

## **КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

В работе проведено изучение качественных и количественных признаков, характерных для лекарственно-устойчивых форм туберкулеза органов дыхания. Выявлено, что лекарственная резистентность сопряжена с признаками социальной дезадаптации больного, длительным течением заболевания с наличием кашля и бронхообструктивного синдрома, сопутствующих неспецифических заболеваний органов дыхания и/или хронического алкоголизма, обильным бактериовыделением, признаками расширения полостей сердца и протеинурией. Комплекс количественных признаков лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания включает: высокую температуру тела, низкий вес, высокий коэффициент инвалидизации, большой суммарный размер деструкций. Лабораторная диагностика лекарственно-резистентных форм может основываться на СОЭ, количестве сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, содержании общего белка и альбуминов, индексах тяжести состояния и степени интоксикации.

**Ключевые слова:** лекарственная устойчивость, туберкулез органов дыхания.

The results of studying qualitative and quantitative features characteristic for drug resistant tuberculosis forms are presented in this paper. It was found out that drug resistance is associated with some patient social desadaptation signs, prolonged course of the disease with cough, bronchial obstructive syndrome, non-specific respiratory diseases or/and chronic alcohol abuse being present; with profuse bacterial discharge, signs of heart cavity enlargement and proteinuria. A number of qualitative features of resistant tuberculosis forms are high fever, low body weight, high disability coefficient, and large summary distraction. Laboratory diagnostics of drug resistant TB forms may be based on erythrocyte sedimentation rates, the number of segment-nuclear leukocytes, lymphocytes, monocytes, general protein and albumine contents, state severity index and intoxication degree. Key words: drug resistance, respiratory tuberculosis.

В последнем докладе Всемирной Организации Здравоохранения указывается, что туберкулез и возрастающая устойчивость к лекарственным препаратам микроорганизмов, его вызывающих, становятся серьезной проблемой для всех стран. Сейчас в мире около 50 миллионов человек инфицированы штаммами бактерий, которые являются резистентными к одному или нескольким противотуберкулезным препаратам. Ряд экспертов ВОЗ предупреждают, что близится тот час, когда туберкулез будет практически неизлечимым заболеванием [10].

В Республике Беларусь за период с 1997 по 2000 год зарегистрированное число случаев лекарственной устойчивости среди всех случаев туберкулеза с бактериовыделением увеличилось с 27,4 до 40,9 % [8].

Учитывая актуальность данной проблемы, целью настоящего исследования явилось изучение качественных и количественных признаков лекарственно-резистентного туберкулеза органов дыхания.

Объектом исследования стали 160 больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, которых разделили на две группы. В первую группу вошли 99 больных с лекарственно-устойчивыми формами, во вторую - 61 больной с

лекарственно-чувствительными. Для обработки информации была разработана специальная карта, содержащая следующий комплекс персонифицированных качественных и количественных признаков:

Качественные:

- 1) пол;
- 2) место проживания: город, село;
- 3) условия проживания: квартира, многоквартирная квартира, комната в коммунальной квартире, общежитие, частный дом, интернат, отсутствие определенного места жительства;
- 4) уровень образования: высшее, незаконченное высшее, средне-специальное, среднее, начальное;
- 5) трудовая занятость: работает, не работает (учащийся, пенсионер, инвалид, безработный);
- 6) наличие вредных условий труда: неблагоприятные метеорологические условия, запыленность и загазованность воздуха, контакт с производственными ядами, облучение, вибрация, работа в противотуберкулезном учреждении, значительное физическое напряжение;
- 7) семейное положение: есть семья, нет семьи;
- 8) миграция: постоянный житель, проживает менее года на данной территории;
- 9) пребывание в пенитенциарных учреждениях;
- 10) контакт с больным туберкулезом в анамнезе;
- 11) длительность заболевания: впервые выявленный процесс, обострение, рецидив, прогрессирующее течение;
- 12) клиника заболевания на момент выявления: острое начало болезни, кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье или кровотечение, бронхообструктивный синдром;
- 13) сопутствующая патология: болезни органов дыхания, заболевания сердечно-сосудистой системы, хронический алкоголизм, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания печени, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков в связи с отдельными состояниями;
- 14) оперативные вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания в анамнезе;
- 15) бактериовыделение по данным бактериоскопии мокроты: микобактерии отсутствуют, до 10 кислотоустойчивых бактерий на 100 полей зрения, от 10 до 100 кислотоустойчивых бактерий на 100 полей зрения, до 10 кислотоустойчивых бактерий на 1 поле зрения, более 10 кислотоустойчивых бактерий на 1 поле зрения;
- 16) бактериовыделение по данным посевов мокроты: микобактерии отсутствуют, рост до 10 колоний, рост от 10 до 100 колоний, рост более 100 колоний;
- 17) неспецифическая флора в мокроте;
- 18) наличие признаков снижения сократительной способности миокарда, расширения полостей сердца, нарастания легочной гипертензии, развития сердечной недостаточности по правожелудочковому типу по данным электрокардиографии;
- 19) протеинурия, лейкоцитурия;
- 20) непереносимость противотуберкулезных препаратов.

