

И. Б. Бялик, Л. М. Цыганкова, В. В. Давыденко, Е. Р. Тарасенко
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ
С ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМОМ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ
ДЕСТРУКТИВНЫМ, РАНЕЕ НЕЭФФЕКТИВНО ЛЕЧЕННЫМ, МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

В доантибактериальную эру и в начальный ее период одним из основных методов лечения туберкулеза легких, особенно деструктивного, была коллапсотерапия — искусственный пневмоторакс и пневмоперитонеум. Пневмоперитонеум (введение воздуха или газа в брюшную полость) назначался преимущественно при распространенном двустороннем процессе в легких с наличием деструкций и очагов обсеменения, а также при нижнедолевой локализации поражений, отличался простотой выполнения, не требовал, как часто пневмоторакс, дополнительных хирургических вмешательств, не вызывал, как правило, осложнений и благодаря подъему диафрагмы, нейрорефлекторным и другим механизмам нередко способствовал регрессии или стабилизации туберкулезного процесса [4, 5, 6, 7, 10, 11].

Однако начиная с 60–70-х годов прошлого столетия, по мере огромных успехов и достижений антибактериальной терапии туберкулеза, пневмоперитонеум и искусственный пневмоторакс стали применяться все реже и реже и в настоящее время используются крайне редко. Между тем из-за роста лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно мультирезистентности, нарастают трудности в осуществлении эффективной химиотерапии больных, прежде всего, хроническими формами туберкулеза и ранее неэффективно леченных. Имеющийся значительный арсенал противотуберкулезных препаратов I и II ряда и интенсивные режимы химиотерапии из них нередко оказываются недостаточно эффективными из-за тяжести и запущенности процесса, мультирезистентности МБТ и других факторов [1, 2, 3, 8, 9, 12].

В этих условиях мы решили выяснить возможности повышения результатов лечения данного контингента больных благодаря сочетанному применению длительной интенсивной полихимиотерапии и пневмоперитонеума. К настоящему времени эти методы лечения были совместно применены у 41 больного деструктивным туберкулезом легких, которые уже ранее длительно и (или) многократно, часто несистематически, но в конечном счете неэффективно лечились основными и многими резервными противотуберкулезными препаратами и выделяли устойчивые к 3–9 из них МБТ. Возраст больных — от 16 до 52 лет. У 20 больных (48,8 %) имел место хронический деструктивный процесс давностью от 3 до 15 лет (4-я диспансерная категория), у 18 (43,9 %) — деструктивный туберкулез с давностью выявления от 1 до 2 лет, ранее неэффективно леченный (2-я категория) и у 3 (7,3 %) — рецидив деструктивного процесса (также 2-я категория). Инfiltrативный туберкулез легких выявлялся у 16 больных (39,0 %), диссеминированный — у 12 (29,3 %) и фиброзно-кавернозный — у 13 (31,7 %). У подавляющего большинства больных — 34 (82,9 %) — деструк-

тивный процесс был распространенным, в том числе у 29 (70,7 %) двусторонним, с наличием 2–5 и более каверн различных размеров, часто крупных. Лишь у 7 лиц (17,1 %) деструктивный процесс был ограниченным. У всех больных в легких, а иногда и в бронхах определялись инфильтративные и очаговые изменения различной давности и выраженности, часто и свежие очаги бронхогенного обсеменения, а также участки казеоза.

МБТ были выявлены у всех больных, как правило, как методом бактериоскопии, так и посева. Массивное бактериовыделение отмечалось у 33 лиц (80,5 %). Все больные (41) выделяли устойчивые к противотуберкулезным препаратам МБТ, в том числе 6 больных (14,6 %) — к 3 препаратам, 6 (14,6 %) — к 4, 10 (24,4 %) — к 5, 9 (22,0 %) — к 6 и 10 (24,4 %) — к 7–9 препаратам. Устойчивость к изониазиду определялась у 39 лиц (95,1 %), к рифампицину — у 38 (92,7 %), к стрептомицину — у 38 (92,7 %), к этамбутолу — у 18 (43,9 %), к пипразинамиду — у 15 (36,6 %), к этионамиду — у 21 (51,2 %), к канамицину — у 19 (46,3 %), к другим препаратам (рифабутину, фторхинолонам, амикацину) — реже (в 34 — 19,0 % случаев). В целом мультирезистентность МБТ имела место почти у всех больных — 38 (92,7 %), полирезистентность — у 3 (7,3 %), что определяло тяжесть контингента и значительное ограничение терапевтических возможностей химиотерапии.

