

На правах рукописи

РУКОСУЕВА Ольга Валерьевна

**ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ В
ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской Академии медицинских наук Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза РАМН и ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер имени М.Б. Стоюнина» г. Иваново

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Васильева Ирина Анатольевна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук Пузанов Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Свистунова Анна Семеновна

доктор медицинских наук, профессор Стаханов Владимир Анатольевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава»

Защита диссертации состоится «_8_» __июня__ 2010 г. в _13.00_ часов на заседании диссертационного Совета Д 001.052.01 при Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН по адресу: 107564 г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН.

Автореферат разослан «___» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
при ЦНИИТ РАМН, заслуженный деятель науки,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Фирсова

Актуальность проблемы

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в борьбе с туберкулезом, проблема этой инфекционной и социальной болезни сохраняет свою актуальность (Ерохин В.В., 2006). Внедрение в некоторых территориях РФ международных рекомендаций, а в последующем - внедрение на всей территории РФ Приказов МЗ РФ №109 от 21.03.2003г. и №50 от 13.02.2004г. позволило значительно сократить сроки и повысить эффективность лечения, увеличить результативность микробиологической диагностики и усовершенствовать учет больных туберкулезом.

Вместе с тем, необходимо признать, что продолжают регистрироваться рецидивы заболевания (Ильичёва Е.Ю. 1996, Ковалёва С.И. и соавт. 1996, Хоменко А.Г. 1999, Карпов А.В. 2000, Мишин В.Ю., Жестовских С.Н. 2005), а в последние годы отмечается рост этого показателя с 7,8 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 12,0 на 100 тыс. населения в 2009 г. (ЦНИИОИЗ, 2010).

Рецидивы туберкулеза органов дыхания протекают значительно тяжелее, чаще переходят в хроническое течение и приводят к более высокой смертности по сравнению с впервые выявленным процессом (Комисарова О.Г. 2005, Вязкова Н.Н. 2008). Лечение этой категории лиц оказывается более длительным, дорогостоящим и менее эффективным (Мишкинис К. и соавт. 2000, Ильина Т.Я и соавт. 2004, Вязкова Н.Н. 2008, Kritski A.L. et.al. 1997, Zakoska M. 2004).

Причины рецидивов остаются недостаточно изученными. Взгляды разных исследователей относительно влияния тех или иных факторов на развитие рецидива разнятся. Ряд авторов приоритетное значение в реактивации туберкулеза отводит сопутствующим заболеваниям (Дорофеева Л.Н., 1992; Краснов В.А. и соавт., 1993; Максимова О.М., 2004), другие отдают предпочтение наличию больших остаточных изменений в легких (Эйсаев и соавт., 1994; Ковалёва Г.К. и соавт. 1994). И, наконец, многие клиницисты обращают внимание на неполноценность основного курса

химиотерапии первого заболевания (Петренко В.М. и соавт., 1991; Рослик С.М. и соавт., 1994; Тюхтин Н.С., Стогова Н.А., 1997; Ильина Т.А. и соавт., 2005).

Вместе с тем, возможность повторного заражения в результате экзогенной суперинфекции и развития нового заболевания туберкулёзом остаётся неизученной.

В настоящее время остаются недостаточно изученными клинические и социальные факторы риска рецидива туберкулёзного процесса в лёгких.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с помощью изучения факторов риска возникновения рецидива и разработки мер по их предотвращению.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения туберкулёза лёгких у впервые выявленных больных и больных с рецидивом.
2. Провести сравнительные бактериологические и молекулярно-генетические исследования штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом при первичном и повторном заболевании.
3. Изучить эффективность химиотерапии и исходы первоначального курса лечения у впервые выявленных больных с развившимся впоследствии рецидивом.
4. Охарактеризовать клинические и социальные причины рецидивов у больных туберкулёзом лёгких.
5. Разработать алгоритм лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких

Научная новизна

1. Впервые показана роль первичной лекарственной устойчивости МБТ в возникновении ранних рецидивов.
2. Впервые проведено сравнительное бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование клинических штаммов *M.tuberculosis*, полученных от пациентов при первичном и повторном заболеваниях,

дифференцированы случаи истинных рецидивов и случаи повторного заболевания туберкулезом, обусловленные заражением генетически иным штаммом *M.tuberculosis*.

3. Впервые определены клинические и социальные факторы риска возникновения рецидива у больных Ивановской области на современном этапе.

Практическая значимость работы

1. Определены прогностические критерии развития рецидивов туберкулеза легких, что имеет значение в выборе лечебной тактики.
2. Выделены группы риска рецидивов туберкулёза лёгких среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, что важно при последующем наблюдении за больным после окончания терапевтического курса.
3. Разработан алгоритм лечения и ведения впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В период напряженной эпидемической ситуации рецидивы туберкулеза легких характеризуются распространенными деструктивными поражениями легких, тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, массивным бактериовыделением, высоким уровнем лекарственной устойчивости *M.tuberculosis*.
2. В настоящее время особую роль в развитии рецидивов туберкулеза органов дыхания играют наличие первичной лекарственной устойчивости, особенно МЛУ; наличие сопутствующей патологии, хронического алкоголизма; неполноценность первоначального курса лечения.
3. В случае повторной регистрации больных в Ивановской области имеют место как истинные рецидивы туберкулёза органов дыхания, так и повторные заболевания в результате экзогенной суперинфекции.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику областного противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции молодых учёных в ЦНИИТ РАМН (20 марта 2009), научно-практической конференции Ивановского областного противотуберкулезного диспансера (19 ноября 2009). Апробация работы состоялась на совместном заседании терапевтического отдела, хирургического отдела, отдела микробиологии, лаборатории биохимии ЦНИИТ РАМН и кафедры фтизиопульмонологии ГОУ ВПО МГМСУ 20 января 2010 г.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с изложением материалов и результатов проведённых исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 211 источников, в том числе 159 отечественных и 52 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 26 рисунками.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач обследовано и находилось под наблюдением 140 впервые выявленных взрослых ВИЧ-отрицательных больных различными формами туберкулеза легких с бактериовыделением, подтвержденным микроскопически и/или культурально, в возрасте от 19 до 73 лет. Мужчин было 108 (77,1%), женщин 32 (22,9%). Причём 70 больных впоследствии наблюдались нами как больные с рецидивом туберкулёза лёгких.

