

И. Б. Бялик
РЕЗЕРВЫ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАСШИРЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Наиболее тяжелый и сложный для лечения контингент больных туберкулезом составляют лица, страдающие мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ). Это — резистентность не только к изониазиду и рифампицину (а также, как правило, к стрептомицину и весьма часто к этамбутолу и пиперазину), но и одновременно как минимум к некоторым фторхинолонам (преимущественно к офлоксацину) и хотя бы к одному из инъекционных препаратов (канамицину, амикацину, капреомицину). В целом при расширенной резистентности МБТ устойчивы к 5–10 и более противотуберкулезным препаратам I и II ряда.

В Западной и Восточной Европе, Китае, Японии и других странах частота расширенной устойчивости МБТ за последние 5–10 лет увеличилась с 3–5 до 7–12 %.

Основным методом лечения данного контингента больных является длительная (20–24 мес) многокомпонентная химиотерапия, причем решающей является интенсивная фаза (минимум 8 мес) с применением 5–6 и более противотуберкулезных препаратов, к которым сохранилась (как правило) чувствительность МБТ.

Эффективность длительного интенсивного лечения больных с расширенной устойчивостью микобактерий уступает эффективности химиотерапии мультирезистентного туберкулеза, т. е. с меньшей устойчивостью МБТ, и колеблется в широких пределах — от 24 до 63 % случаев прекращения бактериовыделения и значительно реже заживления каверн.

В данной работе изучены возможности повышения результатов интенсивной химиотерапии у больных с расширенной устойчивостью МБТ благодаря использованию некоторых резервных противотуберкулезных препаратов, усилению интенсификации химиотерапии и включению некоторых других методов лечения.

Под наблюдением находилось 418 больных деструктивным туберкулезом легких, выделявших МБТ с расширенной резистентностью, которые на протяжении 2004–2013 гг. лечились в отделении фтизиатрии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Давность туберкулезного процесса колебалась у них от 1 до 15 лет. Все больные уже ранее длительно и (или многократно), часто не систематически, а в конечном итоге неэффективно лечились всеми или почти всеми препаратами I ряда и многими препаратами II ряда, к которым постепенно развивалась и нарастала устойчивость МБТ.

Бактериовыделение выявлялось у всех больных, как правило, как бактериоскопически (часто массивное), так и методом посева. Все больные выделяли мультирезистентные МБТ с расширенной устойчивостью (диспансерная категория 4.2). Резистентность МБТ к изониазиду и рифампицину имела у 100 % больных, к стрептомицину — у 94,7 %, к этамбутолу — у 84,2 %, к офлоксацину — у 100 %, к канамицину или амикацину — у 86,8 %, к этионамиду (протионамиду) — у 72 %, к пиперазину — у 50,5 %, к капреомицину — у 36,1 %, к левофлокса-

цину — у 30,6 %, весьма редко к ПАСК и другим препаратам. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких определялся у 160 больных (38,3 %), инфильтративный — у 149 (35,6 %) и диссеминированный — у 109 (26,1 %). У 78,5 % лиц процесс в легких был распространенным с наличием 2–5 и более каверн, часто крупных и лишь у 21,5 % — ограниченным. Тяжесть процесса определяли и выраженные участки инфильтрации, казеоза и свежие очаги бронхогенного обсеменения в легких, нередко — туберкулезные поражения бронхов.

Режимы интенсивной химиотерапии включали от 5 до 8 противотуберкулезных препаратов, к которым, как правило, сохранялась чувствительность МБТ или которых больные не принимали в прошлом либо мало принимали. Как правило, все препараты применялись ежедневно, изредка — 1–2 препарата через день. В сутки больные получали не более 7 препаратов. Наиболее часто применялись моксифлоксацин или гатифлоксацин, либо левофлоксацин, затем пиперазид, теризидон или циклосерин, нередко капреомицин, значительно реже канамицин, иногда протионамид либо ПАСК, к которым присоединялись препараты, явившиеся предметом изучения в данной работе — доксициклин, кларитромицин, изониазид в повышенных дозах, либо коллапсотерапия в виде пневмоперитонеума. Общая длительность интенсивной химиотерапии составляла от 6 до 12 мес.

Еще в 60-х годах прошлого столетия отдельные авторы (E. Bernard, G. Clarke, A. Pines) отметили наличие небольшого или умеренного туберкулостатического действия у тетрациклина и окситетрациклина и применяли их в комбинации с препаратами II ряда у больных хроническим туберкулезом легких с устойчивостью МБТ к препаратам I ряда. Однако в последующие годы в связи с появлением новых эффективных противотуберкулезных препаратов тетрациклин при туберкулезе не использовали. Между тем рост в последние годы мультирезистентности и расширенной резистентности МБТ вынуждает фтизиатров прибегать к различным резервным средствам, способным оказывать специфический эффект. Эти факторы обусловили проявленный нами интерес к изучению противотуберкулезного действия доксициклина — наиболее активного антибиотика из группы тетрациклинов.

