

О. В. Іванкова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОФІЛЮ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ*ДУ "Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"*

В умовах епідемії туберкульозу в Україні спостерігається зниження ефективності лікування хворих та поширення хіміорезистентних форм захворювання [5]. Протягом 2-х років неефективного лікування хворих на туберкульоз формуються хронічні форми, які характеризуються наявністю фіброзних каверн із товстими стінками, значними казеозними змінами в легенях, розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів як I, так і II ряду [1, 3]. Консервативне лікування таких випадків захворювання значно утруднено, але відомості про ефективність лікування хронічних форм туберкульозу в сучасних епідеміологічних умовах в Україні відсутні протягом останніх 25 років. Останні роботи по розробці методів лікування хворих на хронічний туберкульоз і вивчення їх ефективності датовані початком 80-х років, коли ще не спостерігали мультирезистентності МБТ. За даними Й. Б. Бялика і О. С. Мамолата у 80 % хворих на хронічний туберкульоз легень досягали припинення виділення МБТ в умовах поліхіміотерапії [2]. Тоді резистентність до протитуберкульозних препаратів у хворих на хронічний туберкульоз спостерігали в 55,6 % випадках. Переважала монорезистентність до ізоніазиду або стептоміцину та полірезистентність до комбінації цих препаратів. Мультирезистентності не було.

Існує багато робіт, які присвячені вивченню ефективності лікування мультирезистентних форм туберкульозу, але в цих дослідженнях автори не виділяли окремо вперше діагностовані та хронічні форми захворювання [3, 4, 6]. Тому не відомо, чи впливають давність захворювання та морфологічні зміни в легенях на результати лікування туберкульозу, чи вони залежать тільки від чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів.

Метою даного дослідження було встановлення ефективності лікування хворих на хронічні форми туберкульозу залежно від профілю медикаментозної резистентності в сучасних епідеміологічних умовах, а також порівняння ефективності хіміотерапії хворих із хронічним та вперше діагностованим мультирезистентним туберкульозом легень. Ця інформація необхідна для прогнозування епідеміологічної ситуації та наслідків лікування, визначення потреби у протитуберкульозних препаратах II ряду, доцільності поділу мультирезистентного туберкульозу на вперше діагностований та хронічний процеси.

Матеріали та методи

У ретроспективному рандомізованому дослідженні проаналізовано безпосередні результати лікування 227 хворих на хронічний туберкульоз, які завершили основний курс хіміотерапії та лікувались в клініці з 1990 по 2005 рр. (включно). Результати лікування хворих на хронічні форми туберкульозу порівнювались із даними щодо ефективності лікування 262 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Серед загальної кількості пацієнтів на хронічні форми туберкульозу з чутливими до протитуберкульозних

препаратів (ПТП) мікобактеріями туберкульозу було 46 (20,3 %), з резистентними МБТ до ПТП — 181 (79,7 %) осіб. Ефективність лікування у хворих на хронічний туберкульоз вивчали в 4 групах порівняння залежно від профілю медикаментозної резистентності: 1 група (46 осіб) з чутливими МБТ; 2 група (25 осіб) — з монорезистентними МБТ; 3 група (125 осіб) — з мультирезистентними МБТ; 4 група 31 — з полірезистентними МБТ. Чоловіки, порівняно з жінками, становили більшу кількість між групами порівняння 67,3 %; 76,0 %; 77,4 %; 63,2 %, проти 32,6 %; 24 %; 22,5 %; 36,8 % відповідно, що вірогідно не відрізнялось. Більшість хворих в усіх групах була працездатного віку 56,5 %; 72,0 %; 74,3 %; 77,6 % (до 41 року) відповідно проти 43,5 %; 28 %; 25,7 %; 22,4 % (старше 41 року). Майже в усіх хворих визначали поширений туберкульозний процес: туберкульозні ураження більш ніж у одній долі або у випадку двобічної локалізації — відповідно в 80,4 %; 88 %; 88,8 %; 87,1 %. Двобічні процеси переважали у пацієнтів, які виділяли полірезистентні МБТ 19 (61,3 %) і мультирезистентні МБТ 61 (48,8 %) проти пацієнтів з чутливими МБТ до ПТП — 9 (19,6 %), $p < 0,05$.

