

БЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

**В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко,
Л.М. Циганкова, В.В. Давиденко, Н.М. Недлінська**

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Проведено ретроспективний аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 120 хворих із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень, яких спостерігали впродовж 10 років. Встановлено, що на момент завершення основного курсу хіміотерапії ефективним лікування було в 62,5% хворих; неефективним — у 36,7%; померли від туберкульозу — 0,8%. Визначено зворотну залежність безпосередніх результатів лікування від кількості препаратів, до яких були резистентні мікобактерії туберкульозу. Досягнутий позитивний результат по закінченні основного курсу лікування залишається сталим у більшості випадків - загострення або рецидив туберкульозу або летальний наслідок від туберкульозу спостерігали у 13,8% пацієнтів, решта — лишались здоровими. У хворих з невдачею лікування на кінець основного курсу хіміотерапії (24 міс) відзначається несприятливий прогноз захворювання — помирає від туберкульозу у віддалений період 48% пацієнтів. Додатковий позитивний результат від продовження хіміотерапії понад 24 міс отримали у 21,6% хворих.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, безпосередні та віддалені результати лікування, основний курс хіміотерапії.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко,
Л.М. Циганкова, В.В. Давиденко, Н.Н. Недлинская**

Резюме. Проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 120 больных с впервые диагностированным мультирезистентным туберкулезом легких, которые находились под наблюдением на протяжении 10 лет. Установлено, что на момент завершения основного курса химиотерапии эффективным лечение было у 62,5% больных; неэффективным — у 36,7%; умерли от туберкулеза — 0,8%. Определена обратная зависимость непосредственных результатов лечения от количества препаратов, к которым были резистентными микобактерии туберкулеза. Достигнутый положительный результат к завершению основного курса лечения был стабильным в большинстве случаев — обострение, рецидив туберкулеза или летальный исход от туберкулеза наблюдали у 13,8% пациентов, остальные — оставались здоровыми. У больных с неудачей лечения на конец основного курса химиотерапии (24 мес) наблюдается неблагоприятный исход заболевания - умирает от туберкулеза в отдаленный период 48% пациентов. Дополнительный положительный результат от продолжения химиотерапии более 24 мес получили у 21,6% больных.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, непосредственные и отдаленные результаты лечения, основной курс химиотерапии.

TREATMENT AND LONG-TERM RESULTS IN PATIENTS WITH FIRST DIAGNOSED MULTIRESISTANT DESTRUCTIVE LUNG TUBERCULOSIS

**V.M. Petrenko, S.O. Cherenko, O.R. Tarasenko,
L.M. Tsygankova, V.V. Davidenko, N.M. Nedlinska**

Summary. In retrospective randomized study the treatment and long-term results in 120 patients with first diagnosed multiresistant destructive lung tuberculosis for 10 years period from beginning of disease. Rate of efficacy treatment at the end of the chemotherapy course was 62,5%; failure — in 36,7%; 0,8% of patients died in follow up period. Effective treatment results were steady — relapses and death were in 13,8% patients, rest of patients were still healthy. Poor prognosis was in patients with failure at the end of course of chemotherapy — in follow up period 48% of patients died of tuberculosis. Additional positive treatment results were achieved in 21,6% patients after continuation of 24-month.

Key words: multidrug resistant tuberculosis, treatment and long-term results, base course of a chemotherapy.

Адреса для листування:

Петренко Віктор Михайлович
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Мультирезистентний туберкульоз як особливу форму цього захворювання почали виділяти з 90-х років XX сторіччя, коли в усьому світі відбулося підвищення частоти медикаментозної резистентності *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів (ПТП) — ізоніазиду та рифампіцину у поєднанні з резистентністю до інших ПТП або без неї [9]. Потреба у виділенні цієї форми туберкульозу виникла у зв'язку з неефективністю ДОТС-режимів хіміотерапії, резистентністю МБТ до основних протитуберкульозних препаратів I ряду та необхідністю створення нової програми боротьби з туберкульозом (ДОТС-плюс) [9].