Первоначально в микробиологической лаборатории Института канд. мед. наук М. Т. Клименко была изучена противотуберкулезная активность доксициклина. Минимальной задерживающей рост стандартного лабораторного штамма МБТ $H_{37}R_v$ концентрацией доксициклина на жидкой синтетической питательной среде Проскауэра–Бека с 10 % содержанием лошадиной сыворотки и на плотной яичной среде Левенштейна–Иенсена, оказалась 2,5 мкг/мл. По данному показателю туберкулостатическая активность доксициклина в 2 раза меньше, чем этионамида и протионамида, в 1,5 раза меньше, чем канамицина, но несколько больше, чем циклосерина и в 2–3 раза больше, чем тиоацетазона. В такой же концентрации — 2,5 мкг/мл — доксициклин подавлял на плотной среде Левенштейна–Иенсена рост штаммов МБТ, выделенных от

больных туберкулезом легких, устойчивых к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, этионамиду, офлоксацину, канамицину и капреомицину. Все эти данные определили применение нами доксициклина в полихимиотерапии 54 больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной резистентностью МБТ. Доксициклин применялся в капсулах (содержащих 0,1 г препарата) по 0,2 г 1 раз в сутки после еды в сочетании с 4–7 другими противотуберкулезными препаратами, преимущественно II ряда и резервными. Длительность применения доксициклина составляла от 4 до 11 мес.

В результате интенсивной химиотерапии с включением доксициклина интоксикация, кашель, выделение мокроты и другие клинические симптомы туберкулеза исчезли или существенно уменьшились у 41 больного (75,9%), бактериовыделение прекратилось у 26 (48,1%) в среднем за $(3,56 \pm 0,32)$ мес, каверны зажили у 11 лиц (20,4%) в среднем за $(5,78 \pm 0,57)$ мес, частично регрессировали у 28 (51,8%), а в целом суммарная регрессия каверн (полная и частичная) была достигнута у 39 больных (72,2%). Кроме того, более или менее выраженное рассасывание инфильтративных и свежих очаговых образований в легких отмечалось у 75,9% больных. Доксициклин способствовал и регрессии неспецифических воспалительных изменений в легких.

В сравнении с контрольной группой из 69 больных с аналогичным процессом, расширенной устойчивостью МБТ и такими же по интенсивности и длительности режимами химиотерапии, но без доксициклина, частота прекращения бактериовыделения повысилась на 10,4% ($p > 0,2$), а сроки абацеллирования существенно сократились — на 1,01 мес ($p < 0,05$). Частота суммарной регрессии каверн при использовании доксициклина повысилась на 17,1% ($p < 0,05$), а сроки заживления каверн сократились на 0,91 мес, хотя и не достигли достоверного уровня ($p > 0,2$). Переносимость доксициклина, как правило, была хорошей даже при длительном применении.

Таким образом, доксициклин может быть резервным противотуберкулезным препаратом выбора при интенсивной химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной резистентностью МБТ.

К числу резервных противотуберкулезных препаратов относится и кларитромицин. Однако практически отсутствуют литературные данные о его эффективности у данного контингента больных, что и стало предметом нашего исследования. Кларитромицин был применен в суточной дозе 0,75–1,0 г после еды в сочетании с 4–7 другими противотуберкулезными препаратами (II ряда и резервными, а также пиперазидом) на протяжении от 5 до 12 мес у 68 больных деструктивным туберкулезом легких, выделявших МБТ с расширенной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

В результате интенсивной длительной химиотерапии, включавшей кларитромицин, бактериовыделение прекратилось у 33 больных (48,5%) в среднем за $(3,69 \pm 0,30)$ мес, каверны зажили у 14 (20,6%), в среднем за $(5,86 \pm 0,57)$ мес, регрессировали частично у 35 (51,5%), а в целом полная и частичная регрессия каверн наступила у 49 больных (72,1%). Эти результаты весьма близки к таковым, достигнутым при применении доксициклина и свидетельствуют о примерно одинаковой эффективности этих антибиотиков при туберкулезе, но переносимость кларитромицина хуже (у 30–35% больных кларитромицин вызывал диспептические явления, иногда довольно выраженные).

При сопоставлении с контрольной группой из 74 больных с аналогичным процессом и такими же по интенсивности и длительности режимами химиотерапии, но без кларитромицина, частота абацеллирования в группе с кларитромицином повысилась на 8,0% ($p > 0,2$), а сроки абацеллирования уменьшились на 0,9 мес ($p > 0,05$). Частота частичной и полной регрессии каверн повысилась на 16,7%, достигнув достоверного уровня ($p < 0,05$).

Следовательно, кларитромицин как резервный противотуберкулезный препарат может применяться в многокомпонентной химиотерапии больных с множественной устойчивостью микобактерий.

При лечении больных мультирезистентным туберкулезом легких, особенно с расширенной устойчивостью МБТ, может быть применен в качестве резервного противотуберкулезного средства и изониазид в повышенных дозах. Однако эффективность его назначения у таких лиц до сих пор почти не выяснена.