Кроме того, 24 больных (58,5 %) страдали различными осложнениями основного процесса — диффузным пневмосклерозом, эмфиземой легких, дыхательной недостаточностью, кровохарканьем или (и) сопутствующими заболеваниями (ХОЗЛ и др.).

Как указано выше, нами было применено двухкомпонентное лечение данного контингента больных: полихимиотерапия + пневмоперитонеум. Полихимиотерапия состояла из 5–8 препаратов только II ряда (у 63,4 % больных) или из препаратов II–I ряда (у 36,6 %). Назначались, как правило, препараты, к которым сохранялась чувствительность МБТ, особенно те, которые в прошлом не применялись или использовались не очень длительно — фторхинолоны, кларитромицин, амикацин, канамицин, пипразинамид, этамбутол, этионамид (протионамид), ПАСК, рифабутин, циклосерин, доксициклин, очень редко изониазид. Эти препараты в общепринятых дозах и методах введения назначались ежедневно или интермиттирующе (через день, 2–3 раза в неделю) с тем, чтобы за один день больной получал 5–6 препаратов. Общая длительность такой интенсивной полихимиотерапии составила 4–5 мес у 8 больных (19,5 %), 6–7 мес — у 15 (36,6 %), 8–9 мес — 11 (26,8 %) и 10–13 мес — у 7 (17,1 %). При благоприятной динамике процесса интенсивность полихимиотерапии после 7–9 мес ее применения несколько снижалась.

Пневмоперитонеум осуществлялся при помощи пневмотораксного аппарата. Инсуффляции (введение воздуха

в брюшную полость) начинались обычно через 1–2 недели, реже 3–4 недели после начала полихимиотерапии в клинике. Первоначальная доза вводимого воздуха обычно ограничивалась 0,3–0,8 л, а через 6–8 дней увеличивалась до 0,6–1 л. В дальнейшем интервалы между инсуфляциями достигали обычно 10–12 дней, изредка 7 или 14 дней, а объем вводимого воздуха — 0,9–1,2 г. Эти величины зависели от величины наличия и рассасывания воздуха в брюшной полости, что контролировалось рентгеноскопически или рентгенографически по величине подъема диафрагмы под пораженными легкими. Оптимальным считался подъем диафрагмы на 3–4 см по сравнению с исходным уровнем. Общая длительность применения пневмоперитонеума в клинике составляла 3–5 мес у 10 больных (24,4 %), 6–7 мес — у 15 (36,6 %), 8–9 мес — у 10 (24,4 %) и 10–12 мес — у 6 (14,6 %).

Сочетанное применение полихимиотерапии и пневмоперитонеума довольно быстро приводило к клиническому улучшению. Так, за первые 3–4 недели снижалась или нормализовалась температура, уменьшались другие симптомы интоксикации, кашель, мокрота, анорексия, улучшалось самочувствие больных. Мокрота теряла свой гнойный характер. В дальнейшем эти симптомы продолжали уменьшаться или исчезали. Полное их исчезновение за 2–7 мес лечения наступило у 23 больных из 41 (56,1 %) и уменьшение — у 15 (36,6 %). СОЭ нормализовалось за 2–7 мес у 22 лиц (53,7 %) и снизилась у 14 (34,1 %). Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, лимфопения и анемия исчезли в 73–85% случаев, преимущественно в первые 1–4 мес.

Особенное внимание уделялось бактериологической динамике — важнейшему показателю эффективности лечения больных туберкулезом, особенно ранее неэффективно леченных и выделяющих мультирезистентные МБТ. Уже через 0,5–1 мес комплексной терапии заметно уменьшалась массивность бактериовыделения: количество МБТ, выявлявшихся при бактериоскопии, уменьшалось с 5–50 в каждом поле зрения до 1–5, а затем и до отдельных особей в препарате. В последующие недели или месяцы МБТ все реже выявлялись в мокроте методами флотации и посева или уже совсем не выявлялись.

Через 1 мес комплексной терапии бактериовыделение прекратилось у 3 (7,3 %) из 41 больного, через 2 мес — у 7 (17,1 %), через 3 мес — у 8 (19,5 %), через 4 мес — у 4 (9,8 %), через 5 мес — у 2 (4,9 %) и через 6–7 мес — у 3 (7,3 %). Таким образом, прекращение бактериовыделения было достигнуто почти у 2/3 больных — 27 (65,9 %), а средние его сроки составили $(3,22 \pm 0,31)$ мес. Еще у 9 лиц (21,9 %) уменьшилась массивность бактериовыделения, а у 5 (12,2 %) оно существенно не изменилось. Бактериологические результаты следует оценить как весьма значительные, принимая во внимание тяжелый контингент больных, особенно наличие почти у всех мультирезистентности МБТ.

