

С.Ж. Бектасов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8096-8497>

А.Г. Исаева², <https://orcid.org/0000-0001-7552-0631>

Национальный научный центр фтизиопульмонологии

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Резюме: Проведена оценка различных схем противотуберкулезных препаратов в лечении 270 пациентов с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза с позиции клинической эффективности. Высокая результативность химиотерапии была достигнута при проведении не менее 90-120 доз на стационарном этапе ведения пациентов. При химиотерапии зафиксированы нежелательные явления, из них неустранимый характер имело место в 21,5% случаев. Достигнутая эффективность химиотерапии, разными режимами лечения, доказана прекращением бактериовыделения в 88,9% -100,0% случаев и заживлением полостей распада.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, режимы лечения, нежелательные явления, эффективность химиотерапии

С.Ж. Бектасов, А.Г. Исаева

Ұлттық медицина университеті. С. Д. Асфендиярова

Фтизиопульмонология ұлттық ғылыми орталығы

ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Түйін: Дәріге төзімді туберкулезге шалдыққан 270 науқасты емдеудегі туберкулезге қарсы препараттардың әртүрлі режимдері клиникалық тиімділік тұрғысынан бағаланды. Химиотерапияның жоғары тиімділігі науқасты емдеудің стационарлық сатысында кем дегенде 90-120 дозаны жүргізу кезінде қол жеткізілді.

Химиотерапия кезінде жанама белгілер тіркелді, олардың ішінде қайтымсыз сипаты 21,5% орын алды. Әртүрлі емдеу схемалары арқылы жүргізілген химиотерапияның тиімділігі, туберкулез микобактериясының 88,9% -100,0% конверсиясы және ыдырау қуыстарының жабылуымен дәлелденді.

Түйінді сөздер: дәріге төзімді туберкулез, емдеу режимдері, жанама белгілері, химиотерапияның тиімділігі

S.Zh. Bektasov, A.G. Isaeva

National Scientific Center of Phthisiopulmonology

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

CLINICAL EFFICACY OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS THERAPY

Resume: An assessment of various schemes of anti-tuberculosis drugs in the treatment of 270 patients with a drug-resistant form of tuberculosis from the point of view of clinical efficacy was carried out. The high effectiveness of chemotherapy was achieved during at least 90-120 doses at the stationary stage of patient management. In chemotherapy, undesirable phenomena were recorded, which were irreparable in 21.5% of cases. The achieved effectiveness of chemotherapy, by different treatment regimens, has been proven by stopping bacterial excretion in 88.9% -100.0% of cases and healing of decay cavities.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, treatment regimens, adverse phenomena, effectiveness of chemotherapy

Введение. Ситуация по туберкулезу в Республике Казахстан отмечается стабильностью эпидемиологических показателей. По данным официальных источников (1), показатель заболеваемости туберкулезом за последние 10 лет снизился в 2,3 раза. Если еще в 2011 году на 100 тысяч человек выявлялось свыше 81 случая зараженных, то уже в 2021 году - 35,9. Снизился также показатель заболеваемости детей в возрасте от 0 до 17 лет, и уровень смертности от туберкулеза (1). Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, серьезной проблемой остается резервуар туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя. Специфический процесс вызванный микобактерией туберкулеза с лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам отличается торпидностью течения, удлинёнными сроками лечения и сниженной эффективностью лечения (2,3). Побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении пациентов с лекарственной

устойчивостью регистрируются в 42,9% случаев (). Необходимо применение адекватной терапии направленной не только на заживление туберкулезного воспаления, но и на предупреждение дальнейшего развития лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (4,5).

Цель исследования: оценка различных схем противотуберкулезных препаратов в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза с позиции клинической эффективности.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 282 больных туберкулезом легких, лечившихся в специализированном противотуберкулезном отделении в 2019 году. Из них 270 пациентам назначалось лечение по:

Краткосрочному режиму лечения (КРЛ): 4-6 капреомицин (Сm)/ амикацин (Am)/ канамицин (Km), моксифлоксацин (Mfx₄₀₀₋₈₀₀ мг), клофазимин (Cfz), протионамид (Pto), циклосерин (Cs), пиразинамид (Z), этамбутол (E), изониазид Н (высокие дозы)/ 5 Mfx, Cfz, (Pto) (Cs), Z, E.

Стандартному режиму лечения (СРЛ): 8-12(Сm/Km/Am+ левофлоксацин (Lfx) (Mfx)+Pto+Cs), (пара-аминосалициловая кислота (PAS))+Z+E)/12 (Lfx (Mfx)+Pto+Cs(PAS)+Z).
 Индивидуальному режиму лечения (ИРЛ): левофлоксацин (Lfx), (Mfx), бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), Cfz, Cs, деламанид (Dlm), Cm (Am),

Z, E, имипенем-циластатин (Ipm-Cln) с амоксициллин/клавулановой кислотой (Amx/Clv), Pto, PAS. Длительность лечения по данному режиму не менее 20 месяцев (рис 1).

