

Результаты лечения рецидивов туберкулеза легких

Е.Ю. Гриб¹, Н.А. Грицова²

¹КУ «Павлоградский противотуберкулезный диспансер»

²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Целью исследования был сравнительный анализ клинко-рентгенологической картины и результатов лечения 156 случаев рецидивов туберкулеза легких с бактериовыделением и без бактериовыделения. Установлено, что клинко-рентгенологические проявления рецидивов туберкулеза легких, сопровождающегося бактериовыделением, значительно более выражены: типичны множественные крупные деструкции легочной ткани, высокий уровень резистентности к противотуберкулезным препаратам, наличие сопутствующих заболеваний. Количество положительных результатов лечения («излечение» + «лечение завершено») рецидивов туберкулеза легких без бактериовыделения составляет 68%, а у пациентов с бактериовыделением – 39%. Следует предположить, что активизация усилий по выявлению и лечению туберкулеза легких на этапе до появления бактериовыделения более оправдана как с экономической, так и с эпидемиологической точки зрения. Поиск путей улучшения качества работы по своевременному выявлению, в том числе и посредством лабораторной диагностики, рецидивов туберкулеза легких в учреждениях первичной медико-санитарной помощи населению остается приоритетным направлением совместной с фтизиатрами деятельности. Своевременная диагностика химиорезистентности у лиц с рецидивом туберкулеза легких без бактериовыделения – наиболее важная и труднорешаемая задача в стратегии борьбы с лекарственно-устойчивыми формами заболевания.

Ключевые слова: рецидивы туберкулеза легких, клиническая картина, результаты лечения.

Общезвестным является тот факт, что клиническая картина рецидивов туберкулеза легких значительно тяжелее, чем при впервые выявленных процессах [3, 4]. Зачастую исследователи акцентируют внимание преимущественно на тех случаях рецидивов, которые сопровождаются бактериовыделением, что, несомненно, важно в эру химиорезистентного туберкулеза, так как позволяет, прежде всего, изучить спектр чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, оптимизировать сроки и схемы лечения, а также решить многие другие проблемы, связанные с выявлением, диагностикой и профилактикой туберкулеза. Так, среди рецидивов уровень резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам составляет от 68% до 86% [3, 4], уровень мультирезистентности – в 6 раз выше, чем у больных, впервые заболевших туберкулезом [4], что резко снижает эффективность лечения таких пациентов. Количество случаев успешного лечения в этой категории больных («излечение» + «лечение завершено») составляет, по данным разных источников, от 34% до 75% [2, 5, 8, 9]. Значительно лучше результаты лечения у больных с рецидивом туберкулеза легких без бактериовыделения – удельный вес случаев эффективного лечения среди них составляет от 65% до 80% [1, 9], что также ниже нормативных показателей. С другой стороны, отсутствие бактериовыделения у данной категории пациентов, невозможность своевременно получить тест медикаментозной чувствительности существенно осложняют выбор оптимальной врачебной тактики. В отечественной литературе недостаточно работ, посвященных изучению механизмов повышения качества выявления, особенностей течения и эффективности лечения рецидивов туберкулеза легких, не сопровождающихся

бактериовыделением, зарубежные авторы рассматривают такие процессы чаще всего с позиции коинфекции ТБ/ВИЧ [8].

Учитывая изложенное выше, изучение особенностей клинко-рентгенологических проявлений рецидивов туберкулеза легких без бактериовыделения с анализом результатов их лечения остается актуальной задачей современной фтизиатрии и направлено как на повышение эффективности лечения, так и на оптимизацию врачебной тактики при работе с таким контингентом больных.

