

В. В. Мартинович

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
СО МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
МИКОБАКТЕРИЙ**

Научные руководители: канд. биол. наук, доцент Е. М. Барабанова,

Д. Г. Печинский

Кафедра биологической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V. V. Martinovich

**MODERN TREATMENT OF TUBERCULOSIS WITH MULTIDRUG-RESIS-
TANT MYCOBACTERIA**

Tutors: associate professor E. M. Barabanova, D. M. Pechinskiy

Department of biological chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье представлена и оценена структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза. Изучены механизмы действия современных противотуберкулёзных препаратов.

Ключевые слова: туберкулёз, лекарственная устойчивость, биохимические механизмы действия.

Resume. This article presents and evaluates the structure of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis. The mechanisms of action of modern anti-tuberculosis drugs have been studied.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, biochemical mechanisms of action.

Актуальность. Рост распространенности туберкулеза во многих странах мира стал естественным следствием не только социально-экономических потрясений, распространения ВИЧ-инфекции, но и результатом изменений самого возбудителя, а именно появления штаммов микобактерий туберкулезного комплекса, устойчивых ко многим лекарственным препаратам. Наличие устойчивости к лекарственным препаратам значительно снижает вероятность успешного лечения туберкулёза, поэтому для назначения корректной терапии необходимо применять современные биохимические методы обнаружения устойчивости *M. Tuberculosis* к антибиотикам, а также понимать механизмы действия различных противотуберкулёзных препаратов.

Цель: Определить современные возможности лечения туберкулёза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

Задачи:

1. Изучить механизмы действия современных противотуберкулёзных препаратов.

2. Изучить структуру лекарственной устойчивости микобактерий среди больных туберкулезом легких, находящихся на лечении в ГУ “РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии”.

3. Выявить особенности клинического течения у них туберкулезного процесса и пути повышения эффективности терапии больных туберкулезом легких с

лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis*.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили выписки из медицинской карты стационарного пациента, предоставленные ГУ “РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии”. Для системного, ретроспективного анализа были использованы данные выписок 100 пациентов, поступивших в лечебное учреждение в 2016, 2017, 2018 годах. Всем пациентам был поставлен основной диагноз – туберкулёз, с лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis*.

Результаты и их обсуждение. В Республике Беларусь, в большинстве случаев, используется следующий стандартный режим лечения для всех пациентов с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий:

8ZCm(Km/Am)FqEto(Pto)Cs(PAS)/12ZFqEto(Pto)Cs(PAS). *Однако он может подойти не каждому пациенту* (таблица 1,2).

Табл. 1. Лекарственная устойчивость *M. Tuberculosis* к определённым препаратам у изученных пациентов

Лекарственная устойчивость МБТ	Число больных, n = 100
H R E Km	62
H R E Km Cm	14
H R Km Cm Am	5
H R E Km Cm Eto	5
H R E Km Cm Am	9
H R E Cm Ofx Lfx	5

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Cm – каприомицин, Am – амикацин, Lfx – левофлоксацин, Eto – этионамид.

Пиразинамид, капреомицин и амикацин подавляют синтез белка в бактериальной клетке, оказывают бактериостатическое действие. **Канамицин**, связываясь с 30S субъединицами рибосом, приводит к образованию неактивных моносом и нарушению синтеза белка. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки – ДНК-гиразу и топоизомеразу-4. **Фторхинолоны** нарушают синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий. Кроме того, антибактериальная активность обусловлена влиянием на РНК бактерий, на стабильность их мембран, и влиянием на другие жизненно важные процессы бактериальных клеток. **Этионамид** блокирует ферменты (каталаза, дегидрогеназы, дезоксирибонуклеаза и др.) и нарушает процессы метаболизма микобактерий. Циклосерин ингибирует синтез клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Mycobacterium tuberculosis*.

Табл. 2. Альтернативные схемы химиотерапии больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью

Схема лечения новыми препаратами	Число больных, n = 100
Схемы лечения с Dlm (Деламанидом)	
Dlm Lzd Imp Amx/clv	14
Dlm Bdq Cfz Amx/clv	5
Dlm Bdq Lzd Cfz	5
Схемы лечения с Bdq (Бедаквилином)	
Bdq Lzd Imp Amx/clv	47
Bdq Imp Amx Cm Mfx Cs Pto Z	5
Bdq Lzd Cm Cz Pto Z	5
Bdq Cfz Km Lfx Cs Pto Z	5
Bdq Cm Pto Pas	14

Деламанид подавляет синтез клеточной стенки МТВ. Высокоактивен в отношении внутриклеточных МТВ в макрофагах. Отсутствует перекрестная устойчивость с каким-либо противотуберкулезным препаратом. Метаболизируется ферментами цитохрома (СУРА4). Метаболиты регулируются альбумином плазмы.