В соответствии с приказом МЗ РФ №109 от 21.03.03 под рецидивом мы понимали появление признаков активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и наблюдающихся в III группе или снятых с учета в связи с выздоровлением. Ранним считали рецидив заболевания, развившийся у лиц, состоящих под наблюдением в III группе диспансерного учета, а поздним - у лиц, снятых с диспансерного учета.

Среди наблюдаемых впервые выявленных больных преобладали пациенты с инфильтративным туберкулёзом (122 больных, 87,1%). Реже встречался диссеминированный туберкулёз лёгких (10 больных, 7,1%), очаговый туберкулёз лёгких был диагностирован лишь у 8 больных (5,7%).

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное обследование с помощью клинико-рентгенологических и лабораторных методов. Применялись как обязательные (рентгенологическое исследование, многократное исследование мокроты на микобактерии туберкулёза (МБТ), общий анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (расширенная бактериологическая диагностика, углубленное рентгенологическое исследование, бронхоскопия).

В анамнезе болезни большое внимание уделялось времени начала первичного заболевания, его клинической форме, своевременности выявления, времени возникновения рецидива. В каждом случае обращалось внимание на возможный контакт с явными больными туберкулезом. Обязательным являлось уточнение характера течения процесса до возникновения рецидива, длительность и характер предшествующей противотуберкулезной терапии. Учитывались данные устойчивости МБТ, полученные на предыдущих этапах лечения, тщательно выяснялся анамнез о проводимой коррекции химиотерапии и ее переносимости, соблюдении больными режима лечения.

Рентгенологическое исследование легких производилось до начала лечения, и далее 1 раз в 2 месяца в процессе лечения. Всем больным при

поступлении 3 дня подряд исследовали мокроту микроскопическими и культуральными методами.

Во всех случаях наблюдения проводилось исследование мокроты с определением лекарственной чувствительности МБТ на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций.

В соответствии с задачами исследования молекулярно-генетическому исследованию подвергались образцы мокроты, собранные от 18 наблюдаемых нами больных в период первоначального заболевания и в дальнейшем – при рецидиве в период с 2001 по 2006г.г. Всего было изучено 36 штаммов *M.tuberculosis*.

Для генотипирования штаммов *M.tuberculosis* использовался классический метод сполиготипирования с набором реагентов Spoligotyping Kit (производства Isogen Life Science, Maarssen, The Netherlands). С целью идентификации результатов использована база данных SPOTCLAST (I.Vitol, 2006). База данных основана на математическом алгоритме, включающем 535 различных сполиготипов, полученных от 7166 штаммов *M.tuberculosis*.

Оценка остаточных туберкулезных изменений (ОТИ) проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ №109 от 21.03.03. ОТИ считались малыми при наличии единичных плотных или обызвествленных очагов, ограниченных фиброзных и цирротических изменений в пределах одного сегмента или ограниченных плевральных наслоений. Более распространенные изменения, а также сочетание двух или более признаков, характерных для малых остаточных изменений, расценивались как большие остаточные изменения.

Всем 140 больным туберкулеза органов дыхания в стационарных или амбулаторных условиях проводилась химиотерапия.

Интенсивная фаза лечения 140 впервые выявленных больных начиналась с назначения комбинации химиопрепаратов основного ряда: изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола (или стрептомицина).

Стандартный 1-й режим химиотерапии был продолжен у 124 больных. В связи с выявлением лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам через 2 -3 месяца начала лечения у 16 больных схема химиотерапии была изменена

Терапия 70 больных с рецидивами отличалась многообразием, что определялось результатами теста на лекарственную чувствительность микобактерий и сроками выявления лекарственной устойчивости. Так, 52 из них получали химиотерапию препаратами основного ряда в течение первых 3-х месяцев лечения с последующей её коррекцией у 26 больных. 18 больных с рецидивом получали лечение по 4 режиму химиотерапии, при этом тоже соблюдался двухэтапный принцип химиотерапии.

Эффективность основного курса химиотерапии оценивалась по динамике клинических проявлений болезни, прекращению бактериовыделения по результатам бактериоскопии мазка и посева мокроты, а так же по заживлению деструктивных изменений в лёгких по данным рентгено-томографического исследования.

Статистическая обработка материала производилась с помощью компьютерной программы для статистического анализа «Биостатистика» по методам, описанным в книге Стентона А. Гланца «Медико-биологическая статистика» («Практика», 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выяснения причин рецидивов туберкулёза лёгких нами изучены характер туберкулёзного процесса, спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) и эффективность лечения 140 впервые выявленных больных. Для выполнения поставленных задач все больные разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 70 впервые выявленных больных, впоследствии наблюдаемых нами как больные с рецидивами, 2-ю группу составили 70 больных, успешно пролеченных от туберкулёза лёгких с

бактериовыделением и не заболевших повторно в течение 5 лет после излечения.

Группы не различались по половому и возрастному составу, клиническим формам туберкулёза и частоте их встречаемости у больных.