Количественные:

- 1) возраст;
- 2) температура;

- 3) вес;
- 4) коэффициент инвалидизации при данной клинической форме туберкулеза;
- 5) суммарный размер деструкций в сантиметрах;
- 6) показатели функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ, ОФВ1. ПОСвыд;
- 7) показатели общего анализа крови: гемоглобин, эритроциты, цветной показатель, СОЭ, лейкоциты, миелоциты, юные, эозинофилы, палочкоядерные, сегментоядерные, плазматические клетки, лимфоциты, моноциты;
- 8) лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я.Кальф-Калифу [3];
- 9) гематологический показатель интоксикации (ГПИ) по В.С. Васильеву и В.И.Комару, с учетом лейкоцитарного индекса интоксикации и двух поправочных коэффициентов на количество лейкоцитов (Кл) и на скорость оседания эритроцитов (Кс) [1];
- 10) интегральный показатель тяжести (ИПТ) по А.А.Левенцу, Т.Л.Маругиной, М.Г.Николаенко с учетом температуры тела, содержания лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов [4, 7, 9];
- 11) показатели биохимического анализа крови: общий белок, альбумины, глобулины, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, глюкоза, мочевины.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались различными статистическими методами. Оценка сопряженности качественных признаков в группах больных с лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными формами проводилась с помощью вычисления хи-квадрата ( $\chi^2$ ). Количественные признаки сравнивались по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования

Первая группа больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза включала 89 мужчин (89,9 %) и 10 женщин (10,1 %). Во вторую группу больных с лекарственно-чувствительными формами входило 45 мужчин (73,8 %) и 16 женщин (26,2 %). Обе группы больных существенно не отличались между собой по возрастному составу. Средний возраст больных первой группы был равен  $41,95 \pm 2,35$  лет, второй группы –  $38,64 \pm 1,68$  лет (различие недостоверно,  $p=0,23$ ).

Результаты исследования сопряженности наличия лекарственной резистентности с другими качественными признаками представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Сопряженность лекарственной резистентности  
с другими качественными признаками**

№ п/п	Наименование признаков	Chi квадрат ( $\chi^2$ )	Достоверность Chi квадрата (p)
1.	Пол	6,078	0,014
2.	Место проживания	14,616	0,000
3.	Условия проживания	25,732	0,000
4.	Уровень образования	3,912	недостоверно
5.	Трудовая занятость	38,784	0,000
6.	Наличие вредных условий труда	11,538	0,012
7.	Семейное положение	13,469	0,000
8.	Миграция за последний год	2,014	недостоверно
9.	Пребывание в пенитенциарных учреждениях	0,010	недостоверно
10.	Контакт с больным туберкулезом в анамнезе	0,026	недостоверно
11.	Длительность заболевания: впервые выявленный процесс, обострение, рецидив, прогрессирующее течение	24,254	0,000
<b>Клиника заболевания на момент выявления</b>			
12.	Острое начало заболевания	2,180	недостоверно
13.	Кашель	19,080	0,000
14.	Боли в грудной клетке	0,779	недостоверно
15.	Кровохарканье или кровотечение	1,161	недостоверно
16.	Бронхообструктивный синдром	9,432	0,002

