Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Степанова Наталья Александровна
«Клинико-рентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами M. tuberculosis»
14.01.16
Медицинские науки
Д 001.052.01
Учреждение Российской Академии Наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН
107564, Москва, Яузская аллея, д.2

Тел. 8 (495) 785-90-05
E-mail:cniit@cniitramn.ru
Предполагаемая дата защиты 24 мая 2011 года
Дата размещения на официальном сайте

На правах рукописи

Степанова Наталья Александровна

КЛИНИКО – РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ, ВЫЗВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННО – УСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ M. TUBERCULOSIS

14.01.16- фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор Стрельцова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор Корнилова Зульфира Хусаиновна
Доктор медицинских наук, профессор Григорьев Юрий Геннадьевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Росздрава

Защита диссертации состоится 24 мая 2011 года в 13. 00 на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Учреждении Российской Академии Медицинских Наук Центральный Научно – исследовательский институт туберкулёза РАМН (107564, Москва, Яузская аллея, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНИИТ РАМН

Автореферат разослан «__» _____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор Фирсова Вера Аркадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Туберкулёз – распространенное социально зависимое инфекционное заболевание. За последние 20 – 25 лет в России регистрируются значительные колебания в показателе заболеваемости туберкулёзом. Постепенное снижение заболеваемости в 70 – 80 – е годы 20 века (34 на 100 тыс. населения) сменилось ростом показателя заболеваемости к 2000 году (90,7 на 100 тыс. населения), с последующей стабилизацией его к 2009 году на уровне 82,6 на 100 тыс. (Белиловский Е.М. и соавт. 2010).

Однако, обостряет эпидемическую ситуацию по туберкулёзу распространение микобактерий туберкулёза, устойчивых к противотуберкулёзным препаратам (Перельман М.И., 2007 г.).

Среди впервые выявленных больных туберкулёзом отмечается рост МЛУ ТБ с 9,4% до 15,8% за период с 2006 по 2009 годы. У бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулёзных диспансерах, вторичная МЛУ МБТ составила в 2000 году 11,5%, в 2007 году – 24,1% (Шилова М.В., 2008).

По данным Хоменко А.Г. (1999) у впервые выявленных больных лекарственная устойчивость МБТ к одному и более ПТП определяется в 50,1% случаев, при рецидивах – в 81,2%, у хронических больных – в 90,2%. В.А. Фирсова и соавт. (2008) наблюдали устойчивость МБТ у детей и подростков к различному числу препаратов: от 1 до 9 (к 3 – 6 препаратам 62,3%, МЛУ 32,2%) и не выявили выраженных различий в течение заболевания при устойчивости к 1 – 2 препаратам по сравнению с больными лекарственно-чувствительным туберкулёзом, за исключением более позднего закрытия полостей распада.

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких и больных с рецидивами остаётся стабильно низкой, что связано с ростом числа больных туберкулёзом, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ (Мишин В.Ю., 2009). У больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких замедленны процессы заживления и всегда сохраняются морфологические признаки прогрессирования туберкулёза, поэтому столь неблагоприятно складывается ситуация с эффективностью лечения (Ерохин В.В. и соавт., 2004).

Комбинированная химиотерапия несколько замедляет скорость развития лекарственной устойчивости МБТ, но полностью не предупреждает её. При этом несоблюдение основных принципов лечения способствует развитию ЛУ МБТ (Чуканов В.И., 2001). Одним из путей повышения эффективности лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких является применение методов коллапсотерапии (Винник Л.А., 1999; Чуканов В.И. и соавт., 2003; Васильева И.А. и соавт. 2009).

Наличие у больного туберкулёзом лёгких лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулёза имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с МБТ чувствительными к противотуберкулёзным препаратам (Шилова М.В., 2007 г.).

Проблема поиска новых высоко информативных, несложных в техническом исполнении и с малыми экономическими затратами методов прогнозирования развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких и оценки эффективности лечения является актуальной для современной клинической фтизиатрии.

В настоящее время все шире применяются в медицине методы морфологического исследования структур, образованных при кристаллизации солей из биологических жидкостей. Это связано с простотой технического выполнения, их информативностью, а также возможностью применения для экспресс-обследования больших групп населения (Шабалин В.Н. и соавт., 1996; Шатохина С.Н. и соавт., 1999, 2004; Стрельцова Е.Н., 2005, 2009; Рыжкова О.А. и соавт., 2008). В то же время остается открытым вопрос об

особенностях структуропостроения сыворотки крови при туберкулезе легких, вызванном лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза.

В период формирования зрелой туберкулёзной гранулемы структурные и функциональные нарушения лёгочной паренхимы нарастают. Отек, клеточная пролиферация и усиленный фибриллогенез резко изменяют респираторный отдел лёгких (Ерохин В.В., 2009). У 91-98% больных туберкулезом местный специфический процесс оставляет след в виде остаточных патоморфологических изменений (Винник Л.А., 1999). В связи с такими важными проблемами как воспаление, регенерация, старение и склероз большое значение имеет исследование коллагеновых белков. Доказано, что снижение титра антител к коллагену отражает снижение активности туберкулёзного процесса (Раисова Д.Е. и соавт., 1976; Кноринг Б.Е. и соавт., 1973). В настоящее время известно, что уже на ранних стадиях воспаления можно выявить в интерстиции легких накопление всех типов коллагена с преобладанием коллагена III типа (Стрельцова Е.Н., Тарасова Л.Г., 2010). Данные об исследовании антител к коллагену III типа при туберкулезе легких, вызванном лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза, в литературе не встречаются.

Цель исследования: выявить особенности клинического течения и структурно-оптические свойства сыворотки крови у больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно - устойчивыми штаммами M. tuberculosis для прогнозирования лекарственной резистентности возбудителя и коррекции лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и структуру лекарственной устойчивости МБТ при туберкулёзе лёгких в Астраханской области за 2007 – 2009гг.
2. Изучить клинико-рентгенологические особенности туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.
3. Выявить особенности структурно-оптических свойств сыворотки крови и связь структурно-оптических маркёров склерозирования с уровнем аутоантител к коллагену у больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-устойчивыми МБТ.
4. Оценить эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких и составить алгоритм прогнозирования риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Научная новизна.

Впервые изучена частота и структура ЛУ ТБ в Астраханской области за 2007 – 2009 годы.

Впервые показано преобладание интоксикационного синдрома, лёгочной симптоматики и установлены рентгенологические особенности при ЛУ ТБ.

Впервые установлено, что в структурной организации сыворотки крови больных ЛУ ТБ преобладают маркёры некробиоза.