Исследование показало, что рецидивы туберкулеза чаще наступали у лиц с исходно распространенными формами заболевания, табл.1. Так, у больных с развившимся впоследствии рецидивом туберкулёза лёгких при их первичной регистрации вовлечение в патологический процесс двух и более долей легких и двустороннее поражение встречались в 32,9%, а распад легочной ткани – в 72,9% наблюдений, в противоположность этому у лиц без последующих рецидивов соответствующие показатели определялись в 17,1% и с 52,9% наблюдений соответственно, $P < 0,05$.

Таблица 1

**Распределение больных по распространенности
ТБ процесса в легких ($M \pm m$)**

Характер поражения легочной ткани	1-я группа		2-я группа	
	Абс. 70	% 100,0	Абс. 70	% 100,0
1-2 сегмента	47	67,1±5,6*	58	82,9±4,5*
1,2,3 доли	23	32,9±5,0*	12	17,1±3,7*
фаза распада	51	72,9±5,3	37	52,9±5,9*
двустороннее поражение	23	32,9±5,6	12	17,1±4,5*

Примечание: * - различие между группами достоверно.

В структуре ЛУ у больных сравниваемых групп не отличалась доля монорезистентных штаммов, вместе с тем, у больных, впоследствии заболевших повторно, полирезистентность и множественная лекарственная устойчивость МБТ встречалась чаще, чем у больных контрольной группы (20% и 11,4%; 12,9% и 1,4% соответственно, $P < 0,05$).

При этом у впервые выявленных больных, у которых впоследствии развился рецидив, первичная лекарственная устойчивость возбудителя в целом выявлялась в 37,1 % случаев (у 26 из 70 больных), а в контрольной группе только у 18,6% больных ($P < 0,05$). Первичная множественная

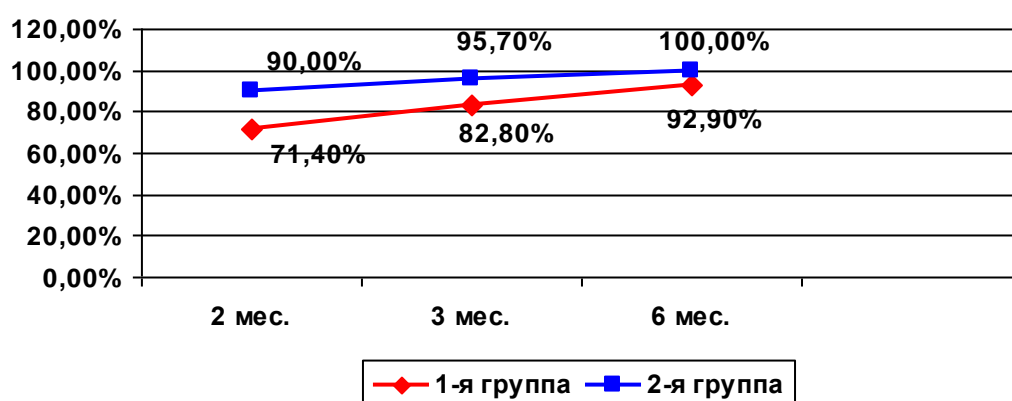
лекарственная устойчивость (МЛУ) возбудителя выявлена только у больных 1-ой группы – 7,1% (5 из 70 больных) ($P < 0,05$).

Сравнению эффективности лечения впервые выявленных больных было уделено особое внимание.

У больных обеих групп прекращение бактериовыделения по методу микроскопии мокроты в большинстве случаев происходило на 2-3 мес. лечения ($P > 0,05$). Частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты на питательные среды имела ту же закономерность, что и по бактериоскопическому исследованию мокроты, рис.1. Вместе с тем, темпы абациллирования мокроты были выше у впервые выявленных больных без рецидива в течение 5 лет наблюдения. Так, через 2 месяца химиотерапии прекращение бактериовыделения достигнуто у 90% (у 63 из 70), а через 6 месяцев у всех 100% больных контрольной группы по данным культурального метода.

Рисунок 1

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных в наблюдаемых группах по методу посева мокроты



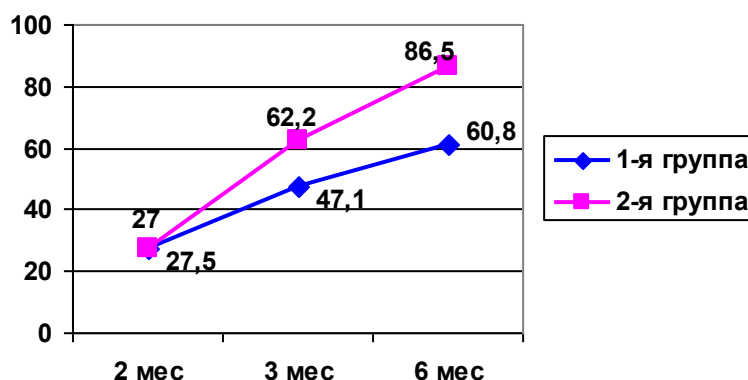
У больных основной группы эти показатели были ниже: 71,4% и 92,9% больных соответственно, причем, у 7,1% больных основной группы бактериовыделение сохранялось спустя 6 месяцев лечения ($P < 0,05$). При исследовании культуры микобактерий, выделенной из мокроты этих больных, определялась множественная лекарственная устойчивость.

Наиболее наглядным показателем меньшей эффективности лечения больных основной группы служит динамика заживления полостей деструкции у наблюдавшихся больных, рис. 2.

Как видно из приведённых данных, у больных, впоследствии заболевших повторно, заживление полостей распада происходило медленнее и в меньшем числе случаев, чем в группе больных без рецидива.

Рисунок 2

Динамика заживления CV в лёгких у больных сравниваемых групп



Так, к 6 месяцу химиотерапии только у 60,8% больных (31 из 51) 1-ой группы закрылись полости деструкции, а у больных контрольной группы в 86,5% случаев, что в 1,4 раза чаще ($P < 0,05$).

