

2001-313

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА

На правах рукописи

УДК: 616.24-002.5-0852: 614.211:615.724.8-036(575.2)

Токтогонова Атыркуль Акматбековна

**Эффективность краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии у
впервые выявленных больных туберкулезом легких в условиях
стационара**

14.00.26-фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек-2001

Работа выполнена в Кыргызском научно-исследовательском институте туберкулеза.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **А.Ш.Алишеров**
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки КР **М.И.Китаев**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **В.Я.Тихомиров**
кандидат медицинских наук, доцент **Р.Ш.Галиева**

Ведущая организация – Национальный центр проблем туберкулеза
Агенства республики Казахстан по
делам здравоохранения

Защита диссертации состоится «5» июня 2001г. в 13 часов на заседании специализированного совета К 14.00.113 при Кыргызском научно-исследовательском институте МЗ Кыргызской Республики по адресу: 720020, г.Бишкек, ул.Ахунбаева, 90^а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского НИИ туберкулеза.

Автореферат разослан «4» июня 2001 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Акопова – В.А.Акопова

Актуальность проблемы. Для Кыргызской Республики, как и для большинства стран, туберкулез в настоящее время является одной из важнейших медико-социальных проблем. Эпидемия туберкулеза – болезни, о победе над которой человечество заявляло неоднократно, вышла из-под контроля во многих регионах мира. В настоящее время около трети населения планеты инфицировано туберкулезом, ежегодно в мире заболевает туберкулезом до 8 млн. человек и около 3млн. умирает от этой болезни. В наши дни появились штаммы микобактерий, резистентные к противотуберкулезным препаратам. Резистентные мутанты создают угрозу появления трудноизлечимых форм туберкулеза.

Все это явилось причиной того, что в 1993 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила туберкулез глобальной опасностью и призвала правительства всех стран принять необходимые меры для борьбы с этой инфекцией.

Одновременно ВОЗ была разработана новая стратегия борьбы с туберкулезом, известная в мире как «Стратегия DOTS» (Крофтон Дж. и др. 1996, Maneg D. et al., 1997), основой которой является использование методов диагностики и эффективного лечения в профилактике и ограничении дальнейшего распространения эпидемии туберкулеза.

В Кыргызской Республике, как и во многих других странах, с 1991 г. отмечается заметный рост всех эпидемиологических показателей по туберкулезу (Алишеров А.Ш., 1996; Алишеров А.Ш., Тыныстанова Р.И., 1998). В целом по республике уровень заболеваемости туберкулезом с 1993 по 1999 гг. вырос в 2 раза (с 54,8 до 112,6 на 100 тыс. населения).

Многолетние исследования в области поиска новых подходов к химиотерапии больных туберкулезом позволили ВОЗ рекомендовать переход на краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии туберкулеза как один из методов излечения этого заболевания и снижения резервуара туберкулезной инфекции, особенно в случаях, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

По мнению многих исследователей, широкое внедрение оптимальных схем химиотерапии туберкулеза позволит добиться более полной регистрации и излечения 85% всех впервые выявленных больных с положительным мазком на МБТ (микобактерии туберкулеза). Поэтому нами впервые в Республике изучалась эффективность краткосрочных курсов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Цель работы
Изучение клинической эффективности краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких в условиях стационара.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую эффективность краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии в различных комбинациях в условиях стационара.
2. Провести сравнительную оценку эффективности краткосрочных и ранее принятых традиционных режимов химиотерапии.
3. Изучить клиническую эффективность краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии при лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.
4. Изучить Т- и В-звенья иммунитета у впервые выявленных больных туберкулезом легких при лечении краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии.

Научная новизна

Впервые в условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в стране внедрены новые клинически эффективные схемы лечения.

Проведен анализ эффективности краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии при лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких в сопоставлении с ранее принятыми традиционными методами химиотерапии.

Изучена частота токсико-аллергических реакций, лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза при применении краткосрочных курсов химиотерапии и их влияние на результаты лечения.

Доказано, что применение краткосрочных курсов химиотерапии позволяет достичь раннего прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, более совершенного типа заживления и формирования малых остаточных явлений в легких, чем при традиционных методах лечения.

Установлено, что краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии, у больных с инфильтративными формами туберкулеза легких в отличие от традиционных методов лечения приводят через 6 месяцев к нормализации Т- и В-звеньев иммунитета.

Практическая значимость

Применение краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии позволяет достичь раннего прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, более совершенного типа заживления и формирования малых остаточных явлений. С помощью этого метода лечения удается в раннем периоде болезни абациллировать эпидемиологически опасных больных, что приводит к снижению распространения этого заболевания.

Наличие первичной лекарственной резистентности микобактерий

туберкулеза не является противопоказанием для проведения химиотерапии по 1-й категории DOTS. Коррекция схем лечения с учетом чувствительности микобактерий туберкулеза целесообразна у больных при наличии резистентности к основным противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) и отсутствии эффекта после интенсивной фазы лечения.