Бедаквилин - бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5-трифосфат-синтазы) - фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и к гибели микробной клетки.

Линезолид, являясь ингибитором синтеза белка, действует на первом этапе синтеза белков — инициации, путём предотвращения образования иницирующего комплекса, состоящего из 30S и 50S субъединиц рибосомы, тРНК и мРНК. Линезолид связывается с 23S частью 50S субъединицы (центр действия пептидил трансферазы).

Деламанид в первую очередь назначается пациентам, соответствующим критериям новых противотуберкулезных препаратов, учитывая профиль безопасности, более коротким периодом полувыведения и более слабое взаимодействие с другими препаратами. Для пациентов, лечение которых ведет к неблагоприятному исходу, следует составлять новую схему лечения **бедаквилином**. При этом следует помнить о возможных побочных реакциях на действие более сильных противотуберкулезных препаратов и делать выбор, обращая внимание на индивидуальные особенности и общее состояние здоровья пациента (таблица 3).

Табл. 3. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты, включенные в схему лечения.

Побочная реакция	Предполагаемый «препарат-виновник»	Число пациентов
Аллергодерматит	Lzd Imp Cfz	1
Анемия	Lzd	9
Артралгия	Bdq	1
Гастрит	Lzd Imp	2
Гепатотоксическая реакция	Lzd Bdq Imp Amx/clv	6
Гипокалиемия	Lzd Imp Dlm	3
Дисбактериоз	Lzd Imp Amx Dlm	4
Неврит зрительного нерва	Lzd	2
Нефротоксическая реакция	Lzd Imp	4
Нарушение ритма сердца	Bdq Dlm	2
Полинейропатия	Lzd Imp	8
Тошнота и рвота	Bdq Imp	2
Эозинофилия	Imp	1

Согласно предоставленным данным, в результате лечения лекарственно устойчивого туберкулёза новыми лекарственными препаратами, эффективный курс лечения был зарегистрирован у 57% больных, неэффективное лечение – у 6% больных, прерванное лечение – у 19% пациентов и др. Кроме того, помимо высокого процента пациентов с впервые выявленным туберкулёзом, также имеет место быть высокий процент рецидивов и пациентов с лечением после неэффективного курса (таблица 4).

Имеющиеся данные показывают хороший профиль безопасности и потенциально широкие возможности назначения препаратов, указанных выше.

Табл. 4. Результаты лечения больных туберкулёзом с лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов.

Результат курса химиотерапии	Число пациентов, n = 100
Эффективный	57
Продолжают лечение	14
Неэффективный	6
Прерванное лечение	19
Другое	4

Выводы:

1 В результате системного, ретроспективного анализа данных выписок 100 пациентов, поступивших в ГУ “РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии” в 2016, 2017, 2018 годах с основным диагнозом – туберкулёз, с лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis*, мы выяснили, что среди препаратов, рекомендованных для лечения туберкулеза, имеющего множественную лекарственную, выделяются такие, к которым *M. Tuberculosis*, у некоторых пациентов, невосприимчива: канамицин, каприомицин, амикацин, левофлоксацин, этионамид.

2 Для успешного лечения таких пациентов следует обращать внимание на альтернативные методы химиотерапии с использованием бедаквилина, деламанида и линезолида. При этом следует помнить о возможных побочных реакциях на действие более сильных противотуберкулёзных препаратов и делать выбор, обращая внимание на индивидуальные особенности и общее состояние здоровья пациента.

3 Для повышения эффективности лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью микобактерий следует уделять внимание биохимическим механизмам действия лекарственных препаратов, используемых в комплексе.

Литература

1. C. Lange Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement [Текст]* / C. Lange, I. Abubakar, J.W. Alffenaar // Eur Respir J 2014;44:23-63.
2. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015 [Текст]* / Y. Zhang, W.W. Yew // Int J Tuberc Lung Dis 2015;19:1276-89.
3. E. R. Wolinsky Drugresistant tubercle bacilli in patients under treatment with streptomycin [Текст]* / E. R. Wolinsky, W. Jr. Steenken // Am Rev Tuberc 1948;58:335-43.