Ещё у 9 больных 1-ой группы и 5 больных 2-ой группы закрытие полостей распада произошло на 10-11 месяцах лечения, таким образом, к концу первого года химиотерапии больных произошло закрытие полостей распада у 78,4% больных 1-ой группы и у 91,9% больных 2-ой группы. Более года сохранялись тонкостенные полости у 21,6% больных 1-ой группы и только у 8,1% 2-ой группы, что достоверно реже ($P < 0,01$). Эти изменения трактовались как остаточные (санированные) полости.

Нами изучены факторы, снижающие эффективность лечения впервые выявленных больных, табл. 2.

Досрочное прекращение лечения в стационаре одинаково часто зафиксировано у больных обеих групп (22,9 и 18,6% случаев; $P>0,05$). Таким образом, эффективность амбулаторного лечения не уступает эффективности стационарного лечения у впервые выявленных больных.

Тяжёлая сопутствующая патология (ХОБЛ с тяжёлым течением, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации) встречалась чаще у больных 1-ой группы и составила 24,3% случаев по сравнению с больными контрольной группы – 5,7% случаев ($P<0,001$).

Таблица 2

Зависимость эффективности химиотерапии больных сравниваемых групп от влияния отягощающих факторов ($M\pm m$)

Отягощающий фактор	1-я		2-я	
	Абс. 70	% 100,0	Абс. 70	% 100,0
Злоупотребление алкоголем	45	64,3±5,7	27	38,6±5,8*
Перерывы в лечении	39	55,7±5,9	26	37,1±5,7*
Непереносимость ПТП	8	11,4±3,7	9	12,9±3,7
Досрочное прекращение лечения в стационаре	16	22,9±5,0	13	18,6±5,0
Неадекватная схема лечения	16	22,9±5,0	1	1,4±1,4*
Тяжёлая сопутствующая патология	17	24,3±2,8	4	5,7±2,8*

Примечание: * - различие между группами достоверно.

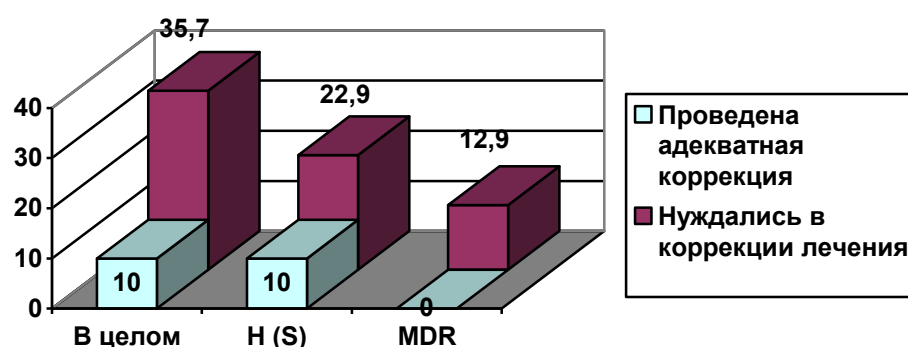
Неадекватные схемы лечения чаще встречались среди пациентов, заболевших впоследствии рецидивом туберкулёза легких, что соответствует 22,9% (16 из 70) случаев по сравнению с 1,4% (1 из 70) в группе сравнения ($P<0,001$).

Нами проведен анализ тактики лечения всех впервые выявленных больных. В связи с выявлением ЛУ МБТ в 35,7% случаях (у 25 из 70 больных) требовалась коррекция схемы лечения (рисунок 3). Однако изменена схема лечения только у 9 из 70 больных (12,9%) больных, при этом адекватное лечение было проведено лишь 10% (7 из 70) больным.

Из 22,9% (16 из 70) больных, имеющих исходную устойчивость к одному из основных препаратов изониазиду, в том числе в сочетании с устойчивостью к стрептомицину, коррекция проводилась только у 10% больных.

Рисунок 3

Коррекция химиотерапии в зависимости от данных лекарственной устойчивости МБТ у больных основной группы



Из 9 (12,9%) больных с МЛУ МБТ только двум пациентам (2,9%) изменена схема лечения. При этом, коррекция лечения этих двух пациентов не соответствовала приказу МЗ РФ №109 от 21.03.03. как по набору химиопрепаратов, так и по продолжительности лечения.

Лечение остальных 7 больных с МЛУ возбудителя проводилось по 1-му стандартному режиму препаратами основного ряда в связи с положительной клинико-рентгенологической динамикой на ранних этапах лечения и прекращением бактериовыделения на 5 месяце химиотерапии. Продолжительность курса лечения в этих случаях составила $10,8 \pm 1,2$ месяцев.

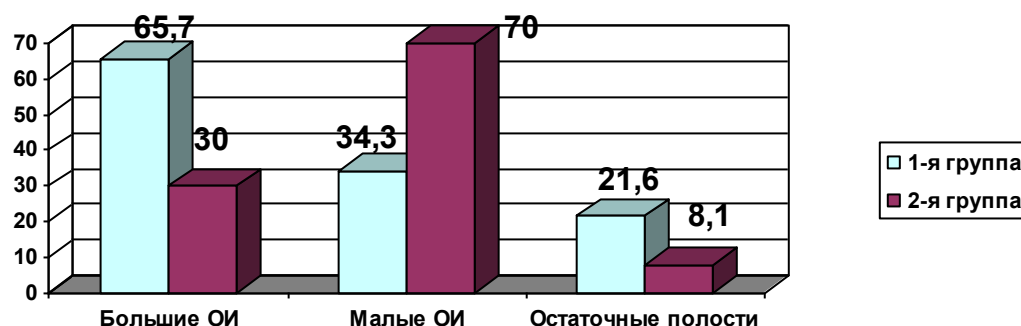
Следующим этапом настоящего исследования явилось уточнение роли остаточных посттуберкулёзных изменений в развитии рецидивов туберкулёза лёгких, рисунок 4. Выявлено, что у больных без последующего рецидива в 2,2 раза реже констатирован исход туберкулезного процесса в большие

остаточные изменения, чем у больных основной группы (30% и 65,7 %; $P < 0,05$).