Серед хворих, які виділяли чутливі та монорезистентні МБТ, переважали особи із однією каверною 26 (56,5 $\pm$ 7,3) % та 13 (52,0 $\pm$ 9,9) % проти 41 (32,8 $\pm$ 4,1) % та 12 (38,7 $\pm$ 8,7) % у пацієнтів, які виділяли мультирезистентні та полірезистентні МБТ ($p < 0,05$). Серед хворих, які виділяли полірезистентні МБТ, визначено 14 (45,1 $\pm$ 8,9) % осіб із двома кавернами та більше, проти 8 (17,3 $\pm$ 5,6) % і 4 (16,0 $\pm$ 7,3) % пацієнтів відповідно, які виділяли чутливі та монорезистентні МБТ, ($p < 0,05$). Пацієнтів з 2 та більше кавернами було більше у хворих із мультирезистентними МБТ 62 (49,6 %), ніж у пацієнтів із чутливими МБТ 12 (26,0 %) ($p < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів із мультирезистентністю визначали більш тяжкі деструктивні процеси з наявністю 2 та більше каверн.

Дані безпосередніх результатів лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, які виділяли мультирезистентні МБТ до ПТП, порівняли із даними безпосередніх результатів лікування вперше виявлених хворих, які виділяли мультирезистентні МБТ (120 пацієнтів). У групах порівняння за віком і статтю пацієнти не відрізнялись, переважали чоловіки: 79 (63,2 $\pm$ 4,3) % серед хронічних хворих і 78 (65,0 $\pm$ 4,3) % серед вперше діагностованих хворих, в обох групах переважали особи працездатного віку. За поширеністю туберкульозних уражень групи також не відрізнялись: переважали двобічні ураження легень: відповідно у 64 (51,2 $\pm$ 4,47) % і 69 (57,5 $\pm$ 4,5) % хворих. Резистентність до ізоніазиду і рифампіцину (HR) і до ізоніазиду, рифампіцину і стрептоміцину (HRS) була у 38 (31,6 $\pm$ 4,2) % вперше виявлених хворих, які виділяли мультирезистентні МБТ і у 35 (28,0 $\pm$ 4,0) % хворих на хронічний туберкульоз легень із мультирезистентними МБТ. Резистентність більше, ніж до 3-х препаратів, була у 82 (68,3 $\pm$ 4,2) % і 90 (72,0 $\pm$ 4,0) % пацієнтів відповідно, що вірогідно не відрізнялось. Тобто, за профілем резистент-

Таблиця 1

Результати лікування хворих на хронічний туберкульоз легень

Показники	Групи хворих							
	1 (чутливість) n=46		2 (монорезистентність) n=25		3 (полірезистентність) n=31		4 (мультирезистентність) n=125	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Припинення бактеріовиділення	31	67,4±6,9	15	60,0±9,7	11	35,5±8,5*	46	36,8±4,31*
Загоєння каверн	26	56,5±7,3	13	52,0±9,2	8	25,8±7,8*	16	12,8±2,98*

Примітка: * — показник вірогідно відрізняється від такого у порівнянні з 1 та 2 групами

ності МБТ хворі із вперше діагностованим та хронічним процесом не відрізнялись.

З метою вивчення впливу давності туберкульозного процесу та морфологічних змін в легенях на результати лікування порівнювали ефективність хіміотерапії хворих на хронічний та вперше діагностований туберкульоз легень (142 пацієнта) із чутливими МБТ. У групах порівняння за віком і статтю пацієнти не відрізнялись, переважали чоловіки працездатного віку: 31 (67,3±6,9) % серед хронічних хворих і 98 (69,0±3,8) % серед вперше діагностованих хворих. За поширеністю туберкульозних уражень групи також не відрізнялись. Переважали односторонні ураження легень: відповідно у 37 (80,4±5,84) % і 109 (76,7±3,5) % хворих.

Лікування хворих на хронічний туберкульоз легень проводили за 4-ю клінічною категорією з урахуванням резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів. Тривалість основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) становила не менше 12 міс. У більшості пацієнтів ОКХТ тривав 18–24 місяці згідно з рекомендаціями ВООЗ. Усіх хворих лікували інтенсивними режимами хіміотерапії із призначенням протитуберкульозних препаратів 1-го, 2-го ряду та резервних (амоксацилін/клавуланова кислота, кларитроміцин). Загальний принцип призначення лікування, з урахуванням чутливості МБТ до АБП, полягав у тому, що в інтенсивну фазу хіміотерапії (не менше 6 міс) застосовували не менше 4 АБП, до яких МБТ чутливі, у підтримувальну (12–18 міс) — 3 препарати. При відсутності припинення бактеріовиділення інтенсивний етап тривав до повної ліквідації спалаху туберкульозного процесу — до зникнення клінічних проявів хвороби і припинення рентгенологічної динаміки протягом 2-х місяців (8–12 місяців). Потім відміняли аміноглікозиди (канаміцин, амікацин, капреоміцин) і лікування тривало до 12–24 місяців. Якщо бактеріовиділення продовжувалось, то пацієнта переводили на довгочасне лікування 3 препаратами I ряду. Корекція лікування проводилась після отримання нових результатів тесту медикаментозної чутливості у разі ампліфікації резистентності. Препарат, до якого розвинулась резистентність, відмінявся.