Цель исследования: сравнительный анализ клинко-рентгенологической картины и результатов лечения рецидивов туберкулеза легких с бактериовыделением и без бактериовыделения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ терапии 156 больных, которые получали лечение по поводу рецидива туберкулеза легких. В анамнезе отобранных для анализа лиц (период, когда пациент впервые лечился от туберкулеза) не было случаев устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Эпизодов рецидива туберкулеза легких в результате контакта с больным мультирезистентной формой процесса не было ни в одной из анализируемых групп. Группы были разделены следующим образом: 1-ю составили больные с бактериовыделением (n=80), 2-ю – больные без бактериовыделения (n=76). Все пациенты в интенсивной фазе получали контролируемое лечение в стационарных условиях в соответствии с действующим на момент проведения исследования унифицированным клиническим протоколом «Туберкулез» [6, 7]. Выборка репрезентативна. Объем обследования пациентов обеих групп: изучение анамнестических данных; осмотр и физикальное обследование; рентгенологическое обследование органов грудной клетки; клинический анализ крови; общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением билирубина, АлАТ, АсАТ, сахара крови, остаточного азота, креатинина, мочевины; исследование мокроты и промывных вод бронхов на *M. tuberculosis* методом микроскопии мазка по Цилю–Нильсену, методом посева на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена, методом посева на жидкую питательную среду посредством ВАСТЕС МГИТ, определение наличия МБТ и резистентности к рифампицину при помощи теста Xpert MTB/RIF; фибробронхоскопия, электрокардиография, спирография. Все исследования проводили перед началом лечения, мониторинг его эффективности – в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Туберкулез» [6, 7].

Для статистической обработки данных использовали метод доверительных интервалов, t-критерий Стьюдента, метод углового преобразования Фишера, определяли стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре больных с бактериовыделением преобладали пациенты с массивным выделением МБТ (n=44 (55%); CI=35,8...57,1), что определяли уже при проведении простой микроскопии мазка мокроты и молекулярно-генетического исследования, выполненных в специализированном противотуберку-

Результаты когортного анализа в группах сравнения

Результат	1-я группа, n=80			2-я группа, n=76		
	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %	CI	Абсолютное количество, n	Относительное количество, %	CI
Излечение	31	38,8	28,8-49,7	11	14,5	8,1-24,3
Лечение завершено	-	-	-	41	53,9	42,8-64,7
Лечение прервано	9	11,3	5,8-20,2	11	14,5	8,1-24,3
Неудача лечения	37	46,3	35,8-57,1	12	15,8	9,1-25,8
Умер	3	3,8	0,8-10,9	1	1,3	0,2-7,1

лезном учреждении. Только треть из них были положительны по мазку, выполненному в учреждениях общей лечебной сети. Количество бактериовыделителей, которые были подтверждены только методом посева на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена, составляло 1/3 всех больных 1-й группы (n=27 (33,8%); CI=24,3...44,7). У 11,2% лиц бактериовыделение зарегистрировано только по результатам теста Xpert MTB/RIF (RIF -). У пациентов 2-й группы выделение МБТ при взятии на учет по поводу рецидива туберкулеза легких отсутствовало как по результатам прямой микроскопии мазка и молекулярно-генетического исследования, так и по результатам посевов на плотную и жидкую (ВАСТЕС MGIT) питательные среды.

Из 80 обследованных 1-й группы у 15 (18,7%) тест на медикаментозную чувствительность не проводили по разным причинам, у 5 (6,3%) – чувствительность к противотуберкулезным препаратам сохранена. Больных с разным спектром резистентности было 75% (n=60; CI=64,5...83,3); из них с монорезистентностью – 8,8%, (CI=4,0...17,2), полирезистентностью – 31%, (CI=14,7...32,9), мультирезистентностью – 39,4%, (CI=17,8...41,2), с расширенной резистентностью – 20,8% (CI=8,6...24,6). Таким образом, у подавляющего большинства больных с рецидивом туберкулеза легких уже в начале лечения имелась устойчивость к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда, частота спектра которой выглядела так: к стрептомицину – у 83,3%, к изониазиду – у 80%, к рифампицину – у 58,3%, к этамбутолу – у 40%. Маршрут этих пациентов менялся в процессе лечения соответственно полученным результатам теста на медикаментозную чувствительность и действующей нормативной базы [6, 7]. Представленные данные вызывают озабоченность относительно тактики ведения пациентов, отнесенных во 2-ю группу, так как среди этой категории больных вероятность наличия устойчивости к лечению должна была бы быть также высокой, но, к сожалению, не доказанной из-за отсутствия бактериовыделения с мокротой и промывными водами бронхов. Всю интенсивную фазу лечения (2 мес) больных этой группы проводили согласно нормативной базе препаратами 1-го ряда.