Отмечена связь между характером остаточного посттуберкулёзного фона и сроком реактивации туберкулёзного процесса. Так 75,4% (46 из 61) ранних рецидивов туберкулёза возникли на фоне больших ОТИ. Напротив, все 9 (100%) случаев поздних рецидивов развились на фоне малых ОТИ. Средний срок наступления рецидива на фоне больших посттуберкулёзных изменений составил 2,4 года, а на фоне малых остаточных изменений – 6,6 лет.

Рисунок 4

Сравнительная характеристика остаточных изменений у больных сравниваемых групп



В соответствии с задачами данного исследования проанализировано влияние сопутствующей патологии на возникновение рецидивов. Выявлено, что хронический алкоголизм чаще встречался у больных с развившимся впоследствии рецидивом, чем среди больных контрольной группы (68,6% и 38,6% соответственно; $P < 0,05$). Кроме того, у больных 1 группы в 4 раза чаще наблюдался хронический алкоголизм 2-3 стадии с развернутой клиникой алкогольной болезни в виде специфического поражения печени, сердечно-сосудистой системы, нервной системы и психической сферы (52,9% и 12,9% соответственно; $P < 0,001$).

Число социально незащищенных лиц в основной группе отмечалось в 1,8 раз больше, чем в группе контроля – в 72,9% и 38,6% соответственно

($P < 0,001$). Причём наибольший удельный вес среди социально незащищенных лиц занимали безработные.

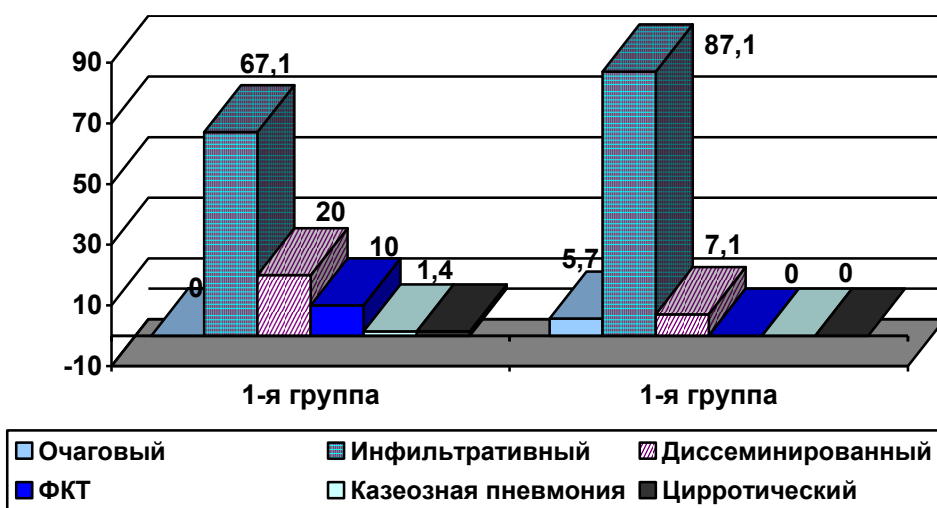
Для выяснения особенностей клинического течения рецидивов туберкулеза органов дыхания все исследуемые больные были разделены на 2 группы. В 1-ю - основную группу вошли 70 больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением, зарегистрированных в 2003 - 2007 гг. Из них у 61 из 70 (87,2%) больных выявлен ранний рецидив и только у 9 из 70 больных (12,8%) – поздний рецидив туберкулёза органов дыхания.

2-ю - контрольную группу составили 140 впервые выявленных больных с бактериовыделением (из них у 70 впоследствии возникли рецидивы туберкулёза лёгких, а 70 больных были пролечены от туберкулёза органов дыхания и не заболели повторно в течение 5-ти лет после излечения первичного заболевания).

Структура клинических форм представлена на рисунке 5.

Рис. 5

Структура клинических форм туберкулёза лёгких в сравниваемых группах



Преобладающей клинической формой туберкулёза лёгких у больных обеих сравниваемых групп является инфильтративный туберкулёз – 87,1 % впервые выявленных больных и у 67,1 % больных с рецидивом.

Диссеминированный туберкулёз легких выявлен у 7,1 % впервые выявленных больных и достоверно чаще у больных с рецидивом - 20% (14 из 70) ($P < 0,05$). Казеозная пневмония и цирротический туберкулёз легких наблюдались лишь у больных с рецидивом ТБ органов дыхания – по 1 (1,4%) больному. Фиброзно-кавернозная форма туберкулёза лёгких зарегистрирована также лишь в группе больных с рецидивами (10%; $P < 0,05$).

Отличительной особенностью больных с рецидивами является большая распространённость лёгочного процесса.

Двустороннее поражение у больных с рецидивом выявлено также достоверно чаще, чем у впервые выявленных больных (50%, 25%) ($P < 0,05$). Распространённый туберкулёзный процесс в лёгких с поражением двух и более долей легких выявлен у 68,6% и у 25% больных соответствующих групп ($P < 0,05$).

Деструкция легочной ткани выявлена у 82,9% больных с рецидивом и у 62,9% впервые выявленных больных ($P > 0,001$).

Структура легочных деструкций у больных сравниваемых групп значительно отличалась. Сформированные эластичные и/или фиброзные каверны имели место у 41,4% с рецидивами и только у 6,8% впервые выявленных больных ($P < 0,001$). А каверны среднего (от 2-4 см) и большого (более 4 см) диаметра выявлены у 51,7% у 28,4% впервые выявленных больных ($P < 0,01$) соответствующих групп.