Ефективність лікування оцінювали на момент завершення ОКХТ за наступними показниками: припинення бактеріовиділення, загоєння каверн.

Результати обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблялись та обчислювались за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office professional 2000 (Excel) за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію (Ст'юдента) та U-критерію (Уїлкоксона).

Результати та їх обговорення

Результати лікування хворих на хронічний туберкульоз легень залежно від профілю медикаментозної резистентності на кінець основного курсу хіміотерапії через 18–24 міс наведені в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1. показники ефективності лікування хворих на хронічний туберкульоз вірогідно не відрізняються у пацієнтів 1 та 2 груп та розрізняються майже вдвічі між ними та пацієнтами 3 та 4 груп. Бактеріовиділення припинилось у 31 (67,4±6,9) % хворих, які виділяли чутливі МБТ, та у 15 (60,0±9,8) % хворих, які виділяли монорезистентні МБТ, у 11 (35,5±8,5) % хворих, які виділяли полірезистентні МБТ і у 46 (36,8±4,31) % хворих, які виділяли мультирезистентні МБТ. Це означає, що мульти- та полірезистентність суттєво знижують ефективність лікування, тоді як монорезистентність негативно не впливає на результати хіміотерапії.

Показник загоєння каверн у всіх хворих був приблизно на 10 % нижчим за показник припинення бактеріовиділення, і його значення вірогідно відрізнялось між пацієнтами 1 та 2 групи порівняно із 3 та 4. Так загоєння каверн відбулось лише у 8 (25,8±7,8) % пацієнтів, які виділяють полірезистентні МБТ, і у 16 (12,8±2,9) %, які виділяли мультирезистентні МБТ проти 26 (56,5±7,3) % пацієнтів із чутливістю МБТ і 13 (52,0±9,2) % пацієнтів із монорезистентністю ($p < 0,05$).

Загалом результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз низькі, оскільки припинення бактеріовиділення досягають тільки у третини хворих, тоді як за індикаторами ВООЗ значення цього показника має становити 60–65 % [6]. При зіставленні показників ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які виділяли мультирезистентні МБТ з такими показниками хворих на хронічні форми туберкульозу легень, отримана вірогідна різниця (табл. 2). Припинення бактеріовиділення досягали у 75 (62,5±4,4) % вперше діагностованих пацієнтів, що було майже вдвічі вище, ніж у хворих на хронічні форми туберкульозу легень — 46 (36,8±4,31) % ($p < 0,001$). Значення показника загоєння каверн у хворих із вперше діагностованим та хронічним процесами відрізняється майже вдвічі — 46 (38,3±4,4) % проти 16 (12,8±2,9) %, ($p < 0,001$).

Дані таблиці 2 свідчать про те, що давність процесу і відповідні їй морфологічні зміни в легенях, окрім мультирезистентності, негативно впливають на ефективність хіміотерапії. При порівнянні результатів лікування хворих із чутливими МБТ у хворих на вперше діагностований та хронічний процесами також виявлена вірогідна різниця (табл. 3).

Таблиця 2

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз із вперше діагностованим і хронічним процесами

Показники ефективності лікування	Хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, n=120		Хворі на хронічний туберкульоз легень, n=125	
	абс.	%	абс.	%
Припинення бактеріовиділення	75	62,5±4,4	46	36,8±4,31*
Загоєння каверн	46	38,3±4,4	16	12,8±2,98*

Примітка: * — показник вірогідно відрізняється від такого у порівнянні з хворими на вперше діагностований туберкульоз

Безпосередні результати лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які виділяли чутливі МБТ, високі і перевищують встановлений ВООЗ критерій — 85 %. У хворих на хронічний туберкульоз показники ефективності лікування на 23,7 % та на 28,0 % нижчі, ніж у вперше діагностованих хворих. Це також підкреслює негативний вплив давності туберкульозного процесу на результати лікування. Отже, значення морфологічних змін в легенях відображають показники загоєння каверн: вони значно нижчі у хворих на хронічний туберкульоз як із чутливими МБТ, так і з резистентними МБТ, ніж у пацієнтів із вперше діагностованим процесом. Тобто фіброзні каверни у переважній кількості пацієнтів не загоюються навіть за умови припинення бактеріовиділення.

