9	15-25,3	<0,05

Из таблицы видно, что по большинству показателей различия между подгруппами отсутствуют. При наличии МЛУ МБТ чаще встречались клинические проявления интоксикации и повторно леченные пациенты.

Полученные результаты свидетельствуют о нерезком различии в результатах стационарного лечения. Значительная разница в частоте заживления полостей распада связана с большей длительностью стационарного лечения при МЛУ-ТБ, которое согласно протоколам, должно проводиться в течение восьми месяцев, тогда как при ЛЧ-ТБ обязательный срок составляет 2 месяца (60 доз). Этим объясняется и существенное различие в частоте побочных реакций, в 3 раза чаще при МЛУ-ТБ.

Результаты химиотерапии оказались положительными у всех пациентов с ЛЧ-ТБ и у 89,5% – с МЛУ-ТБ (p=0,05), летальность при МЛУ-ТБ – 1,75%. В целом при отсутствии значимых отягощающих факторов эффективность лечения оказывается высокой и при МЛУ-ТБ. Создается впечатление, что их наличие в большей степени, чем МЛУ МБТ сама по себе, определяет результативность химиотерапии на стационарном этапе.

Таблица 2. – Эффективность стационарного лечения (интенсивная фаза) для пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ без значимыхотягощающих факторов

Наименование показателя	Число пациентов – процент		
	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ без риска	p
Всего пациентов	48-100,0	57-100,0	-
Побочные реакции	12-25,0	37-74,1	<0,05
Прекращение бактериовыделения *к числу с МБТ плюс	48-100,0	50-90,2*	<0,05
Закрытие полостей распада	5-41,7	14-73,7	<0,05
Заклучение об эффективности стационарного лечения			
успешное лечение	48-100,0	51-89,5	<0,05
неэффективный курс	0-0	5-8,9	=0,05 t=1,98
умерло от туберкулеза	0-0	1-1,75	>0,05
перевод	0-0	5-8,9	>0,05
лечение продолжается амбулаторно	46-95,8	50-89,3	>0,05
самовольный уход	2-0,2	1-1,8	>0,05

Для уточнения роли МЛУ МБТ было проведено обследование 2-ой группы пациентов с ЛЧ – и МЛУ-ТБ (124 человека) при наличии синдрома зависимости от алкоголя (СЗА). Результаты приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. – Характеристика пациентов с ЛЧ – и МЛУ ТБ при наличии синдрома зависимости от алкоголя

Наименование показателя	Число пациентов – процент		
	ЛЧ-ТБ + СЗА	МЛУ-ТБ + СЗА	p
Всего	32-100,0	92-100,0	-
Клиническая форма туберкулеза			
очаговый	1-3,1	6-6,5	>0,05
инфильтративный	25-78,2	52-56,6	<0,05
милиарный	1-3,1	0-0	>0,05
диссеминированный	4-12,5	9-9,8	>0,05
туберкулема	0	1-1,1	>0,05
казеозная пневмония	0	5-5,4	>0,05
фиброзно-кавернозный	1-3,1	19-20,6	<0,05
Наличие полости распада	14-43,7	55-59,8	>0,05

Как видно из таблицы, среди пациентов с МЛУ-ТБ в сочетании с СЗА достоверно чаще встречаются тяжелые клинические формы (фиброзно-кавернозный туберкулез вместе с казеозной пневмонией составляют – 26%), а при ЛЧ МБТ – только 3,7% (p<0,05) и наличие полостей распада – 59,8% против 40,7%, соответственно.

Таблица 4. – Непосредственные результаты стационарного лечения пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя

Наименование показателя	Число пациентов – процент		
	ЛЧ-ТБ + СЗА	МЛУ-ТБ + СЗА	p
Всего	32-100,0	92-100,0	-
Паллиативное лечение	0-0	17-16,4	<0,05
Ликвидация клинических проявлений интоксикации	17 из 21-80,9	52 из 71-73,2	>0,05
Прекращение бактериовыделения	27-84,4	61 из 88-69,3	=0,05
Закрытие полости распада	4-36,3	14-25,4	>0,05
Заключение об эффективности стационарного лечения			
успешное лечение	27-85,2	58-63,6	<0,05
неэффективный курс	4-12,5	34-36,9	<0,05
умерло от ТБ	1-3,7	16-17,4	=0,05

Из таблицы видно заметное различие между группами. Прекращение бактериовыделения чаще встречается при ЛЧ МБТ. Лечение в стационаре признано эффективным при ЛЧ-ТБ+СЗА у 85,2% пациентов, тогда как при МЛУ-ТБ+СЗА – только у 63,6%, ($p<0,05$), летальность – соответственно у 3,7% и 17,4% ($p=0,05$).