По выраженности синдрома интоксикации так же выявлены различия между впервые выявленными пациентами и больными с рецидивами. У больных с рецидивом туберкулёзного процесса тяжелый и среднетяжелый интоксикационный синдром составляет 72,8 % случаев, что достоверно чаще, чем среди впервые выявленных больных (47,1% , $P < 0,05$).

Осложненное течение рецидивов наблюдалось чаще у 57,1% больных с рецидивами. Осложнения туберкулёзного процесса у впервые выявленных больных имели место реже (27,9%, $P < 0,05$).

Заметные различия установлены и в характере бактериовыделения среди сравниваемых больных. Обильное бактериовыделение у 64,3% больных основной группы, что достоверно чаще, чем в группе контроля (26,4%, $P < 0,001$).

Важным разделом проделанных исследований был сравнительный анализ спектра лекарственной устойчивости, табл.3.

Таблица 3

**Спектр лекарственной устойчивости у больных
сравниваемых групп ($M \pm m$)**

Группа больных	Число больных	Из них с ЛУ	Характер ЛУ			
			Моно- резистент- ность	Поли- резистент- ность	МЛУ	ШЛУ
Рецидив	Абс. 70 % 100.0	61 87,1±5,7	4 5,7±2,9	3 4,3±2,5	51 72,8±5,9	3 4,3±6,4
Впервые выявлен.	Абс. 140 % 100,0	46 32,9±5,8*	14 10±3,3	22 15,7±7,4*	10 7,1±6,2*	- -

Примечание: * - различие между группами достоверно.

Большинство больных с рецидивом выделяют лекарственно устойчивые штаммы МБТ (87,1%), а у впервые выявленных больных лекарственная устойчивость МБТ выявлена только в 32,9% ($P < 0,001$). При этом МЛУ встречается при рецидивах достоверно чаще, чем у впервые выявленных больных (в 72,8% и 7,1% соответственно, $P < 0,001$). Обширная ЛУ МБТ (ШЛУ МБТ) выявлена только у больных с рецидивами и составила 4,3% случаев (3 из 70).

Нами изучен спектр лекарственной устойчивости у всех 70 больных основной группы в сравнительном аспекте до рецидива и во время рецидива, рис. 6.

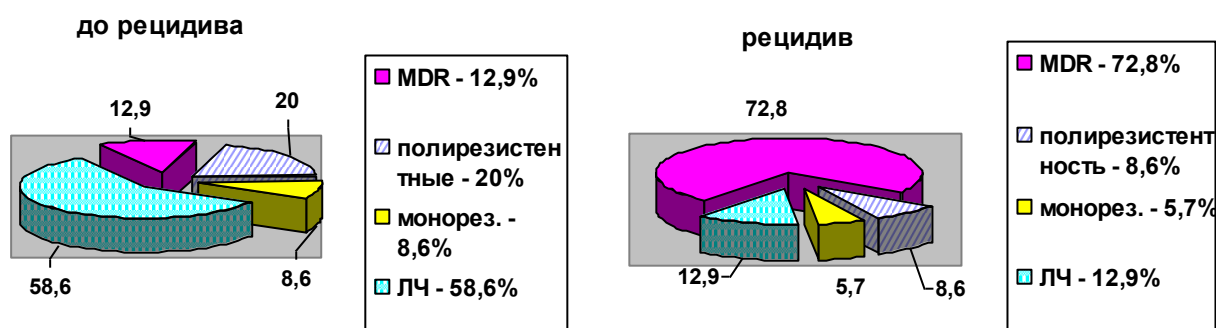
В группе больных с рецидивом было отмечено расширение спектра лекарственной резистентности к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) I

и/или II ряда. При первичной регистрации 58,6% больных, выделяют штаммы МБТ с сохранённой лекарственной чувствительностью к препаратам I и II ряда - а при повторной регистрации только 12,9% ($P < 0,05$).

Число больных, выделяющих МБТ с полирезистентностью уменьшилось в 2,3 раза по сравнению с первичной регистрацией ($P < 0,05$). А число больных с МЛУ возбудителя увеличилось в 6 раз и составило 72,8% (51 из 70 больных) по сравнению с теми же больными до рецидива – 12,9% (9 из 70) ($P < 0,001$).

Рисунок 6

Характер ЛУ МБТ у больных основной группы



В целом исследование лекарственной чувствительности 140 парных штаммов МБТ выделенных от 70 больных туберкулезом при первичной регистрации (результаты тестирования последних выделенных штаммов) и при повторном взятии на лечении (результаты первого тестирования выделенных штаммов), было установлено следующее. В 52 случаях (74,3%) отмечено расширение спектра лекарственной резистентности к ПТП I и/или II ряда и только в 25,7% (у 18 из 70 больных) спектр лекарственной устойчивости был идентичен на обоих этапах проведения исследования. При этом только у 8 из 70 (11,4%) МБТ оставались чувствительными ко всем известным ПТП.

Важным разделом настоящего исследования было сравнение результатов молекулярно-генетического исследования микобактерий, выделенных от одних и тех же больных в разные сроки - при первичном и повтором заболеваниях, таблица 4.

При этом у 15 из 18 больных штаммы *M.tuberculosis*, выделенные до начала лечения и после рецидива, совпадали. Это указывало на эндогенный характер реактивации туберкулеза, т.е. истинный рецидив заболевания. У 12 больных штаммы *M.tuberculosis*, выделенные до начала лечения и после рецидива, классифицированы как азиатский сполиготип Beijing. От 3 больных выделены штаммы *M.tuberculosis* с идентичным генотипом, соответствующим европейскому сполиготипу T1.