Лікування хворих, які виділяють мультирезистентні МБТ, менш ефективне, має значну тривалість, потребує включення до режиму хіміотерапії протитуберкульозних препаратів II ряду та антибіотиків широкого спектра дії, які активні у відношенні до МБТ, що значно (приблизно у 100 разів) збільшує його вартість [9].

Згідно класифікації ВООЗ, мультирезистентний туберкульоз не поділяють на вперше діагностовану та хронічну форми [9]. Однак, за результатами наших попередніх робіт ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із вперше діагностованим або хронічним процесом значно відрізняється залежно від поширеності та давності туберкульозних змін у легенях [1, 2, 5, 6]. У пацієнтів із вперше діагностованим процесом рідше визначають великі фіброзні каверни, зруйновані долі та легені, що поліпшує прогноз лікування [8]. У світовій літературі за останні 10 років наявні дані численних досліджень щодо безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз без урахування питомої ваги його хронічної або вперше діагностованої форми захворювання [3, 7]. Ефективність лікування хворих із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень в останні роки в Україні належним чином не досліджувалась.

Тому метою дослідження було визначення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих із вперше діагностованим деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень залежно від профілю резистентності МБТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведений ретроспективний аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування за даними стаціонарних та амбулаторних історій хвороб 120 пацієнтів із вперше діагностованим деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень, які завершили основний курс хіміотерапії. Усіх хворих впродовж 1993–2003 рр. лікували та спостерігали у другому терапевтичному відділенні Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України та протитуберкульозному диспансері за місцем проживання. Критеріями

включення в дослідження були наявність у хворих із вперше діагностованим туберкульозом деструктивних змін у легенях та виділення мультирезистентних МБТ. Усіх хворих розподілили на 3 групи залежно від профілю мультирезистентності МБТ: 1-ша група хворих (38 осіб), у яких МБТ були стійкими до HR, HRS; 2-га група (54 хворих), у яких МБТ мали стійкість до HRSE (Et), HRSK та 3-тя група (28 пацієнтів), у яких МБТ були стійкими до RSKE (Et), HRSKEEt, HRSKEEtQ. Групи хворих не відрізнялися за віком і статтю, більшість складала чоловіки та особи молодого та середнього віку з інфільтративною та дисемінованою формою туберкульозу (табл.1).

Для обстеження хворих до початку і після закінчення лікування використовували загальноприйняті методи дослідження: вивчення анамнестичних даних і попереднього лікування; огляд і фізикальне обстеження; рентгенологічне обстеження — оглядова і бокова рентгенографія органів грудної порожнини, томографія, комп'ютерна томографія; загальний аналіз крові і сечі; біохімічне дослідження крові; дослідження харкотиння на наявність МБТ за допомогою методу флотації та посіву, визначення чутливості МБТ до усіх ПТП; електрокардіографія, спірографія, за наявності показань — фібробронхоскопія. Дослідження харкотиння на МБТ, загальний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові повторювали щомісяця, рентгенівське дослідження легень — кожні 2 міс.

З урахуванням резистентності МБТ до ПТП усім хворим призначали інтенсивний режим хіміотерапії препаратами I, II ряду та резервними (амоксацилін/клавуланова кислота та кларитроміцин). Інтенсивну фазу лікування проводили до припинення бактеріовиділення (в середньому 6–8 міс), підтримувальну — 12–18 міс. В інтенсивну фазу застосовували 6–3 препарати, до яких МБТ були чутливими, у підтримувальну — 3–2. Три ПТП в інтенсивну фазу лікування застосовували вимушено у випадку резистентності МБТ до 6–7 препаратів, 5 — за наявності резистентності МБТ до 3–4. Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався в середньому $7,3 \pm 0,3$ міс.

Ефективність лікування оцінювали за його безпосередніми та віддаленими результатами відповідно до рекомендацій Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 [4].

Безпосередні результати лікування визначали на момент завершення або припинення основного курсу хіміотерапії за показниками когортного аналізу:

1. Ефективне лікування (виліковування — припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій; припинення бактеріовиділення — за умови збереження деструкцій у легенях).
2. Неефективне лікування (продовжується бактеріовиділення за умови як загоєння деструкцій, так і їх збереження в легенях).
3. Смерть від туберкульозу.