Лечение больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания необходимо осуществлять в стандартизованном режиме химиотерапии при строгом соблюдении всех пунктов DOTS стратегии.

Наши данные свидетельствуют, что краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии являются методом выбора наилучшей схемы лечения туберкулеза легких, особенно при тяжелой экономической и напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионе.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии являются эффективными методами лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в регионе с напряженной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу (Кыргызская Республика).

Различные комбинации краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии являются одинаково высокоэффективными.

Применение краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии приводит к более быстрому прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада, чем при традиционной химиотерапии.

Первичная лекарственная резистентность микобактерий туберкулеза и токсико-аллергические реакции не оказывают существенного влияния на результаты лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких.

При лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии Т- и В-звенья иммунитета нормализуются к 6 месяцу пребывания в стационаре.

Внедрение в практику

Предложения по повышению эффективности лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии внедрены во всех противотуберкулезных учреждениях Кыргызской Республики.

В программу обучения студентов Кыргызской государственной Медицинской академии и клинических ординаторов по туберкулезу, а также слушателей факультета усовершенствования врачей введено раздел «Стратегия DOTS в лечении туберкулеза».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции посвященной 40-летию КНИИ туберкулеза (Бишкек, 1996); III(XIII) съезде научно-медицинской ассоциации физиатров (Екатеринбург, 1997), Республиканской научно-практической конференции медиков Кыргызмедакадемии (Бишкек, 2000); III международном конгрессе пульмонологов Центральной Азии (Бишкек, 2000). Диссертация апробирована на заседании Ученого совета Кыргызского научно-исследовательского института туберкулеза (протокол №7 от 09.11.2000 года). Диссертация является частью научных тем научно-исследовательских работ Кыргызского научно-исследовательского института туберкулеза, государственный номер 0000720.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций. Работа иллюстрирована 32 таблицей, 27 рисунками. Список использованной литературы содержит 148 отечественных и 98 иностранных источников.

Материал и методы исследования

Нами проанализированы данные о 146 больных впервые выявленным туберкулезом легких находившихся на лечении в терапевтическом отделении Кыргызского научно-исследовательского института с 1989 года по 1999 год. Среди обследованных больных преобладали мужчины. Большая часть пациентов была в возрасте 17-39 лет – 113 (77,4%).

Для реализации поставленной цели и решения задач исследования все обследованные больные были разделены на 2 группы: первая группа (основная) состояла из 60 впервые выявленных больных туберкулезом легких, с бактериовыделением, получавших краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии (ККХТ) по I-категории согласно DOTS-стратегии. Вторая группа (контрольная) включала 86 больных, пролеченных традиционной, ранее принятой схемой лечения.

Клинический диагноз больным выставлялся на основании общеклинических, рентгенологических, микробиологических, бронхологических и функциональных исследований.

Оценка иммунологического статуса включала определение Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, сывороточных иммуноглобулинов А, М и G, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов.

Необходимо отметить, что контингент наблюдаемых нами больных

был относительно не тяжелым. Большинство больных страдало инфильтративной формой туберкулеза легких, у ¼ из них к моменту поступления в клинику имелись выраженные симптомы интоксикации, у преобладающего большинства заболевание имело острое и подострое начало, у ½ больных встречались поражения бронхов. Все больные были бактериовыделителями, рентгенологически в легочной ткани у них выявлялись деструктивные изменения.

При сравнительном сопоставлении больных по группам особой разницы не выявлено, кроме структуры резистентности. Если раньше (1989-1996 гг.) устойчивость к одному препарату была у большинства больных (34,8%), то в последнее время моно- и дрезистентность сохраняются на одном уровне (21,7%). По количеству больных с полирезистентными формами туберкулеза I-я и II-я группы существенно не различались.

Иммунный статус определялся у больных при поступлении, через 2 (интенсивная фаза) 4 и 6 (фаза продолжения) месяцев пребывания в стационаре. Для оценки иммунного статуса использовались тесты первого уровня. С помощью этих методов было обследовано в динамике 69 впервые выявленных больных туберкулезом легких основной группы. Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц.

Методика лечения больных туберкулезом легких

Краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии включали две фазы – начальную, или интенсивную, и фазу продолжения.

Начальная фаза включала ежедневный прием изониазида, рифампицина, пирразинамида в сочетании либо с инъекцией стрептомицина, либо с таблетками этамбутола в течение 2 месяцев. По завершении начальной фазы при отрицательном результате микроскопии мазка мокроты приступали к фазе продолжения химиотерапии. Однако, если через 8 недель лечения в мазке присутствовал возбудитель болезни, то начальную фазу лечения продливали на 4 недели, а затем проводили фазу продолжения химиотерапии. В фазу продолжения больные получали изониазид и рифампицин ежедневно или три раза неделю в течение 4-х месяцев.

В традиционном режиме не было строго контролируемой программы, стационарный этап был ориентирован не на прекращение бактериовыделения, а на закрытие полостей деструкции в легких и максимальное рассасывание инфильтративных изменений.