С этой целью изониазид в суточных дозах 0,45–0,9 г (7,5–15 мг/кг веса) после еды был применен на протяжении от 5 до 12 мес у 60 больных деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ. Изониазид сочетался с 4–7 другими противотуберкулезными препаратами — II ряда, резервными и пиперазидом. В итоге прекращение бактериовыделения было достигнуто у 31 больного (51,7%) в среднем за $(3,47 \pm 0,29)$ мес, заживление каверн — у 14 (23,3%) в среднем за $(5,65 \pm 0,50)$ мес, частичная регрессия каверн — у 30 (50,0%), а в целом суммарная регрессия каверн наступила у большинства больных — 44 (73,3%).

Переносимость изониазида в дозах 0,45–0,9 г была хорошей или удовлетворительной. С профилактической целью все больные получали витамин B_6 в суточной дозе 50 мг. Лишь у 8 больных (13,3%) изониазид вызвал неврологические нарушения или способствовал (наряду с другими препаратами) их возникновению. Чаще всего возникали головные боли, реже нарушения сна и парестезии. После увеличения дозы витамина B_6 до 100–150 мг или уменьшения дозы изониазида до 0,45–0,6 г эти симптомы постепенно исчезали. В целом, побочные реакции от всех применявшихся противотуберкулезных препаратов в основной и контрольной группах наблюдались с одинаковой частотой (42–43% случаев).

В сравнении с контрольной группой (71 больной с аналогичным процессом, расширенной резистентностью МБТ и идентичными режимами и сроками химиотерапии, но без изониазида) результаты лечения в основной группе были заметно лучше: частота абацеллирования повысилась на 10,9% ($p > 0,2$), сроки абацеллирования существенно сократились — на 1 мес ($p < 0,05$), частота заживления каверн повысилась на 6,4% ($p > 0,2$), а сроки заживления каверн сократились на 1,07 мес, хотя не достигли достоверного уровня ($p > 0,1$). Но суммарная частота полной и частичной регрессии каверн при применении изониазида была значительно большей — на 17,0% ($p < 0,05$).

Дополнительный эффект от применения изониазида мы объясняем целым рядом факторов: поскольку микобактериальная популяция в организме больного, как правило, весьма неоднородна, то изониазид, особенно в повышенных дозах, воздействовал на ту часть особой микобактериальной популяции, которая сохранила чувствительность к препарату, а также и на те микобактерии, которые обладали низкой степенью устойчивости к изониазиду. Повышенные дозы изониазида

повышали его концентрацию в очагах поражений, что усиливало антимикобактериальное действие препарата. Кроме того, по нашему мнению, определенное положительное значение имело (благодаря применению изониазида) и дальнейшее снижение вирулентности изониазидоустойчивых микобактерий.

Рост частоты мультирезистентного туберкулеза, в том числе с расширенной устойчивостью, трудности и недостаточные результаты его химиотерапии вынуждают фтизиатров вновь обратиться к коллапсотерапии — одному из основных методов лечения деструктивного туберкулеза легких в доантибактериальную эру. Коллапсотерапия в виде пневмоперитонеума (введение воздуха в брюшную полость) на фоне химиотерапии из 5–7 препаратов, преимущественно II ряда и резервных, была применена у 59 больных с расширенной устойчивостью, у 81,4 % которых деструктивный процесс был распространенным, у 71,2 % — двусторонним и у 74,6 % — с локализацией всех или части каверн в нижних долях легких. Именно эти признаки являются важными показаниями для назначения пневмоперитонеума. Инсуффляции воздуха производили по 0,7–1,2 л через каждые 7–12 дней в течение 3–12 мес.

Сочетание полихимиотерапии с пневмоперитонеумом привело к прекращению бактериовыделения у 36 больных (61,0 %) в среднем за $(3,25 \pm 0,26)$ мес, к заживлению каверн — у 19 (32,2 %) за $(5,10 \pm 0,43)$ мес, к их частичной регрессии

— у 30 (50,9 %) и к суммарной регрессии каверн — у 49 (83,1 %). Это — весьма высокие результаты у тяжелого контингента больных. Между тем только полихимиотерапия привела у аналогичного контингента из 75 лиц к абациллированию лишь у 32 (42,7 %) за $(4,39 \pm 0,35)$ мес, к заживлению каверн — только у 13 (17,3 %) за $(6,51 \pm 0,56)$ мес и к суммарной их регрессии — у 46 (61,3 %).

Итак, добавление к интенсивной химиотерапии пневмоперитонеума повышало частоту абациллирования на 18,3 % ($p < 0,05$), заживления каверн — на 14,9 % ($p < 0,05$), а частоту суммарной регрессии каверн — даже на 21,8 % ($p < 0,01$). Сроки прекращения бактериовыделения и заживления каверн сократились на 1,14–1,41 мес ($p < 0,01–0,05$).

Применение пневмоперитонеума в наибольшей степени повышало результаты лечения при распространенном двустороннем процессе и особенно — при нижнедолевой локализации каверн, поскольку подъем диафрагмы вследствие введения воздуха в брюшную полость воздействует, прежде всего, на поражения в нижних отделах легких.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что современная фтизиатрия имеет значительные резервы для оптимизации и повышения результатов интенсивной комплексной терапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких с расширенной устойчивостью МБТ.