Розподіл хворих із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень за віком, статтю та формою туберкульозу

Параметр			Група хворих			
			1-ша (n=38)	2-га (n=54)	3-тя (n=28)	1-3-тя (n=120)
Вік, роки	20–40	абс. число	26	38	20	84
		%	68,4±7,5	70,4±6,2	71,4±8,5	70,0±4,2
	41 та більше	абс. число	12	16	8	36
		%	31,6±7,5	29,6±6,2	28,6±8,5	30,0±4,2
Стать	чоловіки	абс. число	24	36	19	79
		%	63,2±7,8	66,7±6,2	67,9±8,8	65,8±4,3
	жінки	абс. число	14	18	9	41
		%	36,8±7,8	33,3±6,4	32,1±8,8	34,2±4,3
Форма туберкульозу	інфільтративний	абс. число	28	33	8	69
		%	73,7±7,1	61,1±6,6	28,6±8,5	57,5±4,5
	дисемінований	абс. число	7	15	13	35
		%	18,4±6,3	27,8±6,1	46,4±9,4	29,2±4,1
	вогнищевий	абс. число	0	0	1	1
		%	0	0	3,6±3,5	0,8±0,8
	фіброзно-кавернозний	абс. число	3	6	6	15
		%	7,9±4,4	11,1±4,3	21,4±7,8	12,5±3,0

Віддалені результати лікування визначали на підставі спостереження за хворими протягом 2–10 років після завершення ними основного курсу хіміотерапії за наступними показниками:

1. Ефективне лікування.
2. Неефективне лікування (рецидив захворювання — «спалах» туберкульозу, як правило, із поновленням бактеріовиділення, після виліковування; загострення туберкульозу — «спалах» туберкульозного процесу, що виник після ефективного лікування в період до завершення основного курсу хіміотерапії; невдача лікування — бактеріовиділення не припиняється впродовж всього періоду спостереження).
3. Смерть від туберкульозу.

Віддалені результати лікування вдалося визначити лише у 95 (79,2%) хворих, решта — вибули із спостереження.

Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння групових значень та оцінку достовірності відмінностей проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента–Фішера, U-критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування 120 хворих із вперше діагностованим деструктивним мульти-

резистентним туберкульозом легень наведені в табл. 2. Після завершення основного курсу хіміотерапії ефективним лікування було у 75 (62,5%) хворих (виліковування — у 46 (38,3%), припинення бактеріовиділення без загоєння каверн — у 29 (24,2%) осіб), неефективним — у 42 (36,7%), 1 (0,8%) пацієнт помер від туберкульозу.

Найкращі результати терапії були у пацієнтів 1-ї групи з наявністю резистентності МБТ до HR, HRS — ефективним лікування було у 71,1% випадків. У хворих 2-ї групи з резистентними МБТ до HRSE (Et), HRSK ефективним лікування було у 63,0%, неефективним — у 35,2%, однак 1 (1,9%) пацієнт помер. Безпосередні результати лікування хворих цих груп вірогідно не відрізнялись через невелику кількість пацієнтів.

У хворих 3-ї групи за наявності резистентності МБТ до HRSKE (Et), HRSKEEt, HRSKEEtQ результати хіміотерапії були вірогідно ($p < 0,05$) нижчими, ніж у хворих 1-ї та 2-ї груп — ефективним лікування було у 50,0% пацієнтів, неефективним — також у 50,0%.

У 62,5% пацієнтів 1–3-ї груп бактеріовиділення припинилось протягом 1–8 міс, у 36,7% — продовжувалось весь термін проведення основного курсу хіміотерапії (рисунок). Максимум припинення бактеріовиділення визначали через 2 та 4 міс від початку лікування — відповідно у 17,3% та 17,3% хворих. Однак, загоєння каверн відбувалось впродовж всього терміну проведення основного курсу хіміотерапії з максимумом (у 10,7% хворих) через 4 міс від його початку.