Для более детальной оценки эффективности и особенностей химиотерапии I-го режима (ККХТ) нами был проведен анализ результатов лечения больных туберкулезом легких, получавших различные сочетания химиопрепаратов. Комбинацию из трех базисных химиопрепаратов (изониазид, рифампицин и

пиразинамид) со стрептомицином получали 29 больных (группа 1А). Лечение теми же базисными препаратами только в сочетании с этамбутолом проводилось у 31 больного (группа 1Б).

Основными критериями эффективности лечения были частота прекращения бактериовыделения, а также рентгенологическая динамика туберкулезного процесса, в частности закрытие полостей распада.

Эффективность различных режимов химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких

При оценке эффективности химиотерапии критерием абациллирования служили отрицательные результаты исследования мокроты, полученные не менее 2-х раз методом бактериоскопии и двумя посевами, выполненными в течение 2 месяцев. В группу закрытия каверн относили тех больных, у которых наступило абациллирование и не удалось доказать наличия деструктивных изменений в легких при двух рентгенологических исследованиях, проведенных с 2-х месячным интервалом, при использовании многопроеctionной рентгенографии и различных томографических методик.

При сопоставлении исследованных нами химиотерапевтических режимов выявилось преимущество в эффективности комбинации краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии (1-й режим) по сравнению с традиционными методами лечения (2-й режим). При традиционных режимах химиотерапии различные комбинации антибактериальных препаратов у впервые выявленных больных туберкулезом легких были наименее эффективными. Различия особенно заметны в частоте и сроках прекращения бактериовыделения. Сроки прекращения бактериовыделения у больных при лечении различными методами химиотерапии представлены на рис.1.

1-й режим по срокам абациллирования мокроты превосходил 2-й режим, в конце интенсивной фазы лечения у больных туберкулезом легких при лечении краткосрочными курсами химиотерапии прекращение бактериовыделения наступило у 94,1% больных, а в контрольной группе – в 89,7%.

Наиболее эффективным режимом химиотерапии у впервые выявленных больных по прекращению бактериовыделения оказалась комбинация HRZE (1Б группа), но при этом достоверной разницы по сравнению с HRZS (1А) не выявлено ($P > 0,05$).

В целом при лечении краткосрочными курсами химиотерапии прекращение бактериовыделения наступало быстрее (в 1,6 раза) и в более ранние сроки (2-3 месяца), чем при традиционных ранее принятых режимах лечения ($P < 0,05$).

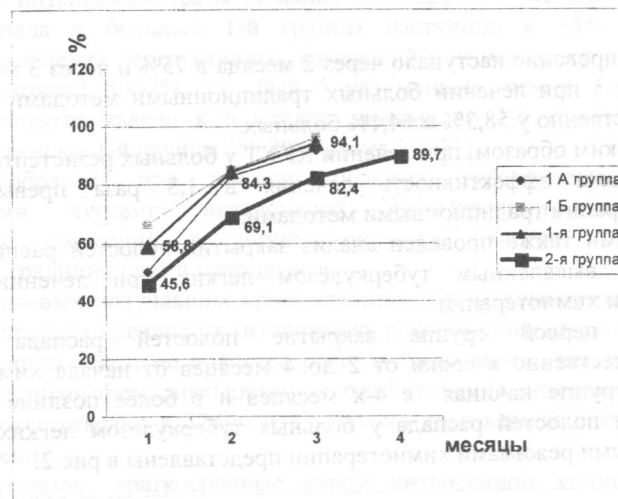


Рис.1. Сроки прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом легких при лечении различными методами химиотерапии

При ККХТ прекращение бактериовыделения у больных с моно- и дрезистентными формами туберкулеза наступило у большего количества больных, чем при лечении традиционными методами лечения (при монорезистентности достигнуто у всех больных, у больных с резистентностью МБТ к двум препаратам в 90,9% случаях). Но при наличии резистентности к трем и более антибактериальных препаратов (АБП), в частности при мультирезистентности бактериовыделение не прекращалось.

У больных выделявших монорезистентные микобактерии, при лечении традиционными методами абациллирование наступало в 92%. При дрезистентных формах туберкулеза прекращение бактериовыделения отмечено у 75%, а при полирезистентности - только у половины больных. Также как и в первой группе больных с мультирезистентностью, бактериовыделение у них не прекращалось.

К концу курса лечения, прекращение бактериовыделения у больных впервые выявленным туберкулезом легких при наличии резистентных форм в 1-й группе составляло 83,3%, а во 2-й группе – 87,2%, что, возможно, связано с разной структурой устойчивых форм.

В целом, при краткосрочных курсах интенсивной химиотерапии у больных с резистентными формами туберкулеза в интенсивной фазе лечения

абациллирование наступало через 2 месяца в 75% и через 3 месяца - в 83,3% случаев, а при лечении больных традиционными методами к этому сроку соответственно у 58,3% и 64,1% больных.

Таким образом, при лечении ККХТ у больных резистентными формами туберкулеза эффективность лечения в 1,3 раза превышала данные химиотерапии традиционными методами.

Нами также проведен анализ закрытия полостей распада у больных впервые выявленным туберкулёзом легких при лечении различными методами химиотерапии.