Впервые отмечено, что у больных ЛУ ТБ лёгких маркёры склерозирования и уровень аутоантител к коллагену 3 типа в процессе лечения нарастают параллельно количеству и ширине поперечника листовидных микроструктур, что свидетельствует о ранней хронизации процесса в связи с фиброзированием ткани лёгкого.

Практическая значимость.

Выделеные новые клинико-лабораторные критерии прогнозирования риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении и на их основании разработан «Способ прогнозирования риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких» (заявка на изобретение (патент РФ) МПК: А 61 В 5/00 № 2010127135, приоритетная справка (038638) от 01.07.2010.

Практическое внедрение результатов исследования позволит прогнозировать риск развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких, возможность своевременно

корректировать схемы химиотерапии и повысить эффективность лечения туберкулеза легких у данной категории пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту.

Частота ЛУ ТБ лёгких в Астраханской области за период 2007 – 2009 г.г. увеличивается.

Клинико - рентгенологическая картина туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно – устойчивыми штаммами M. tuberculosis, характеризуется более выраженными признаками интоксикации и лёгочными симптомами;

Структурно - оптические свойства сыворотки крови у больных с лекарственной резистентностью возбудителя туберкулёза отличаются низким уровнем структуропостроения фаций и большим количеством маркёров некробиоза;

Показателем эффективности лечения больных лекарственно – устойчивым туберкулёзом лёгких является нормализация клинико – рентгенологической картины, прекращение бактериовыделения и повышение уровня структуропостроения сыворотки крови.

Внедрение результатов работы.

Результаты исследования внедрены в работу лёгочных отделений ГУЗ «ОПТД» г. Астрахани и подтверждены актом внедрения и используются в учебном процессе на кафедре туберкулеза ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава.

Апробация работы.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на: Обществе фтизиатров г. Астрахани, 2008 – 2010гг.; Обществе микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, 2010; VIII Астраханской научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», г. Астрахань, 10 – 11 декабря 2009г.; IX межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», 14 – 15 октября, Астрахань, 2010г.; 87 научно-практической конференции сотрудников медицинской академии г. Астрахани, 2010; совместном заседании кафедр ГОУ ВПО АГМА 22 декабря 2010 года.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 173 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 255 источников (193 отечественных и 62 иностранных авторов). Работа содержит 42 таблицы и 55 рисунков.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, одна из которых опубликована в журнале, рецензируемом ВАК, получена приоритетная справка на патент РФ.

Материалы и методы исследования.

Обследован 281 больной туберкулёзом лёгких, лечившихся стационарно в ГУЗ «ОПТД» г. Астрахани в период 2007 - 2009гг. Для изучения структуры и частоты туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулёза (ЛУ ТБ) в Астраханской области, клинико-рентгенологических особенностей течения туберкулёза лёгких, структурно-оптических свойств сыворотки крови и уровня аутоантител к коллагену III типа обследовано 189 больных ЛУ ТБ, из них мужчин – 121 (64%), женщин – 68 (36%); 64 больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-чувствительными микобактериями туберкулёза (ЛЧ ТБ), из них мужчин – 38 (13,5%), женщин – 26 (9,3%) и 28 больных туберкулёзом, где ЛУ МБТ нами предполагалась по ряду признаков (контакт с больным, выделяющим ЛУ МБТ, лица БОМЖ, освобожденные из пенитенциарных учреждений, больные с неэффективным лечением по 1, 2а и 3 режимам химиотерапии, с неадекватным лечением на предыдущих этапах, перерывами в лечении), из них мужчин – 15 (5,3%), женщин – 13 (4,6%). Возраст больных 18 – 62 года.

Объем исследования состоял из общепринятых клинико-лабораторных методов исследования; бактериоскопического и бактериологического исследования мокроты,

промывных вод бронхов на наличие МБТ, определение лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций и «ТБ – биочип» детекцией; рентгенографии и томографии органов грудной клетки; фибробронхоскопии; спирометрии; постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Морфологический анализ сыворотки крови проводили методом клиновидной дегидратации (Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., 1996, 1999). Кровь из вены забиралась натощак в количестве 5 мл в сухую стерильную пробирку без консервантов и центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об./мин. для получения сыворотки крови. Сыворотку крови объёмом 10 мкл наносили в форме капли, диаметром 5 – 7мм на расположенное строго горизонтально предметное стекло, которое предварительно обработали раствором лецитина для создания устойчивой связи с подложкой. Капля сыворотки крови высушивалась на открытой поверхности в условиях рабочей комнаты (температура от $+18^0$ до $+25^0$С, относительная влажность 65-70%, подвижность окружающего воздуха минимальная) в течение 24 часов. Полученные образцы дегидратированных капель сыворотки крови исследовали с помощью стереомикроскопа фирмы «Leica» MZ 12,5 (ув. 10,25,40,50,80), оснащенного телевизионной камерой «Pixera» (still: 800×600;1260×960). Для характеристики структурных элементов дегидратированных капель сыворотки крови использовали терминологию, предложенную академиком РАМН В.Н. Шабалиным и д.м.н., профессором, С.Н. Шатохиной (1999). Морфологические типы фаций сыворотки крови обследуемых лиц, отражающие компенсаторно-адаптационные возможности макроорганизма и гомеостаз в целом, определяли согласно классификации, предложенной А.К.Аюповой (2001). Учитывались количество, размеры и характер расположения основных структурных элементов фации.

Аутоантитела к коллагену 3 типа (АТК) в сыворотке крови больных ЛУ и ЛЧ ТБ, а также доноров определяли с помощью тест-системы фирмы «Имтек» (г. Москва) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень АТК измерялся в единицах оптической плотности. Регистрировали результаты на вертикальном спектрофотометре типа «Мультискан» при длине волны 450 нм. Диапазон нормальных значений уровня АТК – 0,137 ± 0,02. Контрольную группу составили доноры Областной станции переливания крови г. Астрахани.

Ширину поперечника листовидных микроструктур измеряли с помощью калибровочной линейки морфометрической программы Image Tool (ГОСТ 7513 -55; № 621165).

Статистический анализ результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с помощью программ «Microsoft Excel 2007» (Зайцев В.М. с соавт., 2006) с расчетом средних значений (М), среднеквадратического отклонения (σ). Достоверность изменений между отдельными показателями, возникающих на этапах исследования, оценивали по критерию t-Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа и с помощью χ^2. Между отдельными зависимыми величинами вычисляли коэффициенты парной корреляции (r). Связь считали значительной при r = 0,5 - 0,7 и сильной при r = 0,8 - 0,9. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности прогноза Р = 95% ($p < 0,05$).