Вместе с тем, у 3 из 18 больных произошла смена генотипа. При первичном бактериологическом обследовании определялся штамм *M.tuberculosis* со сполиготипом азиатского семейства Beijing, а после рецидива туберкулеза был выделен штамм, имеющий другой сполиготип европейского семейства T1, что явилось доказательством экзогенной суперинфекции.

Таблица 4

Сполиготипы штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких в процессе лечения и после рецидива

Совпадение сполиготипов	Число больных	Спектр ЛУ		Локализация процесса в лёгких	
		совпадает	различен	совпадает	различна
Совпадают	15	5	10	15	-
Не совпадают	3	-	3	-	3

Проведён анализ соотношения между локализацией и объёмом поражения лёгочной ткани и спектром ЛУ при первичном и повторном заболевании. У всех этих 15 пациентов локализация процесса при первичном и повторном заболевании была сходна, разница лишь в том, что при рецидивах были вовлечены в патологический процесс дополнительные сегменты того же лёгкого.

При сравнении спектра лекарственной устойчивости МБТ выявлено, что у 5 из 15 больных спектр был идентичен на обоих этапах проведения исследования, а у 10 из 15 пациентов различался. У этих больных при взятии на учет чувствительность *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам основного ряда была сохранена, а при повторном заболевании в первых же порциях диагностического материала обнаружены МБТ с множественной лекарственной устойчивостью. До проведения генетического исследования мы предполагали, что эти пациенты повторно заразились резистентными высоковирулентными штаммами МБТ, спровоцировавшими повторное развитие специфического процесса. Исключив это, мы пришли к выводу, что после прекращения бактериовыделения по данным культуральных исследований, на фоне продолжения лечения ПТП в микобактериальной популяции продолжался процесс генерирования ЛУ. В этой связи, регистрация ЛУ МБТ у повторно заболевших больных до начала повторного лечения, может свидетельствовать об остаточной, «архивной» ЛУ МБТ на предыдущем, перед завершением лечения, этапе химиотерапии.

У 3-х пациентов с различным генотипом микобактерий туберкулеза при первичном и повторном заболевании при сопоставлении локализации и объёма поражения лёгочной ткани и спектров ЛУ выявлены следующие особенности. Локализация патологического процесса в лёгочной ткани у этих пациентов при первичном взятии на учёт и при рецидиве различалась. При повторном заболевании выявлялось поражение совершенно интактных участков того же лёгкого или было вовлечено другое лёгкое. Спектр ЛУ так же был различен. При взятии на учет и в процессе первоначального курса лечения у этих больных чувствительность *M.tuberculosis* к ПТП основного ряда была сохранена, а при повторном заболевании в первых же порциях диагностического материала обнаружены МБТ с множественной лекарственной устойчивостью, что косвенно подтверждало экзогенную природу нового заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы туберкулеза лёгких характеризуются более тяжелыми клинико-рентгенологическими проявлениями заболевания по сравнению с впервые выявленным процессом, отражением которых служат тяжелый или среднетяжелый синдром интоксикации (в 72,8 % и 47,1 % в основной и контрольной группах соответственно, $P < 0,05$), наличие осложнений (в 57,1% и 27,9%, $P < 0,05$), значительная распространенность процесса (в 68,6% и 25%, $P < 0,001$), наличие сформированных полостей распада (в 41,4% и 6,8% , $P < 0,001$).
2. Больные с рецидивами туберкулеза легких представляют большую эпидемическую опасность вследствие массивности бактериовыделения - в 64,3%, лекарственной устойчивости МБТ - в 87,1%, в т.ч. множественной лекарственной устойчивости МБТ - в 72,8% случаев. У больных с впервые выявленным туберкулезом легких соответствующие показатели составили 26,4%, 32,9%, 7,1% , $P < 0,001$.
3. Наличие первичной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом органов дыхания повышает риск возникновения рецидива в дальнейшем в 2 раза, а МЛУ возбудителя в 9,2 раза, причём в ранние сроки.
4. В структуре рецидивов в Ивановской области преобладают случаи, явившиеся результатом эндогенной реактивации - в 15 из 18 наблюдений, в то время как в 3-х случаях по данным молекулярно-генетических исследований определено новое заболевание, вызванное заражением генетически иным штаммом *M.tuberculosis*.
5. Рецидивы туберкулёза лёгких чаще возникают у больных, получавших неадекватное первоначальное лечение: режимы химиотерапии без учета лекарственной устойчивости МБТ - в 22,9% больных по сравнению с 1,4% больных контрольной группы, $P < 0,001$; перерывы курса химиотерапии - в 55,7% против 31,7%, $P < 0,05$.

6. Выраженные остаточные изменения в легких по завершении курса терапии являются потенциально более активными и повышают риск развития рецидива туберкулезного процесса в легких в 2,2 раза ($P < 0,05$).

7. Реактивация туберкулеза в 1,8 раза чаще отмечается у социально незащищенных слоев населения (72,9% по сравнению с 38,6%, $P < 0,001$), в 2 раза чаще у больных, страдающих хроническим алкоголизмом (68,6% по сравнению с 38,6%, $P < 0,05$).