В первой группе закрытие полостей распада происходило преимущественно в сроки от 2 до 4 месяцев от начала химиотерапии, во второй группе начиная с 4-х месяцев и в более поздние сроки. Сроки закрытия полостей распада у больных туберкулезом легких при лечении различными режимами химиотерапии представлены в рис 2.

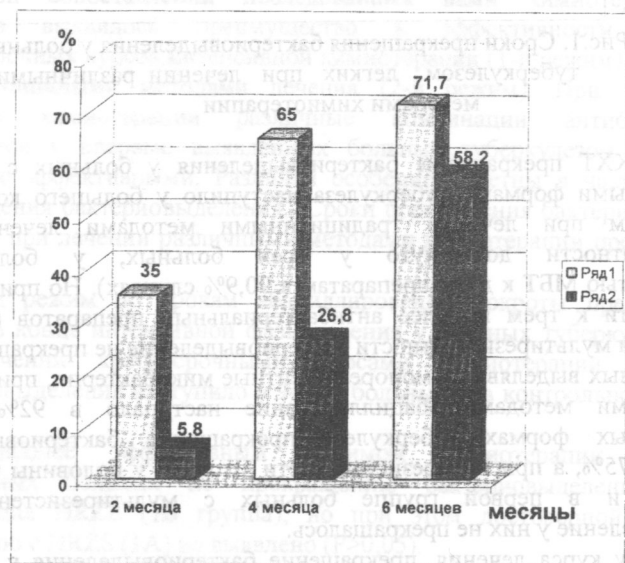


Рис. 2. Сроки закрытия полостей распада у больных туберкулезом легких при различных режимах химиотерапии

Примечание: Ряд 1 – краткосрочные курсы химиотерапии

Ряд 2 – традиционные методы химиотерапии

χ - достоверная разница в группах

К концу интенсивной фазы лечения, т.е. через 2-3 месяца закрытие полостей распада у больных 1-й группы наступило в 35% случаях. Показатель заживления деструктивных изменений к этому сроку у больных 2-й группы составил 5,8-7%, т.е. был 5 раз меньше, чем в 1-й группе ($P < 0,001$). Закрытие каверн к 6 месяцу лечения во 2-й группе так же отличалось от данных 1-й группы (58,2% против 71,7%).

Таким образом, при лечении больных туберкулезом легких краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии заживление деструктивных изменений в легких наступало быстрее, чем при химиотерапии традиционными методами.

Среди больных получавших краткосрочные курсы химиотерапии, при комбинации базисных препаратов (изониазида, рифампицина, пиперазинамида) со стрептомицином закрытие полостей распада было выше, чем у больных при лечении первыми тремя препаратами с этамбутолом (в интенсивной фазе составляло соответственно в 37,9% и 32,2%), но достоверной разницы при этом не выявлено.

Таким образом, краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии, включающие базисные противотуберкулезные препараты совместно со стрептомицином или этамбутолом, одинаково эффективны при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких.

В целом, преимущества режима краткосрочной химиотерапии заключаются в значительно меньших сроках абациллирования больных (в 1,6 раза) и более быстром заживлении полостей распада (в 1,7 раза), чем при традиционных методах химиотерапии.

В том же направлении влияли ККХТ при лечении больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии, резистентные к химиопрепаратам. Заживление деструктивных изменений при лечении краткосрочными курсами химиотерапии у больных с резистентными формами микобактерий к концу интенсивной фазы отмечено в 33,3% случаях, а при традиционном режиме химиотерапии к этому сроку составило - 5,2% ($P < 0,05$).

Таким образом, при лечении краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии заживление полостей распада происходила быстрее и у большего количества больных (в 6,4 раза в интенсивной фазе и в 1,2 раза к концу стационарного лечения), чем при лечении ранее принятыми режимами лечения.

Нами также изучена эффективность лечения поддерживающей фазы краткосрочных курсов химиотерапии в интермиттирующем режиме, когда больные получали изониазид и рифампицин 3 раза в неделю.

В поддерживающей фазе лечение получали 53 больных туберкулезом

легких, из них 26 ежедневно (HR), а 27 больных в интермиттирующем режиме (H³R³).

Выявлено, что поддерживающая фаза ККХТ в интермиттирующем режиме (3 раза в неделю) по эффективности не уступает ежедневному приему противотуберкулезных препаратов и переносится больными одинаково удовлетворительно.

Кроме того, у больных основной группы в 1,5 раза чаще, чем у больных контрольной группы, достигались совершенные типы заживления и формировались малые остаточные явления. Поскольку наиболее важные терапевтические результаты при краткосрочных курсах химиотерапии достигались значительно быстрее, чем при традиционных режимах лечения, существенно сократились средние сроки лечения ($168,2 \pm 5,0$ койко/дней и $117,0 \pm 3,3$ койко/дней, $P < 0,001$).

Среди больных, получавших ККХТ у 10 (16,7%) выявлена лекарственная непереносимость. Из них аллергические проявления были у 8 (13,3%), токсические – у двух (3,3%) больных. Токсико-аллергических реакций у данного контингента больных не наблюдались.