Клиническая структура туберкулёза лёгких представлена инфильтративным туберкулёзом в 59,8% случаев, диссеминированным в 16,7%, фиброзно-кавернозным - 16,4%, кавернозным туберкулёзом - 6,4% и туберкулема в 0,7% случаев.

Из 189 больных ЛУ ТБ лёгких 105 (37,4%) впервые приступили к лечению, 84 (29,9%) - рецидивы. Лечение проводилось по установленным стандартным режимам противотуберкулёзной химиотерапии. Из 64 больных ЛЧ ТБ впервые выявленных – 46 (16,4%), рецидивы – 18 (6,4%); в группе больных с предполагаемой ЛУ первичные больные -16 (5,7%) и рецидивов – 12 (4,2%).

В удовлетворительном состоянии в стационар поступило 240 (85,4%) пациентов, у 39 (13,9%) состояние было расценено средней тяжести и у 2 (0,7%) больных, как тяжелое. Сопутствующая патология имелась у 162 (57,7%) больных. Чаще выявлялась анемия – 24,2%, гипертоническая болезнь – 13,5%, сахарный диабет – 6%. Злоупотребляли алкоголем 22,8% пациентов и 7,5% отмечали употребление наркотических средств.

Результаты исследования.

Для анализа частоты и структуры ЛУ МБТ в Астраханской области за период 2007 – 2009 годы нами были изучены 189 историй болезни больных ЛУ ТБ.

Среди жителей Астраханской области наиболее часто ЛУ МБТ определяется у больных из Володарского (10,1%), Харабалинского (7,9%) и Приволжского (7,4%) районов. Тенденция к росту числа больных ЛУ ТБ имеет место в Наримановском (3,7% против 2,1%), Енотаевском (3,7% против 0,5%) и Приволжском районах (4,2% против 0,5%).

В г. Астрахани больший процент ЛУ ТБ регистрировался в Кировском (11,6%) и Трусовском (10,1%) районах, в Ленинском и Трусовском районах число больных ЛУ ТБ с каждым годом увеличивается (3,7% против 1,1%, 3,7% против 3,2% соответственно).

Среди жителей области из ПТП первого ряда лидирует ЛУ МБТ к рифампицину (34,2%), среди горожан к стрептомицину (30,3%). Увеличивается ЛУ МБТ к ПТП резервного ряда. С 2008 года стала определяться и ежегодно возрастает устойчивость к фторхинолонам (с 2,6% до 6,6%).

У жителей г. Астрахани ЛУ к резервным ПТП, определяется чаще, чем у сельских (r = 0,9): за исключением устойчивости к канамицину (9,2% против 5,3%) (рис. 1).

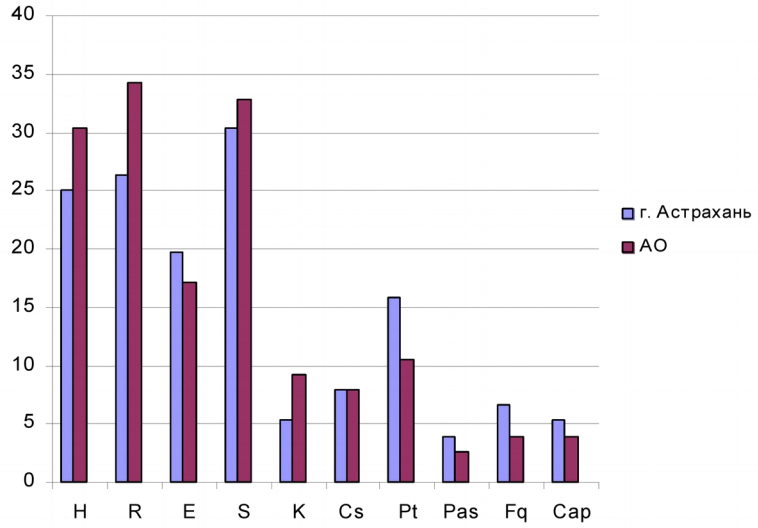

Рис. 1 Распространение ЛУ МБТ к основным и резервным ПТП у больных г. Астрахани и области (%)

В структуре ЛУ МБТ на долю монорезистентности приходится 23,8%, полирезистентности – 26%, МЛУ – 39,7% и обширная ЛУ составляет 10,5%.

За период 2007 – 2009 годы структура первичной и вторичной ЛУ изменилась следующим образом:

В 2007 году в структуре первичной ЛУ преобладала монорезистентность 25,6%, во вторичной – мультирезистентность в 23,1% (рис. 2).

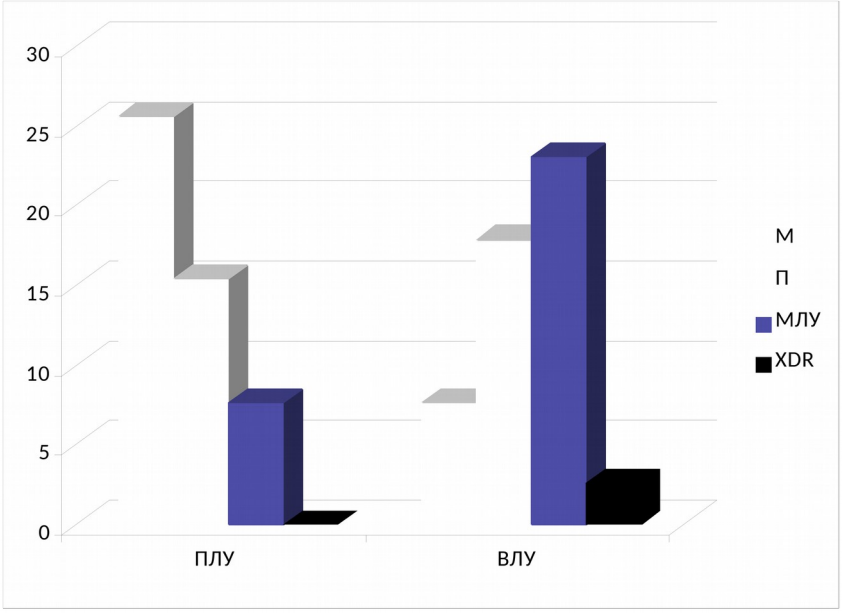

Рис. 2. Структура первичной и приобретенной (вторичной) ЛУ МБТ в 2007 году (ПЛУ – первичная ЛУ МБТ, ВЛУ – вторичная ЛУ МБТ) %

В 2008 году в структуре первичной ЛУ преобладает МЛУ 17,1% и в 5,3% случаев определяется обширная ЛУ МБТ, во вторичной – МЛУ (23,7%) и в 6,6% обширная ЛУ (рис. 3).