**Сопутствующая патология**

17.	Болезни органов дыхания	19,448	0,000
18.	Заболевания сердечно-сосудистой системы	2,506	недостоверно
19.	Хронический алкоголизм	36,264	0,000
20.	Заболевания желудочно-кишечного тракта	0,339	недостоверно
21.	Хронические заболевания печени	0,034	недостоверно
22.	Сахарный диабет	0,964	недостоверно
23.	Длительный прием кортикостероидов, цитостатиков в связи с отдельными состояниями	0,184	недостоверно
24.	Оперативные вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания в анамнезе	0,108	недостоверно
25.	Бактериовыделение по данным бактериоскопии мокроты	23,908	0,000
26.	Бактериовыделение по данным посевов мокроты	23,844	0,000
27.	Неспецифическая флора в мокроте	0,092	недостоверно

**Данные электрокардиографии**

28.	Снижение сократительной способности миокарда	0,052	недостоверно
29.	Расширение полостей сердца	10,932	0,000
30.	Нарастание легочной гипертензии	1,087	недостоверно
31.	Развитие сердечной недостаточности по правожелудочковому типу	0,498	недостоверно
32.	Протеинурия	4,366	0,037
33.	Лейкоцитурия	0,027	недостоверно
34.	Непереносимость противотуберкулезных препаратов	0,061	недостоверно

Как видно из представленной таблицы, признак лекарственной устойчивости был связан с полом больного. У лиц мужского пола наиболее часто отмечалась лекарственная устойчивость МБТ к антибактериальным препаратам. Выявлена

достоверная связь резистентности, условий и места проживания больного. Лекарственно-устойчивые формы наиболее часто определялись у лиц, проживающих в частных домах и в сельской местности.

Наличие лекарственной устойчивости было сопряжено с признаком, характеризующим трудовую деятельность больного. У безработных чаще обнаруживались лекарственно-устойчивые формы по сравнению с работающими лицами. Риск возникновения лекарственной устойчивости повышался у работающих лиц, если они имели вредные условия труда, а именно: неблагоприятные метеорологические условия (высокие перепады температуры и влажности), запыленность и загазованность воздуха, значительное физическое напряжение.

Как показало наше исследование, признак лекарственной устойчивости был связан с семейным положением больного. У одиноких лиц достоверно чаще регистрировались лекарственно-устойчивые формы.

Среди клинических симптомов заболевания на момент его выявления, с возникновением лекарственной устойчивости были сопряжены: длительность заболевания, наличие кашля и бронхообструктивного синдрома. У лиц с обострением, рецидивом, хроническим течением болезни, длительно кашляющих и имеющих бронхообструктивный синдром чаще выявлялась лекарственная устойчивость МБТ.

На возникновение лекарственной устойчивости влияла сопутствующая патология, а именно: неспецифические заболевания органов дыхания и хронический алкоголизм.

Важным признаком лекарственной устойчивости было выявление обильного бактериовыделения при бактериоскопии и посеве мокроты. У больных с лекарственно-устойчивыми формами наиболее часто при бактериоскопии мокроты выявлялось до 10 или более 10 кислотоустойчивых бактерий на 1 поле зрения, а при посеве мокроты – рост более 100 колоний.

У больных с лекарственно-устойчивыми формами по сравнению с больными с лекарственно-чувствительными достоверно чаще отмечалось расширение полостей сердца по данным электрокардиографии и протеинурия.

Таким образом, к качественным признакам лекарственно-резистентного туберкулеза можно отнести: признаки социальной дезадаптации (трудовая беззанятость, отсутствие семьи), длительное течение заболевания с наличием кашля и бронхообструктивного синдрома, наличие сопутствующих неспецифических заболеваний органов дыхания и/или хронического алкоголизма, обильное бактериовыделение по данным бактериоскопии и посевов мокроты, наличие признаков расширения полостей сердца по данным электрокардиографии, протеинурию.

Результаты сравнения обеих групп по количественным признакам представлены в таблице 2.