При традиционных методах лечения побочные проявления антибактериальной терапии отмечены у 16 (18,2%) больных. У 6 (7%) больных данной группы эти проявления были аллергическими, у 9 (10,5%) – токсическими, у одного (1,2%) больного токсико-аллергическими.

Таким образом, явления непереносимости при ККХТ и традиционных режимах лечения встречаются одинаково.

При анализе данных по срокам проявлений лекарственной непереносимости выявлено, что все они отмечены в первые 2 месяца лечения: т.е. 15% при первом режиме и 18,2% при втором. Особых различий в частоте переносимости антибактериальных препаратов между обеими группами больных не выявлено ($P > 0,05$), кроме их токсического действия (3,3% против 10,5%). Токсическое проявление на переносимость отмечалась в 3,1 раза чаще, а аллергические проявления в 1,9 раза реже при традиционных методах лечения, чем при краткосрочных курсах интенсивной химиотерапии.

К сожалению, из-за миграции населения в Республике отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких не удалось исследовать во всех случаях.

В основной группе из 48 больных туберкулезом легких, получавших краткосрочную интенсивную химиотерапию, в отдаленные сроки после окончания лечения нами выявлено 2 случая (4,5%) бактериологически подтвержденного рецидива туберкулеза органов дыхания. У этих больных причиной развития рецидива заболевания была первичная

полирезистентность микобактерий к трем и четырем противотуберкулезным препаратам. Все рецидивы заболевания отмечались до 5-ти лет после окончания лечения.

При традиционных методах химиотерапии рецидивы туберкулеза отмечены у 5 (9,8%) из 51 обследованных больных. Причиной развития рецидива у 1 больного был сахарный диабет, у других (2 больных) – дрезистентность микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам или причины не выяснены.

Таким образом, рецидивы туберкулеза органов дыхания при лечении краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии встречались в 2,2 раза реже, чем при лечении традиционными курсами химиотерапии.

В рамках изучаемой проблемы нами проведено исследования состояния Т- и В-звеньев иммунитета у впервые выявленных больных туберкулезом легких при краткосрочных курсах интенсивной химиотерапии.

Под влиянием ККХТ при инволюции патологических изменений в легких отмечалось статистически достоверное повышение относительного уровня Т-РОК до $28,8 \pm 1,0\%$ через 4 месяца лечения и до $25,5 \pm 2,5\%$ к концу 6 месяца ($P < 0,05$). В том же направлении менялось и абсолютное содержание Т-РОК. После 4-х месячного лечения при положительной динамике процесса абсолютное содержание Т-РОК возрастало до $726,5 \pm 74,3$ против $479,5 \pm 63,66$ в 1 мкл в фоновых исследованиях, через 6 месяцев лечения этот тест составлял $610 \pm 47,8$ и существенно не отличался от соответствующих данных у здоровых лиц ($P > 0,05$).

Таким образом, у больных туберкулезом легких с инволюцией локальных патологических изменений к 6-му месяцу лечения происходило полное восстановление абсолютного содержания в крови Т-РОК.

Для туберкулеза легких оказалось характерным существенное повышение в общей циркуляции “нулевых” клеток, что связано, по-видимому, со снижением аффинности их рецепторов (Литвякова Л.И., Новиков Д.К., 1987). По данным В.Ф.Чеботарева (1979), снижение аффинности рецепторов Т-клеток может быть связано с активацией симпатико-адреналовой системы. В результате проведенного лечения происходило существенное снижение величины этого показателя ($47,62 \pm 3,75\%$ против $62,87 \pm 1,23\%$; $P < 0,05$).

Т-лимфопения у больных туберкулезом легких сочеталась со снижением нагрузочных розеточных тестов с теофиллином. В процессе проведенного лечения происходила нормализация регуляторных Т-субпопуляций, обогащенных Т-хелперными клетками ($24,7 \pm 0,98\%$ против $11,89 \pm 0,74\%$; $P < 0,05$). У здоровых лиц этот показатель составляет $26,63 \pm 1,8\%$.

Содержание Т- субпопуляций, обогащенных клетками с супрессорной активностью, оставалось сниженным относительно контрольных данных ($4,07 \pm 0,60\%$ против $7,65 \pm 0,98\%$; $P < 0,05$). Весьма любопытно, что индекс Тх/Тс до лечения был на уровне практически здоровых лиц, а с 4-го месяца начал повышаться ($4,24 \pm 0,27$ против $3,02 \pm 0,32$ до лечения). К концу лечения этот индекс достоверно превышал соответствующие данные у здоровых доноров ($6,08 \pm 0,71$ против $3,45 \pm 0,31$; $P < 0,05$).

Положительная динамика туберкулезного процесса под влиянием эффективного лечения сопровождалась повышением удельного содержания в крови М-РОК. В результате лечения при инволюции патологических изменений в легких, исчезновении клинических симптомов интоксикации, закрытии полостей распада и прекращения бацилловыделения возрастало относительное содержание М-РОК с $19,63 \pm 0,79\%$ до $26,4 \pm 2,2\%$ ($P < 0,05$) и абсолютное их число с $322,7 \pm 27,89$ до $617,9 \pm 67,4$ в мкл ($P < 0,05$). Увеличение у больных содержания М-РОК периферической крови в этот период отражает активацию В-звена иммунитета.