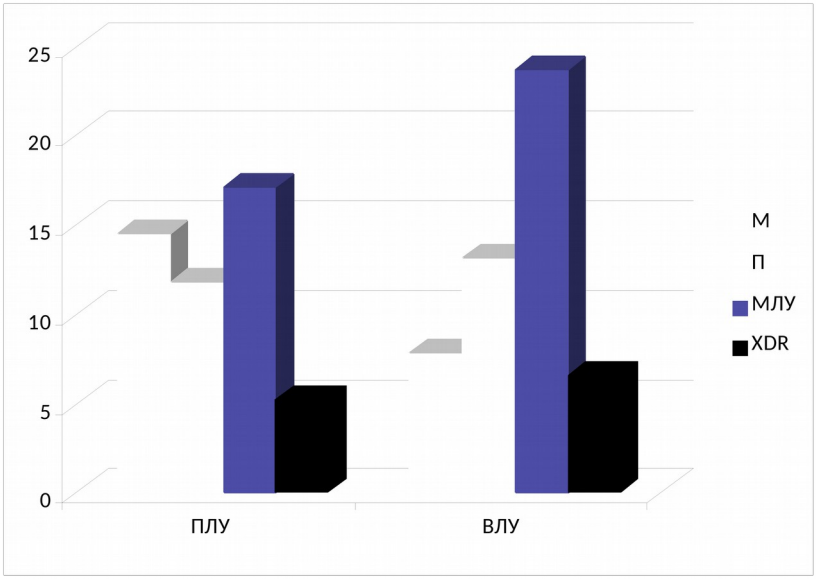

Рис. 3. Структура первичной и приобретенной (вторичной) ЛУ МБТ в 2008 г. %

В 2009 году первичная МЛУ составила 28,4%, а приобретенная МЛУ – 14,9% (рис. 4).

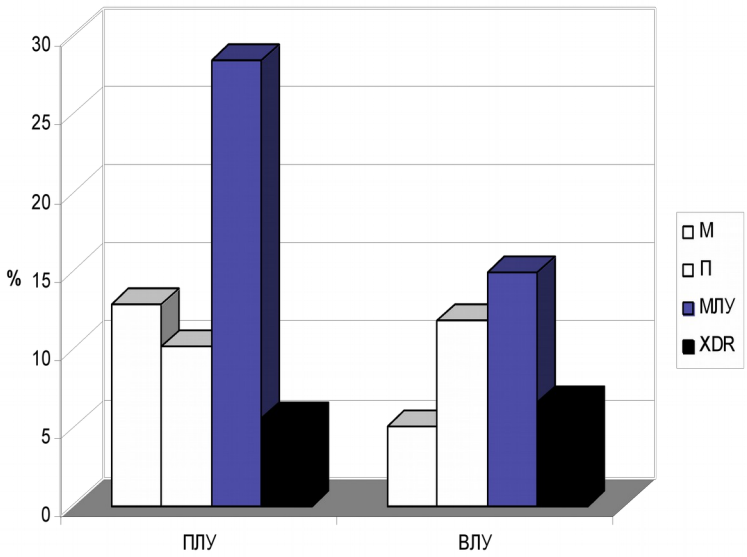

Рис. 4. Структура первичной и приобретенной (вторичной) ЛУ МБТ в 2009 году

Таким образом, очевиден рост МЛУ МБТ, включая первичную МЛУ МБТ, достоверное ($r = 0,4$; $p < 0,05$) уменьшение доли монорезистентности МБТ (20,3% против 33,3%) и полирезистентности (23,3% против 33,3%). Обширная ЛУ МБТ имеет четкую тенденцию к росту (2,6% против 13,5%).

Для выявления особенностей клинико-рентгенологического течения лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких было обследовано 76 больных ЛУ ТБ (основная группа) и 64 больных ЛЧ ТБ (группа сравнения). Анализ клинических проявлений синдрома интоксикации среди больных ЛУ и ЛЧ ТБ показал, что в группе больных ЛУ ТБ преобладают симптомы интоксикации (рис. 5).

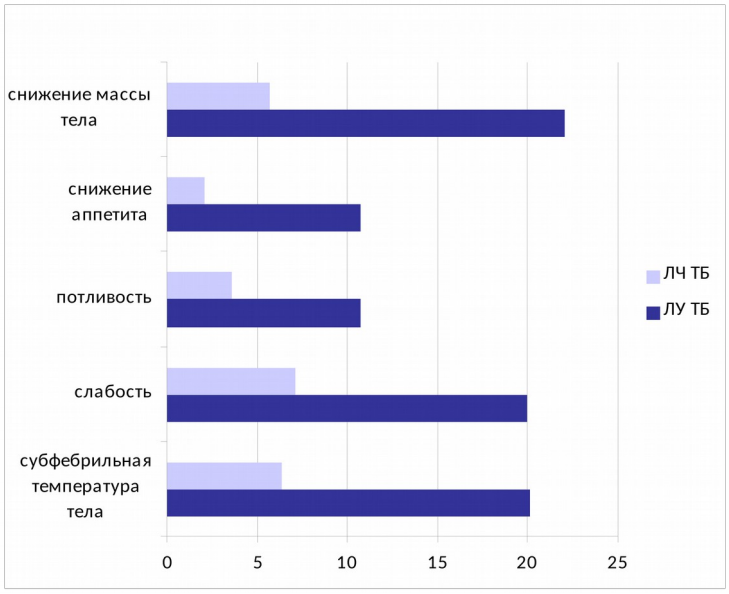

Рис. 5. Выраженность симптомов интоксикации у больных ЛУ и ЛЧ туберкулёзом лёгких (%)

Выраженность бронхолёгочного синдрома превалировала в 3 – 4 раза у больных ЛУ ТБ (рис. 6). Таким образом, интоксикационный и бронхолёгочный синдромы при различных клинических формах туберкулёза лёгких в группе больных ЛУ ТБ достоверно ($r = 0,8$; $p = 0,001$) выраженнее, чем у больных ЛЧ ТБ.

