

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Юлдашева Г.Ж.¹, Жумаев М.Ф.²

Центр Фтизиатрии и пульмонологии Бухарской области¹

Бухарский государственный медицинский институт²

Вопросу лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза посвящены многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов [6, 78]. Смысл, вкладываемый в понятие «лекарственно-устойчивый штамм», изменялся по мере накопления знаний о механизмах формирования лекарственной устойчивости. На этапе внедрения противотуберкулезных препаратов предлагалось обозначать штамм устойчивым, если он был выделен у больного, у которого лечение не давало улучшения. Такой подход потерял свое значение после полного отказа от монотерапии [78, 5].

Стандартная контролируемая химиотерапия туберкулеза высокоэффективна при лечении туберкулеза, вызываемого чувствительным возбудителем [20,30].

Проведение микробиологического исследования лекарственной чувствительности МБТ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам является необходимым в каждом случае выделения культуры МБТ. После получения данных микробиологического исследования лекарственной чувствительности МБТ обязательна коррекция химиотерапии и назначения индивидуализированных режимов лечения [63].

Лекарственная устойчивость МБТ имеет не только клинико-эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится дороже, чем больных с МБТ, чувствительными к основным ПТП. С внедрением в практику быстрых методов диагностики лекарственной устойчивости МБТ появилась возможность своевременного назначения режима химиотерапии резервными ПТП больным с первичной МЛУ МБТ [2]. Разработка стандартов лечения лекарственно-резистентного туберкулеза является одним из приоритетных направлений современной фтизиатрии [30, 69].

История развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам относительно непродолжительна и возникла всего 60 лет назад с появлением лекарственных средств для лечения туберкулеза [127]. В течение десятилетий эта проблема стала очевидной в отдельных территориях среди пациентов, проходивших лечение в специализированных центрах промышленно развитых стран [126]. С открытием рифампицина (RMP) в 1966 г.[127] и его широким использованием в период 1970-1990 гг. пациенты, которые к этому времени уже являлись носителями устойчивых к изониазиду (INH) штаммов *Mycobacterium tuberculosis* приобрели резистентность к RMP. Это положило начало постепенно разрастающейся проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ, суть которого заключается в наличии резистентности, по меньшей мере, и к INH, и к RMP) [182], и в некоторых странах она достигала размеров эпидемии. Излечение ТБ у этих больных сопряжено с трудностями, поскольку они инфицированы штаммами, обладающими устойчивостью к двум наиболее действенным противотуберкулезным препаратам. За последние два десятилетия из-за нарушения практики использования других препаратов противотуберкулезного действия, в частности препаратов фторхинолонового ряда (FQs), являющихся наиболее эффективными из серии препаратов второй линии, диапазон резистентности возбудителя ТБ возрос до широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ-ТБ, определяемого как МЛУ-

ТБ плюс резистентность к любому препарату из ряда FQ и, как минимум, к одному инъекционному препарату второго ряда) [181]. Такой постепенный переход к современной эпидемии произошел всего лишь 15 лет назад, то есть во второй половине 1990-х годов, и ее распространение во всем мире происходило неравномерно. Таким образом, если во многих регионах эта ситуация вызывает опасение, то в целом ряде других территорий проблема МЛУ-ТБ едва ощутима и, возможно, никогда не достигнет эпидемических уровней [127].

Лечение больных МЛУ-ТБ является длительным с многокомпонентными схемами химиотерапии, часто сопровождается нежелательными реакциями (НР) на используемые лекарственные препараты и их сочетания. Это, особенно при отсутствии должной мотивации и психологической поддержки, увеличивает среди пациентов риск отрыва от лечения, тем самым повышая вероятность его неблагоприятного исхода [135,145]. Даже улучшение состояния пациента и уменьшение/исчезновение симптомов болезни могут быть причиной преждевременного прекращения пациентом курса химиотерапии из-за неправильной оценки своего состояния [99].

В комплексное лечение больных молодого возраста впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с целью дезинтоксикационного, иммуномодулирующего и репаративного воздействия рекомендуется включение МИЛ-терапии в сроки от 1 до 4 месяцев от начала химиотерапии в режиме лазерного воздействия 5 и 50 Гц, максимальной мощностью непрерывного инфракрасного излучения с постоянным магнитным полем по 3-5 минут на каждые 3 зоны облучаемой доли легкого. Процедуры проводятся ежедневно в течение 2-3 недель с 1-2-дневным перерывом в неделю. Длительность процедуры 15 минут в день, курс лечения 10-15 процедур. При преобладании процессов с экссудативным типом воспаления рекомендуется включение полиоксидония в комплексное лечение больных молодого возраста впервые выявленным туберкулезом легких в сроки от 1 до 6 месяцев от начала химиотерапии по схеме: препарат вводится внутримышечно по 6 мг 2 раза в неделю, курс лечения 10 инъекций в течение 5 недель с иммуномодулирующим, детоксикационным, антиоксидантным воздействием. В комплексное лечение больных молодого возраста впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких и при процессах с продуктивным типом воспаления рекомендуется включение лонгидазы в сроки от 1 до 6 месяцев от начала химиотерапии по схеме: 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций с целью улучшения репаративных процессов в легочной ткани [63].