В процессе лечения у таких больных возникал усиленный синтез сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G). Через 2 месяца лечения на фоне улучшения клинического состояния большинства больных отмечалась нормализация этих показателей, а через 6 месяцев лечения они соответствовали данным практически здоровых доноров.

Таким образом, под влиянием ККХТ, наряду с несомненно положительной динамикой заболевания (прекращение бацилловыделения в 94,1% случаях, закрытие полостей распада у 71,7 % больных) отмечалось повышение содержания в крови В-РОК и нормализация их функциональной активности.

В рамках данной проблемы нами изучалась у больных туберкулезом легких фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов. В целом поглотительная способность этих клеток по всем исследованным параметрам до лечения была ниже, чем в контрольной группе доноров. В процессе лечения фагоцитарная активность клеток не достигала нормы.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что краткосрочные курсы химиотерапии у больных туберкулезом легких приводят к быстрому улучшению клинического состояния больных, закрытию у них полостей распада и прекращению бацилловыделения, которые сочетаются с повышением в крови циркулирующих Т- и В-лимфоцитов относительно исходных данных, вплоть до нормализации их уровня.

Нами проведено сравнительное сопоставление иммунного статуса у впервые выявленных больных туберкулезом легких при краткосрочных

курсах химиотерапии и традиционных методах лечения. В целом динамика иммунных сдвигов у больных обеих групп носила однонаправленный характер, отражая инволюцию специфических изменений в легких, но полного соответствия между этими двумя методами лечения не обнаружено. При традиционных методах лечения, в отличие от ККХТ к 6 месяцу нормализации содержания в крови Т-хелперов и сывороточных иммуноглобулинов ещё не происходило, по-видимому, за счет отставания клинико-рентгенологической динамики специфического процесса.

В заключение следует отметить, что краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии являются режимами выбора наилучшего метода лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, их внедрение должно способствовать повышению эффективности лечения и улучшению эпидемиологической ситуации в республике.

ВЫВОДЫ:

1. Интенсивная химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом легких краткосрочными курсами, приводила к раннему абациллированию в 94,1% случаев против 89,7% при традиционных методах химиотерапии.

2. Лечение больных первично-резистентными формами туберкулеза легких краткосрочными курсами химиотерапии приводило к концу интенсивной фазы к прекращению бактериовыделения у 83,3% больных (при традиционном режиме химиотерапии только в 64,1% случаях).

3. При лечении краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии заживление полостей распада происходило в 5 раз чаще и у большего количества впервые выявленных больных туберкулезом легких, чем при традиционном режиме химиотерапии (в 35% против 7% случаев).

4. У больных первично-резистентными формами туберкулеза легких при лечении краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии заживление полостей распада в интенсивной фазе происходило в 6,4 раза чаще и у большего количества больных, чем при лечении ранее принятыми методами лечения (в 33,3% против 5%).

5. Краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии, включающие базисные противотуберкулезные препараты совместно со стрептомицином или этамбутолом, одинаково эффективны при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких.

6. Рецидивы туберкулеза легких у больных при краткосрочных курсах интенсивной химиотерапии встречались в 2,2 раза реже, чем при лечении традиционными методами химиотерапии (4,5% против 9,8%).

7. У больных туберкулезом легких с инволюцией локальных патологических изменений под влиянием интенсивной химиотерапии к 6-му

месяцу лечения происходило полное восстановление показателей иммунного статуса. При традиционных методах лечения, в отличие от ККХТ, нормализация содержания в крови Т-хелперов и сывороточных иммуноглобулинов отсутствовала.

Практические рекомендации:

1. Учитывая высокую первичную устойчивость микобактерий туберкулеза к стрептомицину в республике и дополнительные расходы (приобретение спирта, одноразовых шприцов, растворителя и ваты), рекомендуется использование в лечении туберкулеза комбинации базисных препаратов с этамбутолом. При выборе 4-го противотуберкулезного препарата для проведения интенсивной фазы 1-й категории следует иметь в виду лучшую переносимость больными этамбутола и сравнительно редкое развитие к нему резистентности МБТ, чем к стрептомицину.

2. По основному критерию – прекращению бактериовыделения, ККХТ даже при наличии резистентности МБТ к АБП высокоэффективны. У больных с первично-резистентной формой туберкулеза прекращение бактериовыделения отмечено у 83,3% больных, т.е. на эффективность лечения резистентность особого влияния не оказывает.

3. Больным с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания химиотерапию следует проводить в стандартизованном режиме при строгом соблюдении всех пунктов DOTS-стратегии.

4. При наличии лекарственной резистентности МБТ к одному и двум препаратам у впервые выявленных больных туберкулезом химиотерапию следует проводить в стандартизованном режиме. Коррекция схем лечения с учетом чувствительности МБТ целесообразна у больных при наличии резистентности к основным противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) и отсутствии эффекта после интенсивной фазы лечения.