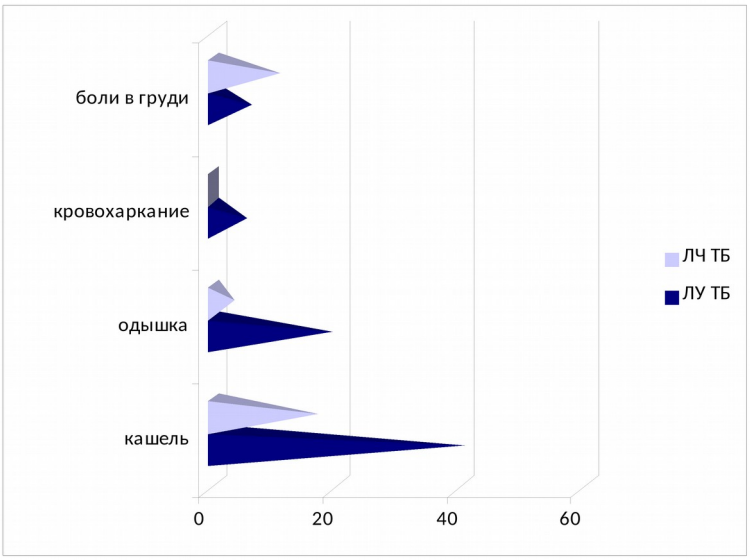

Рис. 6. Выраженность бронхолёгочного синдрома у больных ЛУ и ЛЧ туберкулёзом лёгких (%)

Рентгенологическая картина больных ЛУ ТБ указывала на преобладание инфильтративных изменений, затрагивающих долю лёгкого и более (76,3% против 26,6%). Сформированные каверны в количестве 2 и более чаще определялись в группе больных ЛУ ТБ (45% против 8%), что статистически достоверно ($r = 0,8$; $p = 0,01$).

Для определения особенностей структуропостроения сыворотки крови больных ЛУ ТБ, ЛЧ ТБ и предполагаемой ЛУ исследовалась сыворотка крови пациентов методом клиновидной дегидратации в динамическом наблюдении через 2 и 4 месяца.

Системная организация сыворотки крови больных ЛУ ТБ (1 группа) лёгких характеризуется преобладанием депрессивного (50%) и терминального типов (14,5%) структуропостроения, которые характеризуются низким уровнем структурирования фаций и являются показателями слабых компенсаторных возможностей организма (табл.1). В группе больных ЛЧ ТБ (2 группа) в 84,4% определялся упорядоченный тип, отражающий сохраненные компенсаторно-адаптивные возможности организма. В группе больных с предполагаемой ЛУ МБТ (3 группа), также как и в группе больных с ЛУ ТБ структуропостроение фаций сыворотки крови характеризовалось преобладанием депрессивного типа (60,7%).

Таблица 1

Распределение типов структуропостроения фаций СК больных туберкулёзом лёгких исследуемых групп (%)

Тип структуропостроения	1 группа		2 группа		3 группа	
	абс	%	абс	%	абс	%
Упорядоченный	25	32,8	54	84,4	11	39,3
Депрессивный	38	50	3	4,7	17	60,7
Терминальный	11	14,5	-	-	-	-
Реактивный	2	2,6	7	10,9	-	-
Всего	76	100	64	100	28	100

В процессе исследования учитывали наличие и выраженность микроструктур в фациях СК, оценивающихся как патологические - это токсические бляшки, складки белковой зоны, языковые, листовидные, гребешковые, серповидные образования, двойные фации, 3-лучевые трещины, жгутовые блоки и трещины-«закрутки». Из патологических элементов в фациях СК больных ЛУ ТБ преобладали микроструктуры, отражающие глубокие нарушения в обменных процессах клеток (серповидные образования (73,7%), многоярусность фации (39,5%)). В фациях СК больных ЛЧ ТБ – превалировали маркёры

воспаления (языковые микроструктуры) и маркёры повышенного содержания в крови белково-пептидных агрегатов (складки белковой зоны) (рис. 7). В группе больных с предполагаемой ЛУ МБТ преобладали маркеры склерозирования (листовидные структуры) и серповидные образования (маркёры некробиоза) по 35,7%.

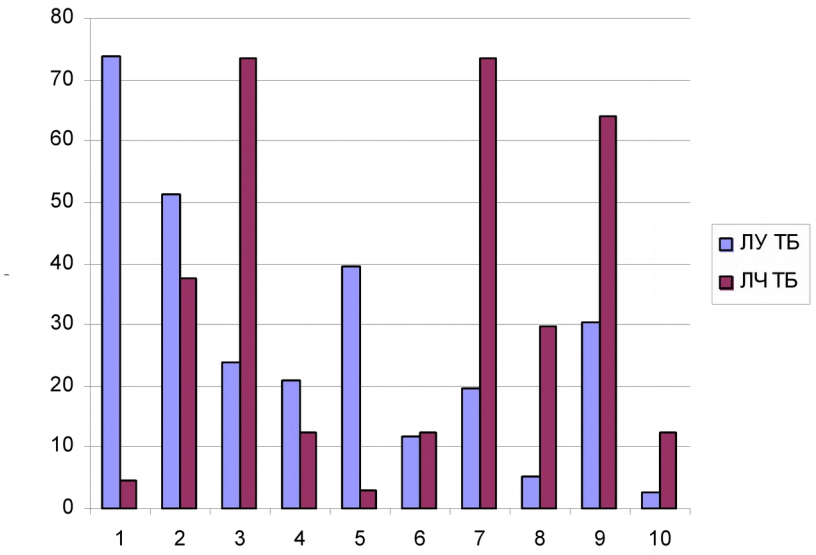

Рис. 7. Патологические элементы в фациях СК больных ЛУ и ЛЧ ТБ (1-серповидные, 2-листовидные, 3-языковые, 4-гребешковые, 5-двойная фация, 6-жгутовые, 7-складки, 8-трещины-«закрутки», 9-токсические бляшки, 10-трехлучевые трещины)

Для определения взаимосвязи уровня аутоантител к коллагену 3 типа и маркёров склерозирования исследовалась сыворотка крови 36 больных туберкулёзом лёгких – по 18 пациентов ЛУ и ЛЧ ТБ. От момента поступления и на протяжении 4 месяцев специфической терапии уровень АТК в сыворотке больных ЛУ ТБ превышал нормальные показатели в 2,5 раза. У больных ЛЧ ТБ до начала лечения тоже превышал нормальные показатели в 2,5 раза, ко 2 месяцу терапии титр АТК увеличился в 3 раза, а к 4 - снижался до показателей, незначительно превышающих норму (табл. 2).

Таблица 2

Изменение уровня АТК на фоне специфической терапии у больных исследуемых групп

Группы больных туберкулёзом лёгких	До начала лечения	2 месяца лечения	4 месяца лечения
Больные ЛУ ТБ	0,352±0,1 ($p < 0,01$)	0,360±0,1 ($p < 0,01$)	0,313±0,2 ($p < 0,01$)
Больные ЛЧ ТБ	0,347±0,2 ($p < 0,05$)	0,408±0,1 ($p < 0,05$)	0,204±0,2 ($p < 0,05$)

Примечание: достоверность Р – по отношению к уровню АТК доноров. Уровень АТК доноров 0,137±01 ед. опт. плотности.