Ряд исследований показывают, что ранняя негативация посева мокроты и статус конверсии через 6 мес. могут служить прогностическим маркером успешного лечения у пациентов с МЛУ-ТБ [123]. По объединенным данным ВОЗ, доля больных МЛУ-ТБ, в том числе туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), у которых использовали схемы, содержащие бедаквилин, конверсия посева мокроты через 6 мес. лечения достигает 79,7% (95%-ный ДИ 75,2-83,5) [138].

В организации лечения туберкулеза особое внимание следует уделять скрупулезному исполнению стандартных режимов химиотерапии и решению проблемы уклонения от лечения. Необходимо дальнейшее совершенствование противоэпидемических мероприятий среди мигрирующего населения [5]. Эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов первого ряда в случае первичной МЛУ приводит к усилению резистентности и ее более широкому распространению [109].

ВОЗ в стандартизированный краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ [128]. В исследовании на Гаити, основанном на тестировании лекарственной чувствительности

изолятов МБТ, полученных от 239 пациентов с МЛУ-ТБ, выявлена резистентность возбудителя: у 95% – к высоким дозам изониазида, у 57% – к пипразинамиду, у 77% – к этамбутолу и у 16% – к этионамиду. Основываясь на данных о спектре резистентности МБТ, авторы спрогнозировали, что только 118 (49,2%) больных получили бы по меньшей мере четыре эффективных препарата в интенсивной фазе терапии и по меньшей мере три эффективных препарата в фазе продолжения, а эмпирическое использование краткосрочных схем повлечет за собой высокий риск неудачи в лечении [128]. Среди больных МЛУ-ТБ в Китае часто встречалась резистентность возбудителя к пипразинамиду, которая выявлена в 47,5% полученных изолятов МБТ [183], а пипразинамид является крайне важным компонентом схемы лечения для достижения без рецидивного излечения туберкулеза [136].

Повышение эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза возможно за счет использования ускоренных методов обнаружения лекарственной устойчивости МБТ, что позволяет своевременно изменять режим химиотерапии. Возможность эффективного лечения туберкулеза с МЛУ до 70 % подтверждается опубликованными исследованиями в других регионах [20]. Немаловажен факт хорошей переносимости ПТП резервного ряда при первичной МЛУ, который не будет негативно отражаться на эффективности лечения. Амплификация спектра устойчивости МБТ при несвоевременном выявлении МЛУ и не стандартизированном подходе к его лечению способствует развитию ШЛУ, что в прогностическом плане является неблагоприятным фактором ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу [69].

В последние годы все больше внимания при составлении схем лечения МЛУ-ТБ уделяется приоритетному использованию пероральных форм лекарственных препаратов с включением новых противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью [148]. По результатам мета анализа 50 исследований из 25 стран, включающих 12030 пациентов, применение канамицина и капреомицина (не менее 1 мес.) ассоциировалось с худшими исходами лечения по сравнению с режимами, их не включавшими. При этом использование амикацина (сроком не менее 1 мес.) давало небольшие преимущества [83].

Согласно данным отечественных исследований, почти у 90% больных туберкулезом легких регистрируется развитие как минимум одной нежелательной побочной реакции. Наличием побочных эффектов, требующих изменения схемы специфической терапии или ее временной отмены, сопровождается лечение, по различным данным, от 60 до 80% впервые выявленных больных [41]. Как установлено, возникающие в процессе лечения туберкулеза легких лекарственные осложнения серьезно препятствуют формированию терапевтического сотрудничества пациента [28], значительно снижают клиническую и экономическую эффективность терапии [44], а также ассоциируются с высоким риском неудачного лечения и летальности больных [40].

Пациентов с неблагоприятным психологическим статусом следует относить к потенциальной группе риска по возникновению побочных эффектов на фоне химиотерапии. В комплексе базовых лечебных мероприятий у таких пациентов показана нормализация их психофизиологического состояния, что будет способствовать реализации принципа непрерывности химиотерапии как одного из факторов ее эффективности [38].