5. При лечении ККХТ из-за большого количества аллергических реакций (13,3%) больным туберкулезом органов дыхания необходимо назначение дополнительно десенсибилизирующих препаратов в интенсивной фазе.

6. Поддерживающая фаза ККХТ в интермиттирующем режиме (3 раза в неделю) по эффективности не уступает ежедневному приему противотуберкулезных препаратов; легче контролируется, переносится больными одинаково удовлетворительно и выгодна в экономическом отношении.

7. Больным лицам пожилого и старческого возраста (старше 50 лет) с возрастными изменениями для хорошей переносимости антибактериальных препаратов, интенсивную фазу химиотерапии достаточно проводить 4

препаратами (изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом) со снижением доз АБП на одну весовую категорию.

8. При лечении больных инфильтративным туберкулезом легких ККХТ в отличие традиционных методов лечения нет необходимости в назначении иммуностимулирующих препаратов.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. А.А.Токтогонова, Опыт применения краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии в условиях стационара // Тез. докл. Респ. Научно – практ. конф. «О реформировании противотуберкулезной службы Республики». – Бишкек, 1996. - С. 49. (Соавт.: А.Ш.Алишеров, Д.Б.Кочкорбаева).
2. А.Ш.Алишеров, Г.Д.Малаева, А.А.Токтогонова. Эффективность лечения вновь выявленных больных туберкулезом легких краткосрочными курсами интенсивной химиотерапии в условиях Кыргызской республики // Проблемы туберкулеза. Приложение. III: XII съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 17-20 июня 1997г. Екатеринбург. №78. – С.13
3. Краткий курс химиотерапии вновь выявленных больных туберкулезом легких в условиях Кыргызстана // Известия Национальной Академии Наук Кыргызской республики. – Бишкек, 1998. - №1. - С. 90-94.
4. Краткосрочные курсы интенсивной химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких в условиях стационара // Туберкулез: Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию Кырг. НИИ туберкулеза. – Бишкек, 1998. - С.94-98.
5. Функциональная диагностика больных туберкулезом легких, получавших краткосрочную химиотерапию // Туберкулез: Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию Кырг.НИИТ – Бишкек, 1998. - С.109-116. (Соавт.: С.К.Кулбаева, И.А.Лапузина, А.С.Абдыкеримова).
6. Иммунный статус у впервые выявленных больных туберкулезом легких при краткосрочной химиотерапии // Туберкулез: Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию КНИИТ. – Бишкек, 1998. – С.207-212.
7. Новые аспекты организационно-методической и лечебной деятельности Кыргызской НИИ туберкулеза в условиях реформирования противотуберкулезной службы / Т.Ч.Чубаков, А.Ш.Алишеров, Г.Д.Малаева, А.А.Токтогонова // Инновационные методы в медицине, фармации и здравоохранении (научные труды и разработки): Сб. ст. – Бишкек, КГМА. - 1998. - С.81-85.

8. Лечение туберкулеза легких по схеме DOTS // Медицина на стыке тысячелетий: Респ. науч. - практ. конф. медиков. – Бишкек; КГМА, 2000. – С.602-607.
9. Иммунологические сдвиги у впервые выявленных больных туберкулезом легких при краткосрочных курсах интенсивной химиотерапии // Тез. докл. III Конгресса пульмонологов Центр. Азии. – Бишкек. 2000. – С.86.
10. А.Ш.Алишеров, А.А.Токтогонова. Лечение туберкулеза легких по DOTS-стратегии // Тез. докл. III Конгресса пульмонологов Центр. Азии. – Бишкек, 2000. – С. 80.
11. Лечение по 1-й категории больных туберкулезом легких в стационарных условиях // Туберкулез: Науч. тр. и материалы Межсектор. совещ. и Междунар. конф. «Стратегия DOTS в Кыргызстане». – Бишкек-Иссык-Куль, 22-25 июня 2000 г.- Бишкек, 2000. - С.55-61. (Соавт.: Г.А.Таджикова, Э.А.Ахматова).
12. Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в отделении туберкулеза органов дыхания №1 // Туберкулез: Науч. тр. и материалы Межсектор. совещ. и Междунар. конф. «Стратегия DOTS в Кыргызстане». – Бишкек-Иссык-Куль, 22-25 июня 2000 г.- Бишкек, 2000. - С. 61-66.
13. Исследования клеточного и гуморального иммунитета больных туберкулезом легких при лечении краткосрочными курсами химиотерапии // Туберкулез: Науч. тр. и материалы Межсектор. совещ. и Междунар. конф. «Стратегия DOTS в Кыргызстане». – Бишкек-Иссык-Куль, 22-25 июня 2000 г.- Бишкек, 2000. - С.221-227. (Соавт.: С.Сыдыкова, Л.В.Дуденко).