Оценка различий в группах больных с лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными формами

туберкулеза органов дыхания по количественным признакам

п/п №	Наименование признаков	Критерий Стъждента	Достоверность критерия Стъждента (р)
1	Возраст	1,200	недостоверно
2	Температура	2,034	0,044
3	Вес	2,208	0,029
4	Коэффициент инвалидизации при данной клинической форме туберкулеза	2,786	0,006
5	Суммарный размер деструкций в сантиметрах	3,553	0,000
<b>Показатели функции внешнего дыхания</b>			
6	ФЖЕЛ	0,957	недостоверно
7	ОФВ <sub>1</sub>	0,631	недостоверно
8	ПОС <sub>25%</sub>	0,476	недостоверно
<b>Показатели общего анализа крови</b>			
9	Гемоглобин	1,780	недостоверно
10.	Эритроциты	1,937	недостоверно
11.	Цветной показатель	0,481	недостоверно
12.	СОЭ	5,627	0,000
13.	Лейкоциты	1,863	недостоверно
14.	Эозинофилы	1,688	недостоверно
15.	Палочкоядерные	0,994	недостоверно
16.	Сегментоядерные	4,875	0,322
17.	Плазматические клетки	0,135	недостоверно
18.	Лимфоциты	3,846	0,000
19.	Моноциты	2,256	0,025
<b>Индекс тяжести состояния и степени интоксикации</b>			
20.	Лейкоцитарный индекс интоксикации	3,474	0,000
21.	Гематологический показатель интоксикации	3,628	0,000
22.	Интегральный показатель тяжести	6,119	0,000
<b>Показатели биохимического анализа крови</b>			
23.	Общий белок	2,268	0,016
24.	Альбумины	4,914	0,000
25.	Глобулины	1,615	недостоверно
26.	Аланинамино трансфераза	1,843	недостоверно
27.	Аспартагтамино трансфераза	2,008	недостоверно
28.	Общий билирубин	0,235	недостоверно
29.	Глюкоза	0,569	недостоверно
30.	Мочевина	0,771	недостоверно

Из таблицы 2 следует, что сравниваемые группы больных достоверно отличались по средней температуре тела, весу, коэффициенту инвалидизации и суммарному размеру деструкций. Средняя температура тела у больных с лекарственной устойчивостью составила  $37,75 + 0,12$  °С, что было достоверно выше по сравнению с больными, имеющими лекарственно-чувствительные формы -  $37,22 + 0,10$  °С. Средний вес больных первой группы равнялся  $58,62 + 1,09$  кг, что было ниже среднего веса больных второй группы  $64,07 + 2,42$  кг. Коэффициент инвалидизации у больных первой группы ( $10,17 + 0,58$ ) на 23,34 % превышал таковой у больных второй группы ( $7,80 + 0,51$ ). Средний суммарный размер полостей распада в первой группе составил  $4,31 + 0,41$  см в диаметре, что было достоверно выше аналогичного показателя второй группы –  $1,91 + 0,29$  см. Это объяснялось тем, что распространенные формы туберкулеза (диссеминированные, фиброзно-кавернозные и т.п.) достоверно чаще регистрировались у больных с лекарственной устойчивостью.

Среди показателей общего анализа крови достоверные различия между двумя группами получены при сравнении СОЭ, количества сегментоядерных лейкоцитов,

лимфоцитов и моноцитов. Средняя СОЭ в первой группе составила  $39,78 + 1,89$  мм/час, что было в 1,75 раз выше по сравнению со второй группой ( $22,72 + 2,37$  мм/час). Среднее количество сегментоядерных лейкоцитов в первой группе равнялось  $64,43 + 0,94$ , что на 11,5 % превышало аналогичный показатель второй группы ( $57,03 + 1,19$ ). Среднее количество лимфоцитов при лекарственной устойчивости составило  $22,27 + 0,91$ , что было достоверно ниже в сравнении с лекарственно-чувствительными формами ( $28,23 + 1,31$ ). Аналогичная закономерность определялась и при сравнении среднего количества моноцитов: в первой группе оно составило  $5,09 + 0,39$ , во второй –  $6,49 + 0,47$ .

Все индексы, характеризующие тяжесть состояния больного и оценивающие степень интоксикации, были достоверно выше в группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом. В первой группе лейкоцитарный индекс интоксикации составил  $1,77 + 0,17$ , гематологический показатель интоксикации –  $3,92 + 0,46$ , интегральный показатель тяжести –  $1,49 + 0,07$ . Во второй группе лейкоцитарный индекс интоксикации равнялся  $0,96 + 0,11$ , гематологический показатель интоксикации –  $1,65 + 0,30$ , интегральный показатель тяжести –  $0,57 + 0,15$ .