Следующую группу составили 116 пациентов, злоупотребляющие алкоголем, однако, диагноз СЗА им не был выставлен, и на учете у нарколога они не состояли. Данные представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Характеристика пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ, злоупотребляющих алкоголем, не состоящих на учете

Наименование показателя	Число пациентов – процент		
	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ	p
Всего	38-100,0	78-100,0	-
Клиническая форма туберкулеза			
очаговый	3-7,9	10-12,8	>0,05
инфильтративный	25-65,8	53-67,9	>0,05
диссеминированный	4-10,5	6-7,7	>0,05
туберкулема	3-7,9	1-1,3	>0,05
казеозная пневмония	2-5,3	2-2,6	>0,05
фиброзно-кавернозный	1-2,6	5-6,4	>0,05
цирротический	0-0	1-1,3	>0,05
Наличие полости распада	17-44,7	42-53,8	>0,05
Клинические проявления интоксикации	22-57,9	64-82,0	<0,05

Достоверное различие выявлено лишь по одному показателю – клинические проявления интоксикации, которые чаще встречались при МЛУ-ТБ. Несколько чаще выявлялся фиброзно-кавернозный туберкулез (6,45% против 2,6% соответственно), наличие полостей распада (53,8% против 44,7%), однако различие недостоверно.

Таблица 6. – Данные об эффективности стационарного лечения в группах пациентов с ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ, злоупотребляющих алкоголем, не состоящих на учете

Наименование показателя	Число пациентов и процент		
	ЛЧ-ТБ	МЛУ-ТБ	p
Паллиативное лечение	0-0	2-2,6	>0,05
Прекращение бактериовыделения	34,0-89,5	54-71,1	<0,05
Закрытие полости распада	8-47,1	14-33,3	>0,05
Заключение об эффективности стационарного лечения			
успешное лечение	33-86,9	53-67,9	<0,05
неэффективный курс	4-10,5	23-29,5	<0,05
умерло от ТБ	1-2,6	2-2,6	-
Лечение продолжается амбулаторно	35-92,1	49-62,8	<0,05
перевод	2-5,3	23-29,5	<0,05
самовольный уход	1-2,6	6-7,7	>0,05

Различие в основных показателях эффективности лечения здесь также выражено, однако, в меньшей степени, чем в предыдущей группе. Достоверно чаще (на 18,4%) при ЛЧ-ТБ достигнуто прекращение бактериовыделения, а также успешное лечение – на 20%. Частота заживления полостей распада при ЛЧ-ТБ выше на 13,8%, однако, различие недостоверно. Среди пациентов с МЛУ-ТБ, злоупотребляющих алкоголем, в 5,5 раза выше частота переводов, в том числе на принудительное лечение.

В настоящее время проводится набор в когорты пациентов с ЛЧ и МЛУ-ТБ, страдающих одновременно сахарным диабетом, являющимся значимым отягощающим фактором. В группе с МЛУ-ТБ имеется 28 пациентов. По сравнению с МЛУ-ТБ без отягощающих факторов (57 пациентов) имеются значительные различия. Так, среди лиц с МЛУ-ТБ в сочетании с диабетом, чаще наблюдались тяжелые клинические формы (казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез) – у 21,4%, чем при МЛУ-ТБ без факторов риска – у 1,75% ($p<0,05$), распространенные процессы (74,1% против 43,8%, $p<0,05$), наличие полостей распада (64,3% против 33,3%). Одновременно ниже показатели эффективности стационарного лечения: прекращение бактериовыделения – 66,7% и 90,4%, ($p<0,05$), заживление полостей распада – 27,8% и 68,7%, ($p<0,05$), успешное лечение – 63% и 89,5% ($p<0,05$), летальность – 25,9% и 1,9%, ($p>0,05$) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о важном значении наличия отягощающих факторов в эффективности лечения МЛУ-ТБ на стационарном этапе. Так, при их отсутствии результативность терапии составила 89,5%, тогда как при злоупотреблении алкоголем и сахарном диабете она не достигала и 70% ($p<0,05$). Достоверно выше и летальность от туберкулеза: 17,4% при СЗА, 25,9% – при сахарном диабете и только 1,75% при МЛУ-ТБ без отягощающих факторов. Такой важный в эпидемиологическом отношении показатель, как абациллирование составил: при МЛУ-ТБ без отягощающих факторов 89,5%, у злоупотребляющих алкоголем, не состоящих на учете – 71,1%, при СЗА –

69,3%, сахарном диабете – 66,7%. Однако, в специальной литературе и клинической практике этому факту не уделяется должного внимания, методика терапии в стационаре практически одинакова. В то же время, выявляется и роль фактора МЛУ, негативно влияющего на полученные результаты, которые оказываются ниже, чем при ЛЧ-ТБ с теми же отягощающими факторами.