Рассасывание инфильтративных, казеозных и мягкоочаговых образований в легких начиналось на 1–2-м мес лечения и достигало своего максимума на 3–6-м мес. Полное или значительное их рассасывание наступило у 22 больных (53,7 %), частичное (иногда наряду с уплотнением) — у 15 (36,6 %).

Уменьшение размеров каверн, рассасывание перикавитарной инфильтрации, а также размещенных в кавернах казеозных масс и их отторжение, истончение стенок каверн начиналось на 1–2-м мес применения полихими-

отерапии и пневмоперитонеума и достигало своей наибольшей выраженности через 3–6 мес от начала лечения. Иногда в этот период, иногда позже наступало или полное заживление каверн, или чаще — их дальнейшая регрессия, продолжавшаяся на 7–12-м мес уже в более медленном темпе. Через 3 мес комплексной терапии каверны зажили у 2 больных (4,9 %), через 4 мес — у 5 (12,2 %), через 5 мес — у 3 (7,3 %), через 6 мес — у 3 (7,3 %) и через 7–8 мес — у 2 (4,9 %).

В целом заживление каверн было достигнуто более, чем у 1/3 больных — 15 (36,6 %), а средние сроки их исчезновения составили $(4,93 \pm 0,44)$ мес. При заживлении каверн преобладали процессы рассасывания казеозно-инфильтративных образований, а также рубцевания полостей с образованием различных остаточных изменений — фиброзных тяжей, участков уплотнения, циррозы, ячеистости, кистозных образований, плотных очагов и др.

У большинства больных — 21 (51,2 %) — вследствие тяжелого, запущенного и преимущественно хронического процесса была достигнута лишь частичная, но довольно выраженная регрессия каверн — уменьшение размеров, истончение стенок, нередко и заживление части полостей распада. У всех этих лиц такая регрессия сопровождалась заметным рассасыванием инфильтрации и мягких очагов в легких, а у 12-и прекращением бактериовыделения.

Обращает на себя внимание особенно выраженная регрессия каверн (полная или частичная), локализовавшихся в нижних долях легких (в том числе в 6-х сегментах), что мы объясняем присоединением к полихимиотерапии пневмоперитонеума, поскольку заметный подъем диафрагмы обеспечивает большее воздействие на каверны и другие образования, локализующиеся в нижних долях, чем в верхних и средних.

В целом полная или частичная регрессия каверн наступила у подавляющего большинства больных — 36 (87,8 %). Лишь у 5 (12,2 %) наиболее тяжелых больных с поликавернозом и разрушенным легким размеры и количество каверн не уменьшились.

При суммарной оценке непосредственных результатов совместного применения полихимиотерапии и пневмоперитонеума можно констатировать, что значительное улучшение (заживление каверн, абациллирование и ликвидация других проявлений активного туберкулеза) наступило у 15 больных (36,6 %), улучшение (абациллирование, частичная регрессия каверн, ликвидация или значительное уменьшение других проявлений процесса) — у 12 (29,3 %), частичное улучшение (прежде всего, симптоматическое, а также частичное рассасывание инфильтративно-очаговых образований, часто небольшая регрессия каверн и уменьшение массивности бактериовыделения) — у 11 (26,8 %). Лишь у 3 (7,3 %) наиболее тяжелых больных с поликавернозным хроническим процессом и устойчивостью МБТ к 7–9 препаратам картина болезни заметно не изменилась.

Переносимость пневмоперитонеума была хорошей у подавляющего большинства больных — 34 (82,9 %), а у 7 (17,1 %) — удовлетворительной. У этих 7 лиц во время первых поддуваний отмечались неприятные ощущения или боли в животе, иногда в области грудной клетки, изредка в плечах, у 1 — усиление одышки. Все эти ощущения постепенно уменьшались и исчезли либо без каких-либо мероприятий, либо после уменьшения дозы инсуфляций или увеличения интервала между ними.