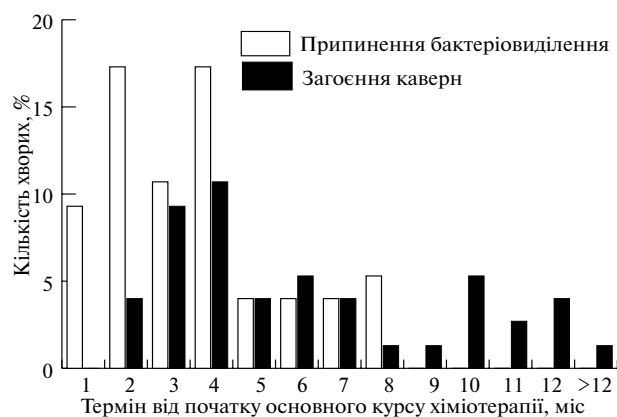


Рисунок. Динаміка припинення бактеріовиділення та загоєння каверн у хворих із вперше діагнованим мультирезистентним туберкульозом легень

Відсутність у звітних формах ВООЗ щодо результатів лікування хворих на туберкульоз показника загоєння каверн сприймається неоднозначно. Можливо незагоєні каверни не впливають на стан здоров'я хворих за умови припинення бактеріовиділення та завершення основного курсу хіміотерапії. Тому ми проаналізували віддалені результати лікування хворих з загоєними та незагоєними кавернами на кінець стандартного основного курсу хіміотерапії. Ці дані наведені у таблиці 3.

Із 36 хворих, яких вилікували по закінченню основного курсу хіміотерапії, неефективним лікуванням за віддаленими результатами було у 3 (8,3%) осіб, 1 (2,8%) пацієнт помер. Із 22 хворих з ефективним лікуванням за безпосередніми результатами, у яких припинилось бактеріовиділення, але не загоїлись каверни, за віддаленими результатами неефективним лікування визнали у 4 (18,2%) осіб, у решти пацієнтів — зберігався ефективний результат: бактеріовиділення було відсутнім, але каверни продовжували визначатися.

Таким чином, в даному дослідженні ми не отримали переконливих даних про те, що у випадку незагоєння каверн після закінчення основного курсу терапії в подальшому у хворих частіше виникають загострення, рецидив туберкульозу або летальний наслідок від туберкульозу,

ніж у разі їх незагоєння, оскільки частота негативних віддалених результатів була практично однаковою — у 4 (11,1%) проти 4 (18,2%) пацієнтів, $p > 0,05$. Можливо відсутність вірогідної різниці зумовлена недостатньою кількістю хворих в групах дослідження. Тобто кількість хворих з позитивними безпосередніми результатами (наприкінці основного курсу хіміотерапії) є досить сталою — у 82,2% із них такими залишаються і віддалені результати.

Значно гірші віддалені результати лікування були у пацієнтів з неефективним лікуванням наприкінці основного курсу хіміотерапії. В результаті подальшої хіміотерапії, яка тривала в середньому $20,3 \pm 4,4$ міс, ефективним лікування було лише у 8 (21,6%) хворих, у 11 (29,7%) продовжувалось бактеріовиділення та розвинувся хронічний туберкульоз, однак переважна кількість (18 (48,6%)) пацієнтів померла впродовж $2,8 \pm 0,4$ року від моменту встановлення діагнозу туберкульозу.

Результати проведеного дослідження свідчать, що прийняте на сьогодні сучасне лікування хворих із вперше діагнованим мультирезистентним туберкульозом легень (призначення 3–6 ПТП, до яких МБТ чутливі) дозволяє досягти невисокого рівня результатів — ефективним лікування було лише у 62,5% хворих, що значно нижче такого у пацієнтів із вперше діагнованим туберкульозом та чутливими до ПТП МБТ.

Найкращі результати лікування отримали у хворих з резистентністю МБТ до 2–3 ПТП (HR, HRS) — ефективним лікування було у 71,1% пацієнтів. Результати хіміотерапії у пацієнтів з резистентністю МБТ до 5–6 препаратів були суттєво нижчими — ефективне лікування відзначили у 50,0% хворих. Це свідчить про наявність зворотної залежності безпосередніх результатів лікування від кількості препаратів, до яких МБТ мають чутливість і прямої — від кількості препаратів, застосованих для хіміотерапії.