По форме процесса в обеих группах у преобладающего большинства больных имел место инфильтративный туберкулез: в 1-й группе у 77,5% (n=62; CI=67,1...85,4), во 2-й – у 88,2% (n=67; CI=78,8...93,9), статистического различия между группами не было (p>0,05).

По локализации процесса группы не отличались (p>0,05). Правое легкое было поражено в 43,7% случаев в 1-й группе и в 44,7% – во 2-й. Поражение обоих легких наблюдалось в 23,8% случаев 1-й группы и 15,8% случаев 2-й группы. Изолированное поражение только левого легкого диагностировали значительно реже в обеих группах.

В 1-й группе количество больных с деструкцией легочной ткани составило 82,5% (n=66; CI= 72,6...89,4), во 2-й группе – 39,5% (n=30; CI=29,2...50,7), разница достоверная (p<0,05). Достаточно высокий процент деструктивных процессов у больных 2-й группы акцентирует внимание на причинах отсутствия бактериовыделения у этих пациентов, актуализируя поиск путей

повышения качества диагностики и необходимость строжайшего соблюдения правил забора диагностического материала.

Диагностированные в легочной ткани полости были классифицированы нами на малые (до 2 см в диаметре), средние (2–5 см), большие (5–7 см) и гигантские (больше 7 см). Установлено, что в 1-й группе имели место преимущественно множественные (до 5 у одного больного), больших размеров полости, тогда как во 2-й группе максимальное количество деструкций у одного пациента составило не более 2, к тому же размер варьировал от малого к среднему. Гигантские и большие полости у больных 2-й группы отсутствовали.

Установлено, что при выявлении рецидива туберкулеза у больных 1-й группы жалобы присутствовали в 63,8% случаев (n=51; CI=52,8...73,5), тогда как у больных 2-й группы только в 34,2% (n=26; CI=24,5...45,4), разница между группами достоверна (p<0,05). Доминировал следующий спектр жалоб: кашель с мокротой, субфебрильная температура тела, одышка, слабость. Сопутствующие заболевания были выявлены у половины больных 1-й группы (n=37 (46,3%); CI=35,8...57,1) и только у 18,4% (n=14; CI=11,18...28,7) больных 2-й группы, разница между группами достоверна (p<0,05). Сопутствующая патология преимущественно была представлена сахарным диабетом и алкоголизмом, что серьезным образом могло влиять на характер течения заболевания и результаты его лечения.

На момент выписки из стационара (2–8 мес интенсивной фазы лечения) прекращение бактериовыделения по мазку мокроты в 1-й группе наблюдалось у 68,8% больных, тогда как во 2-й группе у 4 больных (3,9%) наблюдалось появление бактериовыделения в конце 2-го месяца интенсивной фазы.

Инфильтративные изменения в легких уменьшились у 66,3% больных 1-й группы в среднем за 5,5 мес и у 63,1% пациентов 2-й группы в среднем за 3 мес. В 1-й группе 1/4 больных, а во 2-й 1/5 были выписаны из стационара без динамики инфильтративных изменений в легких, статистически достоверной разницы между группами не было (p>0,05). Рубцевание полостей наблюдалось у 36,7% пациентов 2-й группы к концу 2–3-го месяцев лечения и у 16,7% 1-й группы к концу 3–8-го месяцев лечения, разница между группами статистически достоверная (p<0,05). Следует обратить внимание на чрезвычайно большой процент незарубцевавшихся деструкций к моменту окончания интенсивной фазы лечения в обеих исследуемых группах: 63,3% – во 2-й и 83,3% – в 1-й группе.

