

Д. В. Ботько, А. В. Коровина
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Научный руководитель: ассист. О. В. Михайлова
Кафедра фтизиопульмонологии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D. V. Botsko, A. V. Korovina
**EFFECTIVE TREATMENT OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT
PULMONARY TUBERCULOSIS**

Tutor: assistant O. M. Michailova
Department of Phthisiopulmonology,
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Туберкулез по-прежнему остается одним из самых распространенных и опасных заболеваний в мире. Отдельную проблему представляет туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. В статье представлены данные об эффективности включения конкретных препаратов в схемы лечения ШЛУ ТБ и сделаны выводы о влиянии определенных факторов на лечение ШЛУ ТБ.

Ключевые слова: туберкулез легких, ШЛУ МБТ, моксифлоксацин, левофлоксацин, цикloserин

Resume. Tuberculosis is still known as one of the most common and dangerous diseases in the world. A particular problem is the drug-resistant tuberculosis. The article presents the data on the effectiveness of the inclusion of specific drugs in treatment schemes for XDR-TB and draws conclusions about the influence of certain factors in the treatment of XDR-TB.

Keywords: pulmonary tuberculosis, XDR TB, moxifloxacin, levofloxacin, cycloserine

Актуальность. Одной из самых актуальных проблем во фтизиатрии является рост количества пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, в то время как показатели эффективности лечения остаются невысокими. Определение неблагоприятных факторов, влияющих на эффективность терапии, крайне важно для предупреждения возникновения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ).

Цель: изучить эффективность конкретных противотуберкулезных средств в схемах химиотерапии и определить факторы, влияющие на неэффективность лечения у пациентов с ШЛУ ТБ.

Задачи:

1. Оценить, включение каких препаратов, эффективно при лечении пациентов с туберкулезом легких с ШЛУ М. tuberculosis в сравнении со схемами терапии без этих препаратов.

2. Обнаружить достоверную связь с неэффективным лечением и факторами, которые могут оказывать влияние на замедление абациллирования пациентов.

3. Выяснить что является важнейшим звеном противотуберкулезных мероприятий, обеспечивающих эффективность лечения.

Материал и методы. Проанализированы литературные данные, освещающие данную проблему. Проведён ретроспективный анализ историй болезни, изучена структура пациентов по различным признакам и факторы неэффективного лечения среди 136 пациентов с ШЛУ ТБ, которые проходили лечение с 2013 по 2016 гг. на

базе стационара «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии». Оценку влияния конкретных противотуберкулезных средств на эффективность лечения проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) у пациентов, получавших и не получавших этот препарат.

Результаты и их обсуждение. Эффективность лечения пациентов с ШЛУ ТБ достаточно высока среди новых случаев (74,8%) по сравнению с низкой эффективностью ранее леченных пациентов (51,7%), соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, для более точного понимания причин неэффективного лечения были изучены характеристики пациентов с «неудачей лечения» или «смерть от туберкулеза». Обнаружили достоверную связь неэффективного лечения с 5 факторами, у которых отношение шансов было больше 1. Если ранжировать эти факторы по силе связи с неэффективным лечением, то сильнейшая связь существует при наличии: хронического алкоголизма, ВИЧ-инфекции, распространенностью специфического процесса на три и более доли, а также деструкции легкого. Достоверное положительное влияние на абациллирование установлено при включении в схему ХТ препаратов циклосерина (ОШ 7,88) и моксифлоксацина (ОШ 7,08).

Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ-ШЛУ) в мире продолжает увеличиваться, а в РБ это происходит на фоне улучшения эпидемического процесса по туберкулезу в целом, поэтому изучение возможностей лечения ТБ-ШЛУ является актуальным. Начиная с 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ в странах мира, а также данные об охвате таких пациентов лечением и результатах его стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ. Предложенная ВОЗ классификация отражает приоритетность включения препаратов в схему ХТ.