Досягнутий позитивний результат по закінченні основного курсу лікування залишається сталим у більшості хворих — загострення або рецидив туберкульозу, або летальний наслідок

Таблиця 2
Безпосередні результати лікування хворих із вперше діагнованим мультирезистентним туберкульозом легень

Показник ефективності лікування	Група хворих						1–3-тя (n=120)	
	1-ша (n=38)		2-га (n=54)		3-тя (n=28)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ефективне лікування:	27	71,1 $\pm$ 7,3	34	63,0 $\pm$ 6,5	14	50,0 $\pm$ 9,6	75	62,5
виліковування	16	42,1 $\pm$ 8,0	23	42,6 $\pm$ 6,7	7	25,0 $\pm$ 8,3	46	38,3
припинення бактеріовиділення	11	28,9 $\pm$ 7,3	11	20,4 $\pm$ 5,4	7	25,0 $\pm$ 8,3	29	24,2
Неефективне лікування	11	28,9 $\pm$ 7,3	19	35,2 $\pm$ 6,4	14	50,0 $\pm$ 9,6	42	36,7
Летальний наслідок від туберкульозу	0	0	1	1,9 $\pm$ 1,8	0	0	1	0,8

Віддалені результати лікування хворих із вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень залежно від безпосередніх результатів лікування

Показник безпосередніх результатів лікування	Показник віддалених результатів лікування									
	ефективне лікування						неефективне лікування		летальний кінець від туберкульозу	
	МБТ- CV+		МБТ- CV-		загалом					
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Виліковування (МБТ- CV-) (n=36)	0	0	32	88,8±5,2	32	88,8±5,2	3	8,3±4,6	1	2,8±2,7
Припинення бактеріовиділення (МБТ- CV+) (n=22)	18	81,8±8,2	0	0	18	81,8±8,2	4	18,2±8,2	0	0
Неефективне лікування (МБТ+ CV+) (n=37)	0	0	8	21,6±6,9	8	21,6±6,9	11	29,7±7,6	18	48,6±8,3

від туберкульозу в подальший період спостереження виник у 13,8% пацієнтів.

У хворих з неефективним лікуванням по закінченні основного курсу хіміотерапії відзначається несприятливий прогноз захворювання — помирає від туберкульозу у подальший період 48,0% пацієнтів, але за умови продовження хіміотерапії понад 24 міс можливо отримали додатковий позитивний результат у 21,6% хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик Й.Б. (1999) Современная фармакотерапия туберкулеза. Журн. практич. лікаря, 2: 45–49.
2. Бялик Й.Б., Цыганкова Л.М., Вялых Ж.Э., Литвиненко Н.А. (2003) Возможности режимов полихимиотерапии в предупреждении лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и повышении результатов лечения больных деструктивным туберкулезом легких. Укр. пульмонолог. журн., 2: 84–87.
3. Гирлигз В.А., Ланж В.К., Алтен Р., Сулинген Д., Верф Т.С. (2003) Множественный лекарственно-устойчивый туберкулез: отдаленные результаты лечения. Туберкулез и легочные заболевания, 1(1): 61–67.
4. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. (2003) «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». Київ, 107 с..
5. Феценко Ю.І., Петренко В.М., Черенько С.О. (2003) Ефективність хіміотерапії хворих з полірезистентним туберкульозом легень. Укр. хіміотерапевт. журн., 3: 3–6.
6. Феценко Ю.І., Мельник В.М., Коблянська А.В. (2003) Хіміорезистентний туберкульоз. Здоров'я, Київ, 133 с.
7. Ходашова М.Л., Юдицкий М.В., Семенова О.В. (2004) Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у социально адаптированных больных. Пробл. туб., 3: 26–28.
8. Черенько С.О., Иванкова О.В., Бегоулев О.Є. (2003) Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. Укр. пульмонолог. журн., 2: 38–40.
9. World Health Organisation (1997) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Geneva, WHO, 217 p.