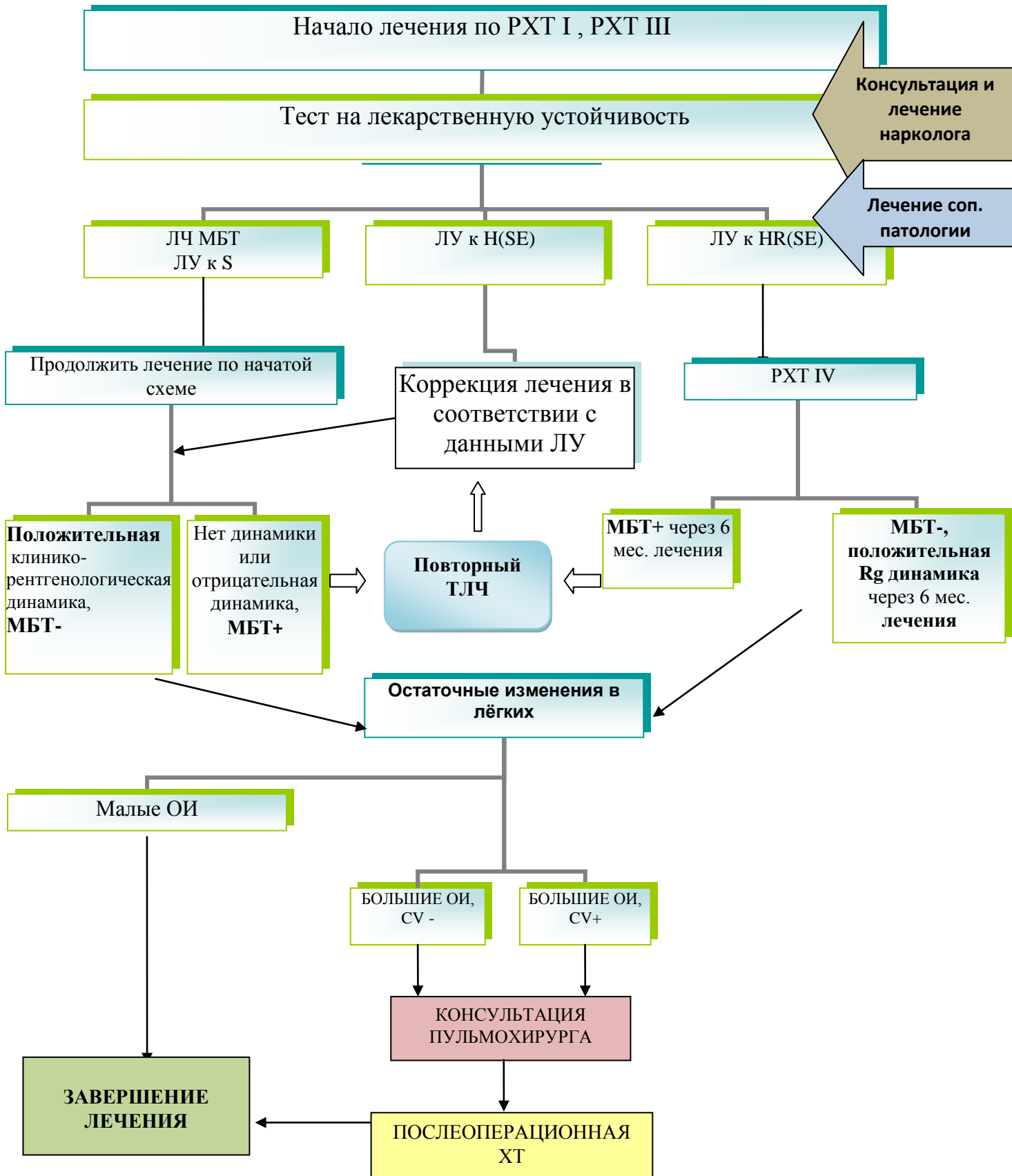
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для своевременного выявления рецидива следует после окончания лечения наблюдать больных в ПТД не менее 3 лет, особенно при наличии первичной и/или вторичной лекарственной устойчивости, а также больших остаточных изменений у социально дезадаптированных лиц.
- В случаях возникновения рецидива туберкулёза лёгких, до получения результатов чувствительности к ПТП следует учитывать последние результаты лекарственной чувствительности на первом этапе лечения пациента - спектр лекарственной устойчивости не будет меньшим, нежели на первом этапе лечения.
- С целью устранения источника реактивации туберкулеза необходимо организовать полноценное лечение первичного заболевания туберкулёзом лёгких, а именно:
 - В процессе лечения учитывать данные о лекарственной устойчивости на всех этапах химиотерапии и проводить коррекцию схемы лечения по чувствительности возбудителя независимо от клинико-рентгенологической динамики, достигнутой на фоне исходной терапии.
 - Организовать лечение сопутствующих заболеваний с привлечением специалистов.
- Создать на базе противотуберкулёзного диспансера отделение для лечения больных туберкулёзом лёгких, страдающих алкогольной

зависимостью с организацией им соответствующей наркологической помощи.

- При организации работы в ПТД необходимо соблюдать меры инфекционного контроля и разделять потоки больных с активным бациллярным туберкулёзом лёгких и больных, завершивших курс лечения и находящихся на диспансерном наблюдении.
- Тактика ведения впервые выявленных больных должна соответствовать представленному алгоритму (рис. 7).

Алгоритм лечения впервые выявленных больных



Список опубликованных работ:

1. Рецидив или случай повторного заболевания туберкулезом? Новые возможности дифференциальной диагностики / В.Пузанов, В.Ерохин, В.Голышевская, И.Васильева, Л.Черноусова, Н.Катулина, Н.Яшенкова, О.Рукоусева, Е.Данилова, P.Cegielski // Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ. РАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». – 2006. - С. 90-91.
2. Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания / О.В.Рукоусева, И.А.Васильева, В.А.Пузанов, О.А.Медведева, Н.И.Катулина, Н.Я.Яшенкова // Проблемы туберкулёза, - 2008. - №10. - С. 28-31.
3. Эффективность лечения больных с рецидивами туберкулёза лёгких / О.В.Рукоусева, И.А.Васильева, В.А.Пузанов, В.А. Козлов // Материалы научно-практической конференции молодых учёных, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулёзом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей», М. – 2009. - С. 77-78.