Из всех патологических элементов в фациях сыворотки крови процессы склерозирования в лёгочной ткани отражают листовидные микроструктуры. При туберкулёзных процессах, вызванных ЛУ МБТ, количество листовидных структур (рис. 8 а) увеличивалось прямо пропорционально нарастанию уровня АТК 3 типа ($r = 0,8$; $p < 0,01$). При измерении ширины поперечника листовидных структур мы установили, что у больных ЛУ ТБ от начала лечения и до 4 месяца терапии ширина поперечника нарастала (от 0,24 ± 0,1мм до 0,28 ± 0,1мм). В то время, как в группе больных ЛЧ ТБ, ширина поперечника листовидных структур уменьшалась (от 0,20± 0,1мм до 0,13± 0,1мм) (рис. 8 б).

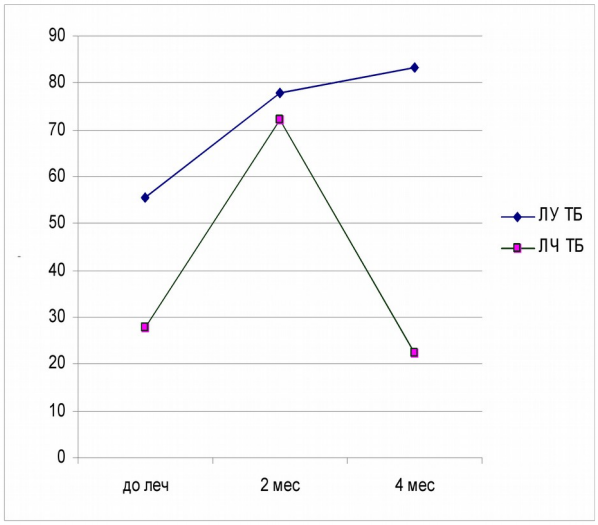

Рис. 8 а. Количество листовидных микроструктур в фациях сыворотки крови больных исследуемых групп на фоне лечения

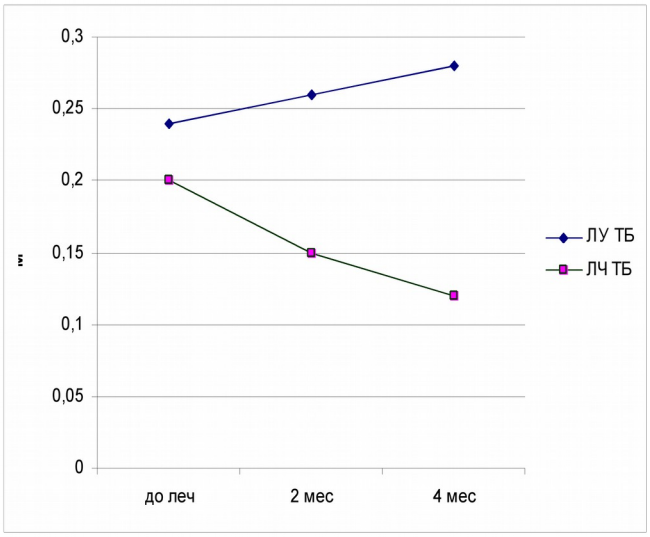

Рис. 8 б. Ширина поперечника листовидных структур в фациях СК больных исследуемых групп на фоне лечения

Группу больных ЛУ ТБ мы разделили на две подгруппы: 10 больных с первичной лекарственной устойчивостью МБТ (ПЛУ) и 8 со вторичной (приобретенной) лекарственной устойчивостью МБТ (ВЛУ). Уровень АТК у больных с первичной ЛУ МБТ до начала лечения и на протяжении интенсивной фазы химиотерапии был ниже, чем у больных со вторичной ЛУ МБТ, хотя и превышал нормальные показатели в 1,5 раза (табл. 3). Можно предположить, что процессы склерозирования более выражены при вторичной ЛУ МБТ.

Таблица 3

Изменение титра АТК у больных с первичной и вторичной ЛУ МБТ

ЛУ МБТ	Уровень АТК		
	До лечения	Через 2 месяца	Через 4 месяца
Первичная	0,330± 0,1 (p = 0,01)	0,334± 0,1 (p = 0,01)	0,258± 0,06 (p = 0,01)
Вторичная	0,370± 0,1 (p < 0,001)	0,344± 0,1 (p < 0,001)	0,366± 0,1 (p < 0,001)

Примечание: достоверность Р – по отношению к уровню АТК доноров. Уровень АТК доноров 0,137±01 ед. опт. плотности

Количество листовидных микроструктур в фациях СК больных с ПЛУ и ВЛУ МБТ увеличивалось на протяжении 4 месяцев лечения (рис. 9 а). Ширина поперечника «листа» у больных с ПЛУ МБТ на фоне лечения уменьшалась. В то время, как у больных со ВЛУ МБТ к 4 месяцу увеличивалась до 0,34 ± 0,1мм (рис. 9 б).

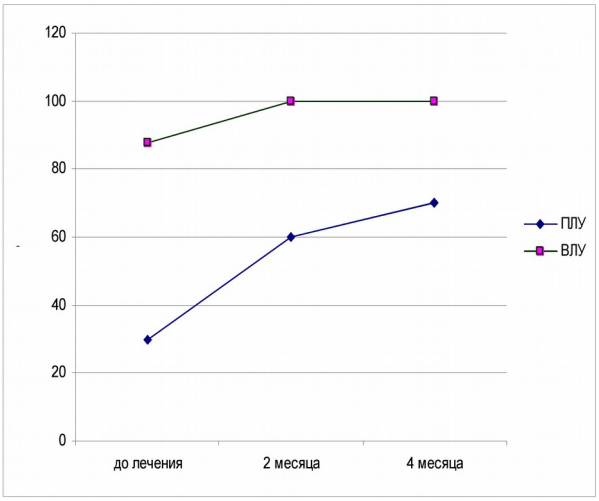

Рис. 9 а. Количество листовидных микроструктур в фациях СК больных с ПЛУ и ВЛУ МБТ(%)

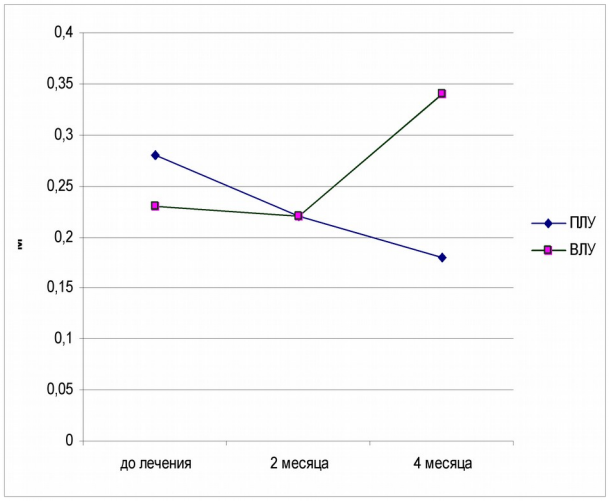

Рис. 9 б. Ширина поперечника листовидных образований у больных с ПЛУ и ВЛУ МБТ (мм)