Адаптированные с учетом региональной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза стандартная и индивидуальные схемы химиотерапии позволяют существенно повысить частоту эффективных курсов лечения больных туберкулезом

легких с МЛУ МБТ. Таким образом, определение региональной лекарственной устойчивости возбудителя имеет важное значение для выбора оптимальных режимов химиотерапии [17].

Авторы из Эквадора наблюдали 43% всех случаев «потерян для последующего наблюдения» в сроки после 9 мес. лечения у пациентов с рифампицин резистентным туберкулезом (РР-ТБ) и МЛУ-ТБ при применении длительных (18-24 мес.) схем химиотерапии. А всего доля «потерь для последующего наблюдения» составила 39,6% от всех начавших лечение [170]. В исследовании А. О. Марьяндышева и др. зарегистрировано снижение частоты случаев «прерванного лечения» с 13,3 до 9,5% при использовании 12-месячных краткосрочных схем лечения (КСЛ) вместо рекомендованных 24 мес. [161]. Исследование S. Abidi и et al. по данным 5 342 больных МЛУ/РР-ТБ продемонстрировало существенное снижение (4,2% против 14,6%) частоты «потерь для последующего наблюдения» при применении КСЛ против длительных схем [120]. В случае применения КСЛ для МЛУ-ТБ анализ затрат указывает на значительное сокращение расходов системы здравоохранения и возможность уменьшения финансового бремени для пациентов [156]. Исследование в США продемонстрировало сокращение расходов на лечение в 37-46% при возможности назначения КСЛ [173]. Помимо экономической эффективности, использование КСЛ может благоприятно повлиять на эпидемическую ситуацию по МЛУ-ТБ в глобальном масштабе [149].

Применение КСЛ для лечения МЛУ-ТБ, содержащих инъекционные препараты, не противопоказано лицам, живущим с ВИЧ, но нарушения слуха при применении аминогликозидов у пациентов этой категории встречались чаще [144]. Использование КСЛ должно сопровождаться расширением доступа к тестированию на чувствительность МБТ к препаратам второго ряда [134]. Высокий уровень резистентности МБТ к лекарственным препаратам, рекомендованным ВОЗ для краткосрочных схем, может быть препятствием для широкого применения стандартизированного краткосрочного режима в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом [154]. В заключение следует отметить, что, несмотря на огромные успехи, достигнутые в разработке и внедрении в практику КСЛ для МЛУ-ТБ, пока ни одна из них не является идеальной, поэтому необходимо продолжать поиск. Удобные, эффективные и доступные КСЛ будут залогом успешной борьбы с эпидемией МЛУ-ТБ [83].

Таким образом, течение туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий сопровождается развитием системного воспалительного ответа, степень выраженности которого зависит от профиля лекарственной устойчивости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С.. Количественные, спектральные и серодиагностические характеристики антимикобактериальных IGG-, IGM-и IGA-антител у больных туберкулезом легких/Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006.– № 10. – С. 47–55.
2. Александров А.А. и др.. Применение полимеразной цепной реакции для диагностики и оценки эффективности химиотерапии туберкулеза легких / Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – №1. – С. 52–55.
3. Алексеева Г.И., Фазульянова И.А., Горохова Т. В.. Микроскопическое выявление кислотоустойчивых микобактерий /Туберкулез сегодня: материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 81.
4. Андрианова А.Ю. и др.. Сочетание рака и туберкулеза / Туберкулез сегодня : материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 134.

5. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Современный лекарственно-устойчивый туберкулёз легких // Вестник ВолгГМУ. Выпуск 1 (65). 2018. -С. 23-25.
6. Барканова О.Н., Калуженина А.А., Попкова Н.Л., Гагарина С.Г. Некоторые проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Конференция, посвященная 80-летию ВолгГМУ. – сентябрь 2015.
7. Барканова О.Н., Калуженина А.А., Попкова Н.Л., Гагарина С.Г. Туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Заметки ученого. – декабрь 2015. – С. 19–21.
8. Бастиан И., Порталс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. М.: Медицина и жизнь; 2003.
9. Белиловский Е.М., Якубовяк В., Борисов С.Е. и др. Неоднородность эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России: роль анализа данных в системе мониторинга туберкулеза // Туберкулез в России. Год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М. : Идея, 2007. – С. 10–11.
10. Беляева Е.Н., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Сапожникова Н.В., Старшинова А.А. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулёзом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*/ журнал инфектологии. Том 9, № 4, 2017. С. 31-36.
11. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с атопическими заболеваниями / Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. – № 1. – С. 9–13.
12. Быстрое внедрение диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; Вопросы практического применения. ВОЗ. Женева, 2011. 41 с.
13. Васильева Е.В. и др. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких / Клиническая диагностика. 2013. – № 5. – С. 21–26.
14. Васильева И.А. Стратегия развития фтизиатрической службы в РФ. X съезд Российского общества фтизиатров «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации». Воронеж. 2015. Презентация. Доступно по: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/epid_situaciya_sezd_ftiziatrov.pdf.
15. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э., Марьяндышев А.О., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014, 72 с.
16. Виноградова Л.В. Особенности эмоциональной сферы больных туберкулезом легких с различной динамикой заболевания / Туб. и болезни легких. - 2011. - № 4. - С. 85-86.
17. Винокурова М.К., Яковлева Л.П., Кравченко А.Ф. Значение определения региональной устойчивости микобактерий туберкулёза для выбора оптимальных режимов химиотерапии/ Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, 2 (78). С.19-21.
18. Владимирский М. А., Шипина Л.К., Левченко М.В. Эффективность обнаружения микобактерий туберкулеза методом полимеразно цепной реакции/Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 28–30.
19. Владимирский М.А., Шульгина М.В., Варламов Д.А, Аляпкина Ю.С., Шипина Л.К., Домотенко Л.В., и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2008; 4:38-44.

20. Власова Н.А., Никишова Е.И., Миронюк О.М., Марьяндышев А.О. Результаты лечения 100 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получивших лекарственные препараты по одобрению комитета «Зеленый Свет» Всемирной организации здравоохранения в 2005 году, в Архангельской области// Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 44–49.
21. Воскис-Рункевич М.Н. Некоторые клиничко-рентгенологические особенности туберкулеза у молодых взрослых и его ранняя диагностика // Пробл. туб. – 2002. – № 7. – С. 3–5.
22. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алексо Е.Н., Авласенко В.С., Коломиец В.М., Коноркина Е.А.. Факторы риска развития туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя/ Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2015, № 1.- С.17-22.
23. Гладкова С.Е., Решетников С.С., Пряхина В.Н.. Опыт применения тест-системы «АТ-Туб-Бест» для диагностики туберкулеза/ Медицина и здоровье. – 2011. – № 5. – С. 22–24.
24. Гольшевский В.И. и др. Достижения и перспективы микробиологической диагностики туберкулеза /Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. – № 7. – С. 55–59.
25. Горбунов А.В., Кочеткова Е.Я., Азбель Н.С.. Выявление больных туберкулезом органов дыхания флюорографическим методом в условиях г. Москвы /Радиология-практика. – 2004. – №2. – С. 31–35.
26. Гуревич Г.Л.. Эффективность принимаемых мер по снижению распространения туберкулезной инфекции в Беларуси, приоритетные задачи современного этапа/Мультирезистентный туберкулез: клиничко-эпидемиологические особенности и тактика лечения: материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 12–18.
27. Гуревич Л.Г., Скрыгина Е.М., Залуцкая О.М.. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи /Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 14–19.
28. Данилов Д.С. Терапевтическое сотрудничество (комплаенс): содержание понятия, механизмы формирования и методы оптимизации/ Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. - № 2. - С. 4-12.
29. Даренская С.Д. и др. Значение определения интерферона-гамма в диагностике туберкулезного плеврита /Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
30. Дауров Р.Б. Клиничко-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип» // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 10–13.
31. Демихова О.В. и др. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / Вестн. Рос. академии мед. наук. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 15–21.
32. Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979–1998 гг. / Пробл. туб. – 2000. – № 5. – С. 19–22.
33. Дрыга О.П. Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения прогрессирующего и остро прогрессирующего туберкулеза легких : дис. ... канд. мед. наук. – 2004. – 174 с.
34. Дьякова М.Е. и др.. Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии / Медицинский альянс. – 2015. – № 4. – С. 60–67.

35. Ерохин В.В.. Научные исследования во фтизиатрии: достижения и перспективы. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2013; 5:16–23.
36. Залуцкая О.М. и др. Молекулярно-генетические исследования в диагностике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза/ Достижения мед. науки Беларуси. – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 14–15.
37. Залуцкая О.М., Сагальчик Е.Р., Суркова Л.К.. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза/Минск, 2013. – 135 с.
38. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., Харитонов Н.Ю., Ахтямова А.А., Багдасарян Т.Р.. Особенности переносимости противотуберкулёзной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов/Туберкулёз и болезни лёгких, Том 95, № 4, 2017. С.15-19.
39. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н.. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких/ Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 56–60.