Табл. 1. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ, по классификации ВОЗ

ГРУППА А	ГРУППА В	ГРУППА С	ГРУППА D
фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин	инъекционные препараты резервного ряда – амикацин, капреомицин, канамицин	этионамид или протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид, клофазимин	D1 = пиразинамид, этамбутол, изониазид в высоких дозах D2 = бедаквилин, деламанид D3 = аминосалициловая к-та, имипенем + циластатин, меропенем, амоксициллин+клавулановая к-та, тиоацетазон

Мы рассчитали влияние препаратов на эффективность лечения пациентов в подгруппах ТБ-преШЛУ (56 пациентов) и ТБ-ШЛУ (35 пациентов). Оценили влияние ряда противотуберкулезных лекарственных средств на эффективность лечения путем вычисления отношения шансов (ОШ) достижения суррогатной точки у пациентов, получавших и не получавших этот препарат в схеме ХТ. Также вычисляли 95%-ный

доверительный интервал (95%-ный ДИ) для определения значимости признака. В качестве суррогатной точки эффективности лечения была выбрана доля пациентов, прекративших бактериовыделение (культуральный метод) на любом этапе к году ХТ.

Наибольший интерес и практическую значимость имеют сведения о влиянии препарата на эффективность лечения в конкретных подгруппах. Так, положительное влияние моксифлоксацина было достоверным и выраженным в подгруппах ТБ-преШЛУ (ОШ 7,8). Также достоверное влияние продемонстрировал бедаквилин, но рассчитать ОШ не удалось из-за 100% абациллирования пациентов, получавших бедаквилин в этой подгруппе.

В подгруппе ТБ-ШЛУ достоверное положительное влияние на абациллирование установлено при включении в схему лечения циклосерина (ОШ 9,8), моксифлоксацина (ОШ 7,08), левофлоксацина (ОШ 4,43).

Табл. 2. Частота прекращения бактериовыделения к году химиотерапии у пациентов с туберкулезом (преШЛУ/ШЛУ) при включении разных препаратов в схему химиотерапии

Препараты	ТБ-преШЛУ (56 пациентов)			ТБ-ШЛУ (35 пациентов)		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
левофлоксацин	1	0,35-2,85	> 0,05	4,43	0,99-19,79	> 0,05
моксифлоксацин	7,8	2,14-28,51	< 0,05	7,08	3,14-15,97	<0,05
циклосерин	0,85	0,28-2,56	>0,05	9,88	4,32-22,59	<0,05

Для более точного понимания причин неэффективного лечения были изучены характеристики пациентов с «неудачей лечения» или «смерть от туберкулеза». Обнаружили достоверную связь с неэффективного лечения с 3 факторами, у которых отношение шансов было больше 1. Если ранжировать эти факторы по силе связи с неэффективным лечением, то сильнейшая связь существует при наличии: хронического алкоголизма, ВИЧ-инфекции, распространенностью специфического процесса на три и более доли, а также деструкции легкого.

Лечение ВИЧ-положительных пациентов затрудняется частыми, затяжными инфекционными процессами, лечение которых проводится длительной антибиотикотерапией. Помимо этого, недостаточность иммунной системы приводит к рецидивам туберкулезной инфекции. Данные факторы ведут к развитию лекарственно устойчивых форм туберкулеза.

Злоупотребление алкоголем является дополнительным фактором, осложняющим клинические проявления, течение и исход туберкулезного процесса. Лечение ту-

беркулёза у пациентов страдающих алкогольной зависимостью зачастую усложняется отсутствием приверженности к лечению и пропусками приема препаратов, что, в свою очередь, приводит к развитию туберкулёза с ШЛУ.

Выводы:

1 Эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких с ШЛУ *M. tuberculosis* при применении схем химиотерапии из шести лекарственных препаратов с включением моксифлоксацина/левофлоксацина/цикloserина в сравнении со схемами терапии без этих препаратов возрастает.

2 Исследование пациентов с ШЛУ ТБ показало, что «основным» заболеванием у значительной части этих пациентов является не столько туберкулез, сколько полная социальная дезадаптированность (хронический алкоголизм), что возвращает нас к проблеме перерывов и самовольного досрочного прекращения лечения. «Отрыв от лечения» — главный фактор селекции ЛУ штаммов МБТ.

3 Важнейшим звеном противотуберкулезных мероприятий должно являться обеспечение непрерывности курса ХТ.

Литература

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. – 2016. – 312 с.
2. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2012. – 473-477с.
3. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J. N., Becerra M. C., Benedetti A., Burgos M., Centis R., Chan E. D., Chiang C. Y., Cox H., D'Ambrosio L. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients // *PLoS Med.* – 2012. – 300с.
4. Alcalá L., Ruiz-Serrano M. J., Turegano Perez-Fernandez et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2003. - 416-417с.
5. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – 621-629с.