Частью нашего исследования была оценка эффективности лечения 76 больных туберкулёзом, выделяющих различные типы ЛУ МБТ. Химиотерапия больных ЛУ ТБ проводилась по индивидуальным режимам с учетом ЛЧ МБТ. Длительность интенсивной фазы определялась сроками прекращения бактериовыделения. Самый высокий показатель негативации мокроты (методом посева) наблюдался среди больных ЛУ ТБ с монорезистентностью МБТ к 4 месяцам терапии. При полирезистентности - к 6 месяцев лечения. При МЛУ в сочетании к 2 и 3 ПТП основного ряда абациллирование наступало к 6 месяцам химиотерпаации. У больных, выделяющих МБТ с обширной ЛУ, в 44,4% бактериовыделение сохранялось более 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии (табл. 4).

Таблица 4

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от ЛУ МБТ

Характер ЛУ	Число больных (%)	Сроки прекращения бактериовыделения, (мес.)			МБТ + после 6 (мес.)
		2	4	6	
Монорезистентность	17 (100)	-	17 (100)	-	-
Полирезистентность	19 (100)	-	13 (68,4)	19 (100)	-
МЛУ:	31				
HR	5 (100)	-	3 (60)	5 (100)	-
HRS	8 (100)	-	6 (75)	8 (100)	-
HRSE	7 (100)	-	6 (85,7)	6 (85,7)	1 (14,3)
HRSE + 1 резервный	8 (100)	-	-	6 (75)	2 (25)
HRSE + 2 резервных	2 (100)	-	-	-	2 (100)
HRSE+ 3 резервных	1 (100)	-	-	-	1 (100)
XDR	9 (100)	-	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)
Всего	76 (100)	-	46 (60,5)	48 (63,2)	10 (13,2)

Закрытие полостей распада в лёгочной ткани к концу 2 месяца лечения происходило у 22,3% больных с монорезистентностью и в 10,5% с полирезистентностью МБТ. К 4 месяцам терапии самый высокий показатель закрытия полостей распада определялся при монорезистентном туберкулезе (71,3%). У больных МЛУ ТБ к 4 месяцу лечения закрытие каверн произошло в 19,4%, к 6 месяцу в 87,1%. При XDR ТБ – в 33,3% случаев закрытие полостей документировано к 6 месяцам (рис. 10).

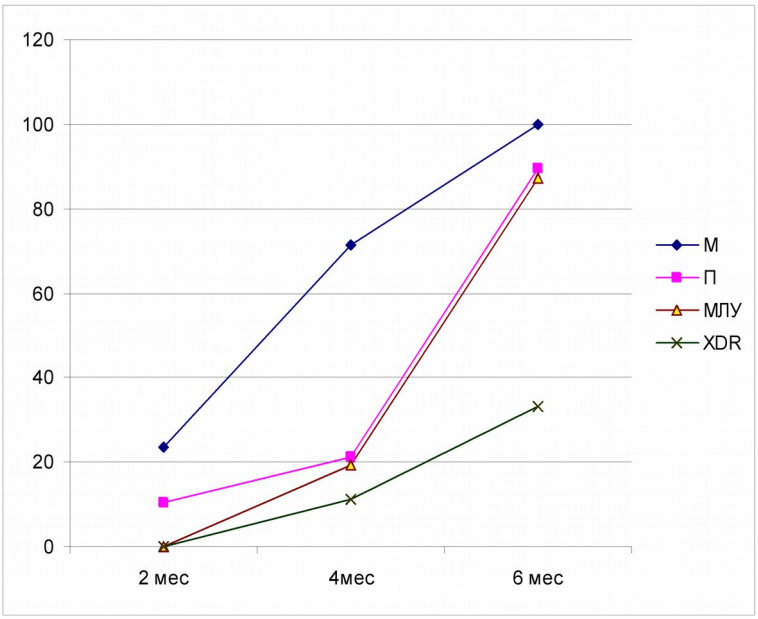

Рис. 10. Сроки и частота закрытия полостей распада лёгочной ткани у больных ЛУ ТБ (%)

Ранняя диагностика мультирезистентного туберкулёза в клинической практике затруднена в связи с тем, что традиционный метод абсолютных концентраций на плотных питательных средах Левенштейна-Иенсена для определения лекарственной чувствительности длителен по времени и занимает не менее 45 – 90 дней.

На основе анализа результатов проведенных нами исследований и выявленных при этом закономерностей мы решили разработать шкалу оценки вероятности развития ЛУ ТБ лёгких. Основными моментами данной шкалы послужили часто повторяющиеся признаки, достоверно ($p < 0,05$) влияющие на прогнозирование развития ЛУ ТБ лёгких (табл. 5). Работоспособность шкалы проверена на 105 больных туберкулёзом лёгких. Нами определена следующая система оценки: суммируем количество баллов и при сумме 1 – 7 баллов вероятность развития ЛУ ТБ оценивается как низкая, 8 – 12 – умеренная, 13 - 19 – высокая. Бальная оценка у пациентов ЛУ ТБ по шкале проводилась ретроспективно и составила: высокая вероятность развития ЛУ ТБ (13 - 19 баллов) определена у 22 пациентов из 30, что составило 73,3%. В группе больных с предполагаемой ЛУ МБТ при оценке факторов на 13 - 19 баллов, т. е., как высокая вероятность развития ЛУ ТБ, в 60,7% случаев была подтверждена в последующем бактериологическим методом абсолютных концентраций определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам.