Аннотация

кандидатской диссертации Токтогоновой А.А. на тему:
«Эффективность краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких в условиях стационара» по специальности 14.00.26 - фтизиатрия

В диссертации исследуется эффективность краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии у 146 впервые выявленных больных туберкулезом легких в условиях стационара в сравнении с лечением традиционными методами химиотерапии. Все больные были бактериовыделителями и рентгенологически у них определялись полости распада.

Обследование включало в себя анализ клинической эффективности по прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада и оценку иммунологического статуса.

В результате проведенной краткосрочных курсов интенсивной химиотерапии – в 94,1% случаев достигнуто абациллирование, а при наличии у больных резистентных микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам – в 83,3%. На эффективность лечения первичная резистентность микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам и лекарственная непереносимость влияния не оказывали.

Установлено, что у этих больных закрытие полостей распада через 3 месяца происходило в 5 раз чаще ($P < 0,05$) и у значительного большинства больных, чем при ТМХ (35% против 7%). Выявлено, что по этим критериям различные комбинации ККХТ (сочетание базисных препаратов со стрептомицином или этамбутолом) одинаково эффективны.

Рецидивы туберкулеза легких у больных, прошедших лечение ККХТ, встречались 2,2 раза реже, чем при лечении ТМХ.

На фоне интенсивной химиотерапии к 6-му месяцу лечения наблюдалась нормализация показателей иммунного статуса, а при традиционных методах лечения, восстановление содержания в крови Т-хелперов и сывороточных иммуноглобулинов не было выявлено.

А.А.Токтогонованын «Өпкөнүн кургак учугу менен алгач ирет ооруган ооруларды химиотерапияны интенсивдүү кыска мөөнөттө оорукана шартында дарылоосунун эффективдүүлүгү» темасындагы кандидаттык диссертациясынын корутундусу, 14.00.26 - фтизиатрия

Бул илимий изилдөөдө өпкөнүн кургак учугу менен алгач ирет ооруган 146 оорулуунун оорукана шартында интенсивдүү химиотерапияны кыска мөөнөттө колдонуусу мурдагы адаттагы жол менен дарылоого салыштыра көрсөтлгөн. Бул оорулардын какырыгында кургак учуктун таякчалары табылып, өпкөлөрүндө рентген аркылуу көндөйчөгө (деструкцияга) айлангандыгы аныкталган.

Изилдөө өзүнө төмөнкү клиникалык сүрөттөмөнү камтыйт: оорулуунун какырыгында кургак учуктун бактериаларынын жоголушу, өпкөдөгү деструкциянын жабылышы жана иммун системасына баа берүү.

Изилдөөнүн жыйынтыгы төмөнкүнү берди: Кыска мөөнөттө кургак учукту интенсивдүү химиотерапия менен дарылаганда 94,1% оорулуунун какырыгында кургак учуктун бактериалары жоголсо, ал эми алардын даарыларга туруктуулугу аныкталганда - 83,3%ти жугушсуз болгондугуна өбөлгө түзгөн. Дарылоонун жыйынтыгына дарыны оорулуунун көтөрө албагандыгы өтө таасир кылбаганы байкалды. Өпкөдөгү деструкциянын жабылышын караганда 3 айда 5 эсе ашык оорулууларда аныкталды (35% каршы 7%ке, $P < 0,05$).

Интенсивдүү химиотерапияны кыска мөөнөттө жүргүзүүнүн ар кандай түрлөрүндө (изониазид, рифампицин, пипразинамидди стрептомицин же этамбутол менен кошуп дарылаганда) дарылоо жыйынтыгы айырма берген жок.

Мурдагы адаттагы химиотерапия жол менен дарылаганга караганда интенсивдүү химиотерапияны кыска мөөнөттө колдонууда өпкөдөгү кургак учуктун кайталанышы 2,2 эсе аз болгон.

Интенсивдүү химиотерапияны кыска мөөнөттө дарылаганда 6 айда иммун статусу нормасына келсе, ал эми мурдагы адаттагы химиотерапия жол менен дарылаганда кандагы Т-хелперлер жана иммуноглобулиндер калыбына келбегени байкалды.

Annotation

The effectiveness of the short-course intensive chemotherapy of 146 new patients with pulmonary TB at hospital compared with traditional of chemotherapy is studied. In this work all patients were sputum smear-positive and caverns were found by x-ray.

Investigation includes the analysis of clinical effectiveness of sputum smear-positive conversion and estimation of immunological status.

At the results of short-course intensive chemotherapy abacillaration was in 94,1 % of cases, and patients with m.tuberculosis resistant to antibacterial drugs was in 83,3 % cases. The primary resistance of m.tuberculosis to chemical drugs and drug intolerance didn't influence on the effectiveness of treatment.

It was established that in these patients' caverns was 5 times quicker ($p < 0,05$) then in patients after traditional of chemotherapy (35 % against 7 %).

It is established that according to these criteria different combinations of the main drugs with streptomycin and etambutol are identically effective.

The recurrence of TB in patients after short-course of intensive chemotherapy was 3 times rarely then in patients taking traditional chemotherapy.

After six months of treatment immune status indices were normalized, and after traditional treatment the recovering of T- helpers and immunoglobulens concentration in blood was not revealed.