На момент выписки из стационара клинические проявления заболевания исчезли у большинства больных 1-й (58,7%) и 2-й (78,9%) групп, но в 1-й группе у 41,3% пациентов данный показатель остался неизменным по сравнению с началом лечения, разница между группами достоверна (p<0,05).

Когортный анализ результатов лечения представлен в таблице.

Сравнение результатов когортного анализа проводили по суммам положительных («лечение завершено» + «излечение») и отрицательных («лечение прервано» + «неудача лечения» + «умер») эффектов лечения. Так, в 1-й группе количество боль-

ных с положительными результатами лечения составило 38,8%, тогда как во 2-й группе – 68,4%, разница между группами достоверна ($p < 0,05$). Во 2-й группе к концу интенсивной фазы лечения количество пациентов, у которых появилось бактериовыделение, составляло 4 (3,9%), но к концу основного курса лечения (на момент проведения когортного анализа) число больных с отрицательным результатом в этой группе составляло 24 человека (31,6%).

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы туберкулеза легких с МБТ «+» в мокроте сопровождаются преимущественно массивной степенью бактериовыделения (55%) и в сочетании с высоким уровнем резистентности (75%) к противотуберкулезным препаратам представляют высокую эпидемиологическую опасность, что требует строжайшего соблюдения всех правил и алгоритмов в процессе обследования лиц с подозрением на рецидив туберкулеза легких уже в учреждениях первичной медико-санитарной помощи населению.

2. Лица с рецидивом туберкулеза легких с МБТ «-» в мокроте при взятии на учет в 39,5% случаев имеют деструкции в легочной ткани, что свидетельствует о необходимости как поиска

новых возможностей, так и улучшения качества имеющихся, прежде всего лабораторной диагностики, на всех этапах оказания противотуберкулезной помощи населению.

3. Значительно более тяжелые клинико-морфологические проявления специфического процесса у лиц с рецидивом, сопровождающимся бактериовыделением, – наиболее вероятная причина крайне низких положительных результатов лечения (38,8%), что актуализирует в разы необходимость проведения мероприятий, повышающих мотивацию к регулярным профилактическим обследованиям у пациентов с туберкулезом легких в анамнезе с целью раннего выявления реактивации заболевания.

4. Достаточно высокий процент отрицательных результатов лечения больных с рецидивом туберкулеза легких, не подтвержденного бактериологически (31,6%), из которых 15,8% классифицируются как неудача лечения, может быть обусловлен устойчивостью к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда, что необходимо учитывать при взятии пациента на учет и определении тактики ведения каждого конкретного случая.

5. Поиск путей повышения эффективности лечения рецидивов туберкулеза легких остается крайне актуальной задачей современной фтизиатрии.

Результати лікування рецидивів туберкульозу легенів О.Ю. Гриб, Н.А. Грицова

Метою дослідження був порівняльний аналіз клініко-рентгенологічної картини і результатів лікування 156 випадків рецидивів туберкульозу легень з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення. Установлено, що клініко-рентгенологічні прояви рецидивів туберкульозу легень, що супроводжуються бактеріовиділенням, значно більш виражені: типові множинні великі деструкції легеневої тканини, високий рівень резистентності до протитуберкульозних препаратів, наявність супутніх захворювань. Кількість позитивних результатів лікування («вилікувано» + «лікування завершено») рецидивів туберкульозу легень без бактеріовиділення складає 68%, а у пацієнтів з бактеріовиділенням – 39%. Слід припустити, що активізація зусиль щодо виявлення та лікування туберкульозу легень на етапі до появи бактеріовиділення більш виправдана як з економічної, так і з епідеміологічної точки зору. Пошук шляхів поліпшення якості роботи щодо своєчасного виявлення, в тому числі і за допомогою лабораторної діагностики, рецидивів туберкульозу легень в установах первинної медико-санітарної допомоги населенню залишається пріоритетним напрямком сумісної з фтизіатрами діяльності. Своєчасна діагностика хіміорезистентності в осіб з рецидивом туберкульозу легень без бактеріовиділення – найбільш важливе завдання стратегії боротьби з лікарсько-стійкими формами захворювання, що важко вирішується.