Таблица 5

Шкала оценки вероятности развития ЛУ ТБ

№	Признаки	Балл
1	Бактериовыделение - нет - скудное - обильное	 0 1 2
2	Клиническая форма туберкулёза - без распада лёгочной ткани - с распадом	 1 2
3	Распространенность процесса - менее 2 сегментов - более 2 сегментов	 1 2
4	Категория больного - впервые выявленный - рецидив - хроническое течение	 1 2 3
5	Контакт с больным туберкулёзом - нет - с бактеривыделителем - с выделителем ЛУ МБТ	 0 1 2
6	Злоупотребление алкоголем - нет - есть	 0 1
7	Социальный статус - работает - не работает	 0 1
8	Пол - мужской - женский	 2 1
9	Возраст - 41 год и больше - 31 – 40 - 18 -30	 0 1 2
10	Табакокурение - нет - есть	 0 1
11	Давность флюорографического обследования - менее 1 года - 2 – 3 года - более 3 лет	 0 1 2
12	Тип структуропостроения фации сыворотки крови - упорядоченный - депрессивный - терминальный	 0 1 2
13	Совокупность патологических маркёров некробиоза (двойная фация, серповидные образования) - нет - есть	 0 1

Выводы:

1. В Астраханской области за период 2007 – 2009 годы число больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулёза достоверно возросло 5,6% до 8,2% ($r = 0,9$; $p < 0,01$). У больных г. Астрахани ЛУ к резервным ПТП, определяется чаще, чем у сельских: к протионамиду (15,8% против 10,5%), капреомицину (5,3% против 3,9%), фторхинолонам (6,6% против 3,9%) и ПАСК (3,9% против 2,6%) за исключением устойчивости к канамицину (5,3% против 9,2%). В одинаковом соотношении определяется устойчивость к циклосерину (по 7,9%).

2. Преобладает множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (39,7%), монорезистентность (23,8%), полирезистентность (26%) и обширная ЛУ составляет 10,5%.

3. В структуре ПЛУ за 2007 – 2009 годы уменьшилась доля монорезистентности (с 25,6% до12,8%), полирезистентности (с 15,4% до 10,1%), увеличилась МЛУ (с 7,7% до 28,4%), с 2008 определяется обширная ЛУ МБТ (5,3%), в 2009 г. - 5,6%. В структуре ВЛУ отмечен рост обширной ЛУ МБТ с 2,6% до 6,6% ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

4. Клиника ЛУ ТБ лёгких по сравнению с ЛЧ ТБ, характеризуется более выраженным интоксикационным синдромом ($r = 0,7$; $p < 0,01$) и лёгочной симптоматикой ($r = 0,8$; $p = 0,001$). Рентгенологическая картина ЛУ ТБ лёгких характеризуется превалированием инфильтративных изменений, затрагивающих долю лёгкого и более 76,3% против 26,6% (у больных ЛЧ ТБ) и каверн в количестве 2 и более (45% против 8% соответственно).

5. Системная организация сыворотки крови больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулёза, характеризуется преобладанием депрессивного (50%) и терминального (14,5%) типов структуропостроения ($r = 0,8$; $p < 0,05$), из патологических элементов – микроструктуры, отражающие глубокие нарушения в обменных процессах клеток - серповидные образования (73,7%), многоярусность фации (39,5%). Определено сходство в структуропостроении фаций сыворотки крови больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулёза и у больных с предполагаемой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза: преобладание депрессивного типа (60,7%), наличие серповидных образований (35,7%) и двойной фации (14,3%).

6. У больных туберкулёзом лёгких, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулёза в ходе специфической терапии уровень аутоантител к коллагену 3 типа нарастал прямо пропорционально количеству и ширине поперечника листовидных микроструктур в фациях сыворотки крови, что свидетельствует о нарастании склеротических изменений в лёгочной ткани ($r = 0,8$; $p < 0,01$).

7. Бактериовыделение сохранялось после 6 месяцев у 19,4% больных с МЛУ ТБ и 44,4% - XDR. К 6 месяцам терапии закрытие полостей распада лёгочной ткани достигнуто в 87,1% больных туберкулёзом лёгких, вызванным МЛУ МБТ и в 33,3% - XDR. Алгоритм прогнозирования риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких дает совпадение на 60,7% с результатом лекарственной устойчивости МБТ, подтвержденным методом абсолютных концентраций, и может служить в качестве дополнительного критерия при выборе режима химиотерапии, ещё до получения сведений о лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокий риск лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких среди населения в отдельных районах Астраханской области (Наримановском, Ахтубинском, Енотаевском и Приволжском районах) и г. Астрахани (Ленинский и Трусовский районы), необходимо в первую очередь применять методы ускоренной диагностики лекарственной чувствительности МБТ.

2. Считать особенности клинико-рентгенологического течения туберкулёза лёгких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами M. tuberculosis, дополнительным признаком лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза.

3. Рекомендовать для использования в противотуберкулёзных стационарах алгоритм раннего прогнозирования риска развития лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких для своевременной коррекции химиотерапии и повышения эффективности лечения данной категории больных.

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Структурно-оптические свойства сыворотки крови больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза / Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А., Рыжкова О.А., Аюпова А.К. //Астраханский медицинский журнал. – Астрахань, 2009. – Т. 4. - № 3. - С. 41 – 45.
2. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А., Сухенко Л.Т. Морфоструктурные реакции сыворотки крови больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулёзом лёгких на воздействие раствора экстракта солодки голой (in vitro) //Материалы VIII межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека». - Астрахань, 2009. – С. 180 – 181.
3. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н. Фторхинолоны в лечении больных туберкулёзом лёгких с высоким риском развития лекарственной устойчивости M. tuberculosis // Материалы VIII межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека». - Астрахань, 2009. – С. 178 – 179.
4. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н Левофлоксацин в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких //Материалы IX Астраханской межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», посвященной 10-летию кафедры клинической фармакологии с курсом клинической аллергологии и фитотерапии ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – Астрахань, 2010. – С. 81 – 82.
5. Особенности туберкулёза лёгких у больных выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M. tuberculosis/ Стрельцова Е.Н., Рыжкова О.А., Степанова Н.А., Беспалова А.О. //Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом». – С.Пб., 2010. – 227 – 228.
6. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А. Клинико - рентгенологическая характеристика больных туберкулёзом лёгких, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы M. tuberculosis //Астраханский медицинский журнал. – Астрахань, 2010. – Т. 5. - № 3. – С. 101 – 104.
7. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н. Спектр лекарственной устойчивости M. tuberculosis у больных туберкулёзом лёгких //Астраханский медицинский журнал. – Астрахань, 2010. – Т. 4. - № 2. – С. 25 – 29.
8. Стрельцова Е.Н., Степанова Н.А. Клинические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких //Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2010. – Т. 41 (LXV). – С. 140 – 141.

Список сокращений

АТК – аутоантитела к коллагену 3 типа
ВЛУ – вторичная лекарственная устойчивость
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛУ ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких
ЛЧ ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулёз лёгких
МБТ – микобактерии туберкулёза
М – монорезистентность
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
П – полирезистентность
ПЛУ – первичная лекарственная устойчивость
ПТП – противотуберкулёзные препараты
СК – сыворотка крови
XDR – обширная лекарственная устойчивость