Среди биохимических показателей крови достоверное различие в обеих группах больных получено при сравнении количества общего белка и альбуминов. В группе больных с лекарственной устойчивостью среднее содержание общего белка было  $69,13 + 1,15$  г/л, альбуминов –  $35,9 + 0,85$  г/л. В группе больных без устойчивости содержание общего белка составило  $73,65 + 1,25$  г/л, альбуминов –  $42,8 + 0,99$  г/л.

Таким образом, к количественным признакам лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания можно отнести: высокую температуру тела, низкий вес, высокий коэффициент инвалидизации, большой суммарный размер деструкций. Среди показателей крови для диагностики резистентной формы туберкулеза имеет значение высокое СОЭ, количество сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, содержание общего белка и альбуминов. Возникновение лекарственно-устойчивой формы туберкулеза можно заподозрить по увеличению индексов тяжести состояния и степени интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации, гематологического показателя интоксикации, интегрального показателя тяжести.

На основании проделанных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Лекарственно-резистентные формы имеют комплекс качественных и количественных признаков, отличающих их от лекарственно-чувствительных форм туберкулеза органов дыхания.

2. Качественно лекарственно-резистентный туберкулез сопряжен с признаками социальной дезадаптации больного, длительным течением заболевания с наличием кашля и бронхообструктивного синдрома, сопутствующих неспецифических заболеваний органов дыхания, хронического алкоголизма, обильным бактериовыделением по данным бактериоскопии и посевам мокроты, признаками расширения полостей сердца и протеинурией.

3. Комплекс количественных признаков лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания включает: высокую температуру тела, низкий вес, высокий коэффициент инвалидизации, большой суммарный размер деструкций.

4. Лабораторная диагностика лекарственно-резистентных форм может основываться на СОЭ, количестве сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, содержании общего белка и альбуминов.

5. Для лекарственно-устойчивого туберкулеза характерны высокие индексы тяжести состояния и степени интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, гематологический показатель интоксикации, интегральный показатель тяжести).

### **Литература**

1. Васильев В.С., Комар В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине. // Здоровоохранение Белоруссии. - 1983. - №2. - С.38-40.

2. Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М., Окуловская С.С. Лекарственная устойчивость при туберкулезе. // Мед.новости. – 2000. - №11. – С.3-8.

3. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе автора и его практическом значении: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. - Харьков, 1950. – 16 с.

4. Левенец А.А., Маругина Т.Л., Николаенко М.Г. Особенности одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области (часть II). Оценка тяжести состояния больного и прогноз заболевания.// Первая краевая - 2000. - № 8.

5. Лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: клинико-эпидемиологическое значение, профилактика и методика антибактериальной терапии (Метод. указания) / М-во здравоохран. Республики Беларусь; Сост.: Г.Л.Гуревич, В.В.Борщевский, А.В.Богомазова, С.С.Окуловская. - Минск, 1999. – 63 с.

6. Новикова Т.И. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких, выделяющих полирезистентные микобактерии туберкулеза: Автореф. дис. док. мед. наук: 14.00.26 / ЦНИИ туберкулеза. - Москва, 1998. - 33 с.

7. Николаенко М.Г., Левенец А.А. Оценка тяжести и прогноз течения одонтогенных флегмон лица и шеи у жителей Красноярского края. / Актуальные вопросы стоматологии: Сборник науч. работ. – Красноярск, 1998. - С. 34-37.

8. Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л., Зюзиков В.Ф. Лекарственная устойчивость при туберкулезе в Республике Беларусь. – Пульмонология: Сборник резюме. - Москва, 2001.-С.361.

9. Соловьев М.М., Большаков О.П. Абсцессы и флегмоны головы и шеи. - Санкт-Петербург, 1997. –255 с.

10. Фармер Пол, Джим Йонг Ким, Кэрол Митник. Борьба с эпидемией лекарственно-устойчивого туберкулеза. - Москва, 2000.-21с.