Таким образом, наибольшее негативное действие на клинические проявления туберкулеза и непосредственные результаты терапии оказывает сочетание МЛУ МБТ и отягощающих факторов. Известно, что при МЛУ-ТБ возникает выраженное снижение резистентности организма и дополнительное нарушение ряда метаболических процессов в организме пациента. Необходимо их дальнейшее изучение и разработка путей коррекции. При злоупотреблении алкоголем большое значение придается неприверженности лечению у этих пациентов, главным образом из-за их социальной дезадаптации. Однако, при наличии ЛЧ МБТ в сочетании с аналогичными отягощающими факторами клиническое течение процесса менее тяжелое и показатели результативности выше. Очевидно наряду с неприверженностью, имеют значение и указанные выше нарушения, требующие коррекции.

Выводы.

1. При отсутствии отягощающих факторов достигается высокая эффективность стационарного лечения МЛУ-ТБ – до 90%, хотя она и ниже, чем при ЛЧ-ТБ.

2. Наличие МЛУ-ТБ усугубляет тяжесть течения туберкулеза и способствует снижению непосредственных результатов терапии при наличии отягощающих факторов – злоупотребления алкоголем и сахарного диабета.

3. Сочетание наличия МЛУ ТБ и значимых отягощающих факторов является одной из основных причин снижения эффективности терапии туберкулеза в современный период, что требует разработки и применения дополнительных методов коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии / И. С. Гельберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких – 2015. – № 11 – С. 10-15.

2. Медицинская и трудовая реабилитация у больных туберкулезом при наличии «факторов риска» / Вольф С. Б. [и др.] // Итоги реализации Государственной программы «Туберкулез» и внедрения научных достижений в практическое здравоохранение: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 июня 2010 г. / ред. кол.: Г. Л. Гуревич (председатель) [и др.]. – Минск: Тесей, 2010. – С. 160–163.

3. Характеристика туберкулезного процесса и эффективность лечения у лиц, прибывших из мест лишения свободы / Гельберг И. С., Вольф С. Б. // Особенности диагностики и лечения мультирезистентного туберкулеза. Матер. респ. науч.-практ. конф. (Минск 15.12.2006) – Минск, 2007. – С. 203–208.

4. Туберкулез в Беларуси: от эпидемии до контролируемой управляемой инфекции / Гуревич Л. С. [и др.] // Сборник научных трудов Первого съезда

фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии, г. Минск, 17-18 мая 2018 года / Международный науч.-практ. журнал для фармацевтов и врачей «Рецепт» – С. 77.

5. Эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь / Кралько В. Я. [и др.] / Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза», г. Минск, 11-12 декабря 2017 г. / ред. коллегия: Г. Л. Гуревич (председатель) [и др.] – Минск : Белсэнс, 2017. – С. 10–16.

ПЕРВАЯ ВСЕСОЮЗНАЯ СТУДЕНЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ПРОБЛЕМАМ ФТИЗИАТРИИ (ИЗ ИСТОРИИ ГрГМУ)

Гельберг И.С.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Студенческий научный кружок по фтизиатрии в ГГМИ начал работать с момента образования курса туберкулеза в 1961 году. Из студентов первого выпуска, окончивших институт в 1964 году, в кружке работало 8 человек, из второго – 12, из третьего – 7 и т.д. Проводились ежемесячно заседания, практически все студенты были вовлечены в научную работу.

В тот период ряд сотрудников кафедры и практических врачей противотуберкулезного диспансера работали над докторской и кандидатскими диссертациями. Студенты также принимали участие в проводимых исследованиях. Часто выезжали с докладами и сообщениями за пределы Беларуси, участвовали в проводимых в тот период конференциях в Беларуси и республиках Прибалтики, а также в Москве, в конференциях РСФСР.

В развитии студенческой науки по фтизиатрии главную роль играла кафедра туберкулеза 2-ого Московского ордена Ленина медицинского института (2-ой МОЛГМИ), принадлежавшего тогда Минздраву Российской Федерации (РСФСР). Заведовала кафедрой заслуженный деятель науки РСФСР профессор Ирина Еремеевна Кочнова, которая осуществляла руководство и координацию работы студенческих кружков практически во всем Советском Союзе. С ней активно сотрудничали в этом направлении руководители кафедр и курсов туберкулеза, таких как Куйбышев (ныне Самара), Ворошиловград (ныне Луганск), Ярославль, Харьков и др., а также Гродно.

Учитывая активную работу студенческого кружка ГГМИ, нам было доверено проведение первой Всесоюзной студенческой конференции по фтизиатрии, которая была посвящена проблемам иммунологии туберкулеза, хотя, конечно, были доклады и по другим проблемам фтизиатрии. Было получено согласие руководства ГГМИ, и конференция была проведена в Гродно 12-14 сентября 1979 года. Тиражом 600 экземпляров был издан сборник тезисов докладов, в который вошли 172 сообщения из 52 медицинских вузов