Ключові слова: рецидиви туберкульозу легень, клінічна картина, результати лікування.

Treatment results of pulmonary tuberculosis relapses E. Yu. Hrib, N. A. Gritsova

The aim of the work was a comparative analysis of the clinical and radiographic treatment results of 156 cases of smear-negative pulmonary tuberculosis relapses. It was found that the clinical and radiographic manifestations of smear-positiv pulmonary tuberculosis relapses much more pronounced: the typical multiple major destruction of lung tissue, a high level of resistance to anti-TB drugs, the presence of comorbidities. Number of positive results of treatment («cured» + «treatment completed») smear-negative pulmonary tuberculosis relapses is 68%, and in patients with smear-positiv – 39%. We must assume that intensified efforts to detect and treat pulmonary tuberculosis at the stage before beginning of bacterioexpectoration is more sense from both an economic and an epidemiological point of view. Finding ways to improve the quality of work on the timely identification, including laboratory diagnosis, pulmonary tuberculosis relapses in primary health care to the population remains a priority directions of joint activities with phthisiatricians. Timely diagnosis of chemoresistance in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis relapses is the most important and intractable problems in the strategy to fight drug-resistant forms of the disease.

Key words: relapse of pulmonary tuberculosis, clinical picture, treatment outcomes.

Сведения об авторах

Гриб Елена Юрьевна – КУ «Павлоградский противотуберкулезный диспансер» ДООС, 51400, г. Павлоград, ул. Зеленая, 10; тел.: (050) 131-74-39. E-mail: elenagrib3@yandex.ua

Грицова Наталия Анатольевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 622-82-91

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильина Т.Я. Абациллярные рецидивы туберкулеза органов дыхания [Текст] / Т.Я. Ильина, А.А. Жигарев, О.А. Сидоренко // Туберкулез и болезни легких. – 2004. – № 2. – С. 33–35.
- Оцінка результатів лікування хворих на вперше діагностованій туберкульоз легень та з рецидивами захворювання за показниками когортного аналізу [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черненко, Н.А. Литвиненко, Л.М. Циганкова // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 5–10.
- Проблеми рецидивів туберкульозу легень [Текст] / В.М. Петренко, С.О. Черненко, Н.А. Литвиненко, Ю.О. Сенько // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 60–64.
- Плиева С.Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания [Текст] / С.Л. Плиева, П.П. Сельцовский // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 23–27.
- Рукоусева О.В. Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания [Текст] / О.В. Рукоусева, И.А. Васильева, В.А. Пузанов // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 10. – С. 28–31.

- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [Текст]: Наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012. – Київ, 2012.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» [Текст]: Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014. – Київ, 2014.
- Dobler C.C. Recurrence of tuberculosis in a low-incidence setting / C.C. Dobler, A.B.H. Crawford P.J. // Eur. Respir J. – 2009. – № 33. – P. 150–167.
- Salaniponi F.M. Characteristics, management and outcome of patients with recurrent tuberculosis under routine programme conditions in Malawi / F.M. Salaniponi, T.E. Nyirenda, J.R. Kemp // International journal tuberculosis lung dis. – 2003. – № 7 (10). – P. 948–952.
- Sevim T. Treatment outcome of relapse and defaulter pulmonary tuberculosis patients / T. Sevim, G. Atac, G. Gungor // International journal tuberculosis lung dis. – № 6 (4). – 2002. – P. 320–325.

Статья поступила в редакцию 12.01.2015