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки. У хворих на хронічний туберкульоз, які виділяли полі- і мультирезистентні МБТ, визначали більш поширені туберкульозні ураження легень, ніж у хворих, які виділяли монорезистентні або чутливі МБТ. Отже, поширеність процесу та деструктивні зміни в легенях прямо корелюють із наявністю мультирезистентності та полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів.

Давність туберкульозного процесу негативно впливає на показники припинення бактеріовиділення та загоєння каверн у хворих на хронічний туберкульоз як із чутливими, так і мультирезистентними МБТ, які значно нижчі, ніж у таких хворих із вперше діагностованим захворюванням. Ефективність лікування хворих на хронічний туберкульоз легень із мульти- та полірезистентними МБТ низька — припинення бактеріовиділення досягають у третини хворих, загоєння каверн — у 12 %. При оцінці ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз слід розрізняти вперше діагностовану та хронічну форму захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — 100 с.
2. Организация и эффективность лечения больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких в условиях специализированного отделения областного диспансера / А. С. Мамолат, И. Б. Бялик, Л. Я. Замборд и др. // Пробл. туберкулеза. — 1973. — №4. — С.10—15.
3. Петренко В. М., Литвиненко Н. А. Эффективность применения стандартных режимов и схем антибактериальной терапии у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом

Таблиця 3

Результати лікування хворих на вперше діагностований та хронічний туберкульоз легень, які виділяли чутливі до хіміопрепаратів МБТ

Показники ефективності лікування	Хворі на вперше діагностований туберкульоз легень, n=142		Хворі на хронічний туберкульоз легень, n=46	
	абс.	%	абс.	%
Припинення бактеріовиділення	128	90,1±2,5	31	67,4±6,91*
Загоєння каверн	120	84,5±3,0	26	56,5±7,3*

Примітка: * — показник вірогідно відрізняється від такого у порівнянні з хворими на вперше діагностований туберкульоз

легких и бактериовыделением // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2005. — № 1—2. — С. 13—20.

4. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень // Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, А. І. Барбова, / Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 2. — С. 12—15.
5. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення // Укр. пульмонол. журн. — 2004. — № 2. — С. 6—11.
6. WHO. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis / WHO, 2001. — 48 p.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОФІЛЮ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

О. В. Іванкова

Резюме

В ретроспективному рандомізованому дослідженні проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування 227 хворих на хронічний туберкульоз, які завершили основний курс хіміотерапії. Результати лікування хворих на хронічні форми туберкульозу порівнювались із даними ефективності лікування 262 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Встановлено, що ефективність лікування хворих на хронічні форми туберкульозу легень низька і зворотно залежить від поширеності медикаментозної резистентності МБТ — припинення бактеріовиділення досягли в 36,8 % хворих із мультирезистентними МБТ і у 67,4 % — з чутливими МБТ. Давність туберкульозного процесу негативно впливає на ефективність лікування і показники припинення бактеріовиділення та загоєння каверн у хворих на хронічний туберкульоз як із чутливими так і мультирезистентними МБТ, які значно нижчі, ніж у таких хворих із вперше діагностованим захворюванням.

EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY TUBERCULOSIS ACCORDING TO PROFILE OF DRUG RESISTANCE

O.V. Ivankova

Summary

In retrospective randomized study we analyzed treatment results of 227 patients with chronic pulmonary tuberculosis, which completed the course of treatment in comparison with data of newly diagnosed patients. It was established that treatment effectiveness indirectly depended on the profile of drug resistance and duration of disease — sputum conversion was achieved in 36,8 % patients with chronic multidrug resistant tuberculosis and in 67,4 % of chronic patients with susceptible MBT. The long history of tuberculosis has negative influence on the treatment effectiveness and abacillation and cavern closure indices. Treatment results in patients with chronic forms of tuberculosis (both multidrug and susceptible MBT) were significantly lower than in patients with newly detected disease.