Таблиця

Ефективність поліхіміотерапії в поєднанні з пневмоперитонеумом і тільки поліхіміотерапії у больних розпространим, деструктивним, раніше неефективно ліченим, мультирезистентним туберкульозом легких

Режимы лечения	Количество больных	Прекращение бактериовыделения			Регрессия каверн						
		частота		средние сроки (в мес)	заживление			частичная регрессия		всего	
		абс.	%		частота		средние сроки (в мес)	абс.	%	абс.	%
					абс.	%					
Полихимиоте-рация + + пневмоперитонеум	41	27	65,9*	3,22±0,31*	15	36,6	4,93±0,44*	21	51,2	36	87,8*
Только полихимиотерапия	55	25	45,5*	4,32±0,38*	11	20,0	6,29±0,53*	25	45,5	36	65,5*

Примечание: * — различия достоверны между основной и контрольной группами ($P < 0,05 - 0,01$).

Сопоставление результатов полихимиотерапии с включением и без включения пневмоперитонеума приведено в таблице. В контрольной группе из 55 больных деструктивным, ранее неэффективно леченным, как правило, мультирезистентным и распространенным туберкулезом легких, которая была идентичной основной группе (в которой использовался пневмоперитонеум) по характеру, тяжести и давности процесса, лекарственной устойчивости МБТ, лечению в прошлом и возрастно-половому составу, в клинике применялись такие же по интенсивности, составу и длительности режимы полихимиотерапии, как и в основной группе, но пневмоперитонеум не назначался.

Данные таблицы свидетельствуют о значительно более высоких и быстрых результатах при совместном применении полихимиотерапии и пневмоперитонеума. Так, в основной группе бактериовыделение прекратилось у 65,9 % больных, а в контрольной — только у 45,5 % ($P < 0,05$). Средние сроки абациллирования составили соответственно $(3,22 \pm 0,31)$ мес и $(4,32 \pm 0,38)$ мес ($P < 0,05$).

При полихимиотерапии с пневмоперитонеумом каверны зажили у 36,6 % больных, а без пневмоперитонеума — только у 20,0 % (различия весьма заметные и близки к достоверному уровню, $P > 0,05$). Частичная регрессия каверн наступила соответственно у 51,2 % и 45,5 % лиц ($P > 0,5$). Регрессия же каверн в целом (полная и неполная) при совместном применении полихимиотерапии и пневмоперитонеума была достигнута у подавляющего большинства больных — 87,8 % против 65,5 % при одной полихимиотерапии; эти различия высоко достоверны: $P < 0,01$. Не менее важно и то, что полихимиотерапия + пневмоперитонеум существенно сокращали сроки заживления каверн с $(6,29 \pm 0,53)$ мес до $(4,93 \pm 0,44)$ мес ($P < 0,05$).

Таким образом, присоединение пневмоперитонеума к полихимиотерапии повышало частоту прекращения бактериовыделения на 20,4 %, заживления каверн — на 16,6 % и суммарной регрессии каверн — на 22,3 %, а также сокращало сроки абациллирования и заживления каверн на 1,1–1,36 мес. Кроме того, комбинированный метод повышал частоту регрессии инфильтративных, казеозных и мягкоочаговых образований в легких на 21,0 %.

Применение пневмоперитонеума не оказывало влияния на переносимость полихимиотерапии. В основной и контрольной группах побочные явления от противотуберкулезных препаратов отмечались соответственно в 39,0 % и 38,2 % случаев.

Выводы

1. Сочетанное применение длительной интенсивной полихимиотерапии (5–6 резервных и основных противотуберкулезных препаратов за один день) и пневмоперитонеума у больных распространенным, деструктивным, ранее неэффективно леченным, химиорезистентным туберкулезом легких приводит к прекращению бактериовыделения в среднем в 65,9 % случаев, заживлению каверн — в 36,6 % и частичной регрессии каверн — в 51,2 %. Эти результаты соответственно на 20,4 %, 16,6 % и 5,7 % выше, чем при использовании только полихимиотерапии, при этом частота суммарной регрессии каверн (полной и частичной) повышается в среднем на 22,3 %.

2. Присоединение пневмоперитонеума к полихимиотерапии сокращает сроки прекращения бактериовыделения в среднем на 1,1 мес и заживления каверн на 1,36 мес.

3. Пневмоперитонеум переносится, как правило, хорошо и не вызывает серьезных побочных явлений.

4. Назначение пневмоперитонеума в условиях интенсивной химиотерапии показано в первую очередь больным с деструктивным, ранее неэффективно леченным, мультирезистентным туберкулезом легких, особенно при нижнедолевой локализации каверн и двустороннем процессе.

ЛИТЕРАТУРА

- Бялик И. Б. Основы, достижения и проблемы современной химиотерапии туберкулеза // Современная медицина. — 2007. — № 2. — С. 2–9.
- Іванкова О. В. Ефективність хіміотерапії у хворих на хронічний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності мікобактерій туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 1. — С. 59–61.
- Іванова Л. А., Павлова М. В., Арчакова Л. И. Тактика лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 5. — С. 14–16.
- Картозия Л. С. Роль коллапсотерапии (искусственного пневмоторакса и пневмоперитонеума) в сочетании с антибактериальными препаратами при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Тбилиси, 1965. — 34 с.
- Келеберда К. Я. Ближайшие результаты применения пневмоперитонеума в клинике легочного туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 1950. — 25 с.
- Рабухин А. Е. Лечение туберкулезного больного. — Москва: Медгиз, 1953. — 375 с.
- Рабухин С. О. Химиотерапия больных туберкулезом. — Москва: Медицина, 1970. — 400 с.
- Стратегія лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень: Метод. рекомендації / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько та ін. — Київ, 2003. — 24 с.
- Черенько С. О. Антибактеріальна терапія хворих на туберкульоз легень з мультирезистентними мікобактеріями туберкульозу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Київ, 2001. — 32 с.

10. Шаклеин И. А. Предварительные результаты лечения туберкулеза легких пневмоперитонеумом // Пробл. туберкулеза. — 1950. — № 4. — С. 36–42.
11. Шебанов Ф. В. Пневмоперитонеум в терапии легочного туберкулеза // Клиническая медицина. — 1949. — № 5. — С. 31–40.
12. World Health Organization. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. — WHO, 2001. — 48 p.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ
С ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМОМ У БОЛЬНЫХ
РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ,
РАНЕЕ НЕЭФФЕКТИВНО ЛЕЧЕННЫМ,
МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ЛЕГКИХ**

**И. Б. Бялик, Л. М. Цыганкова,
В. В. Давиденко, Е. Р. Тарасенко**

Резюме

Изучены результаты сочетания длительной (5–13 мес), интенсивной полихимиотерапии (5–6 противотуберкулезных препаратов II и I ряда за один день) с пневмоперитонеумом у 41 больного тяжелым, деструктивным, ранее неэффективно леченным, химиорезистентным туберкулезом легких. Бактериовыделение прекратилось у 65,9 % больных, каверны зажили у 36,6 % и частично регрессировали у 51,2 %, что было соответственно на 20,4 %, 16,6 % и 5,7 % выше, чем при аналогичной полихимиотерапии без пневмоперитонеума. Сроки абациллирования сократились на 1,1 мес, а заживления каверн — на 1,36 мес. Переносимость пневмоперитонеума была обычно хорошей. Определены основные показания для назначения пневмоперитонеума при осуществлении интенсивной химиотерапии —

больные деструктивным, ранее неэффективно леченным, мультирезистентным туберкулезом легких, особенно при нижнедолевой локализации каверн и двустороннем процессе.

**EFFECTIVENESS OF THE LONG-TERM
POLYCHEMOTHERAPY IN COMBINATION
WITH PNEUMOPERITONEUM IN PATIENTS
WITH EXTENSIVE DESTRUCTIVE,
INEFFECTIVELY TREATED PREVIOUSLY,
MULTIDRUG RESISTANT PULMONARY
TUBERCULOSIS**

**I. B. Byalik, L. M. Tsygankova,
V. V. Davidenko, E. R. Tarasenko**

Summary

The results of combination therapy using long-term (5–13 months), intensive polychemotherapy (5–6 antituberculosis medication of 1st and 2nd choice daily) with pneumoperitoneum were studied in 41 patients with severe, destructive, ineffectively treated previously, multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Excretion of M. tuberculosis was discontinued in 65,9 % of patients, caverns were healed in 36,6 % and partially regressed in 51,2 % of cases, which was by 20,4 %, 16,6 % and 5,7 % respectively higher than in those patients where identical polychemotherapy was administered without pneumoperitoneum. Terms of abacillation were reduced on 1,1 month and healing of caverns — on 1,36 month. Tolerance of polychemotherapy was usually good. Basic indications for use of pneumoperitoneum during intensive chemotherapy were determined — the patients with destructive, previously ineffectively treated, multidrug resistant pulmonary tuberculosis, particularly with localization of caverns in lower lobes of lungs and with bilateral lesions.