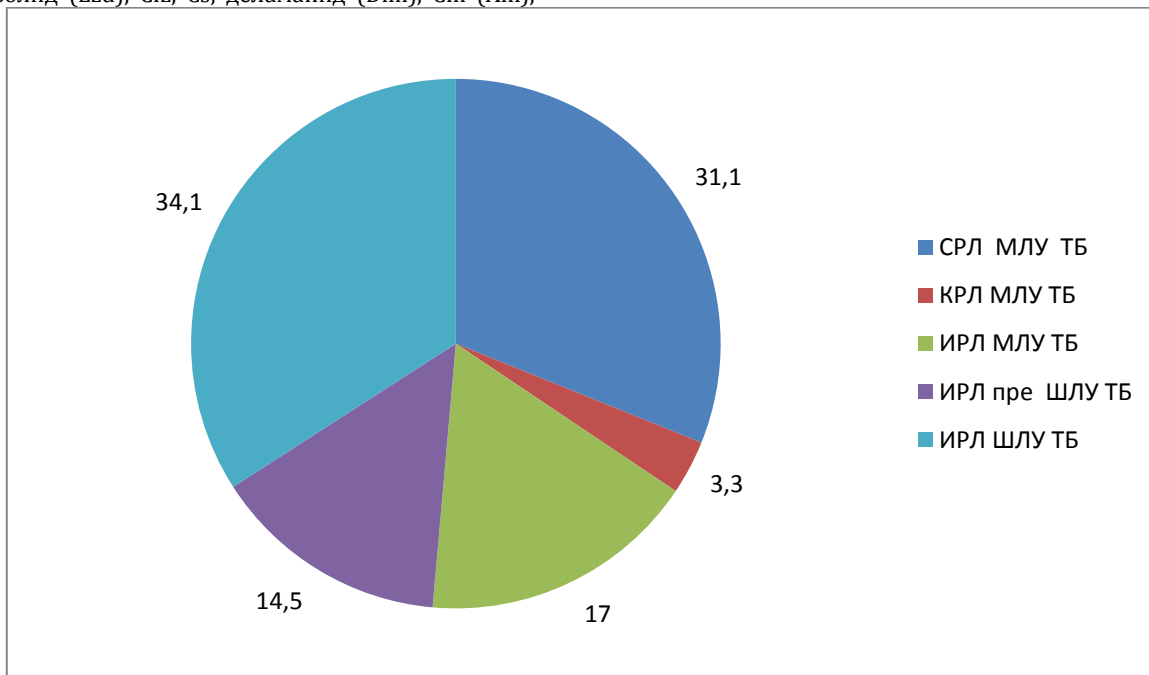


Рисунок 1- Режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

Как видно из представленного рисунка 1, СРЛ туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) применялось 84 (31,1%) пациентам, КРЛ МЛУ ТБ у 9 (3,3%), ИРЛ МЛУ ТБ у 46 (17,0%), ИРЛ туберкулеза с Пре широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) у 39 (14,5%), ИРЛ ШЛУ ТБ у 92 (34,1%) больных.

Критериями исключения являлись: отсутствие активности специфического процесса, тяжелая сопутствующая патология, переводы в другие стационары.

Критериями достигнутой эффективности терапии являлись прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада.

Мониторинг исследования включал: ежедневный клинический осмотр; ежемесячное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) методами люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды; ежемесячный и по показаниям общий и биохимический анализы крови; рентгенологическое обследование до лечения и каждые 2-3 месяца лечения. Безопасность схем лечения оценивали по частоте нежелательных явлений, связанных с терапией, и изменению лабораторных показателей, в первую очередь показателей билирубина, креатинина и трансаминаз.

Все пациенты были трудоспособного возраста, от 19 до 61 года. Лиц мужского пола было несколько больше – 78,3% случаев.

Ведущая роль в формировании лекарственной устойчивости принадлежит низкому социальному уровню жизни. Анализ социальной принадлежности показал, что 81,2% пациентов относились к

социально уязвимым слоям населения. Из социальных предикторов доминировали: отсутствие постоянной работы – 82,3%, злоупотребление алкоголем – 60,3% и курение – 38,5%. Отсутствие постоянного места жительства составила 17,5%. Пребывание ранее в пенитенциарной системе регистрировалось в анамнезе у 12,5% больных. Большинство пациентов имели контакт с больными туберкулезом. Достоверно наличие туберкулезного контакта установлено у 21,7% лиц. Более половины пациентов не обследовалась более 2-3 лет. 7,6% уклонялся от госпитализации, что привело к позднему началу химиотерапии.

Среди клинических форм туберкулеза легких, лидирующим зарегистрированы инфильтративный туберкулез (68,4%). На втором месте - фиброзно-кавернозный туберкулез у 22,3% больных. В единичных случаях выявлялись диссеминированный туберкулез (1,4%), поражение нескольких органов (5,3%) и состояние после операции (0,4%).

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявляется гепатиты (вирусные 19,1%, тяжелые анемии -20,2%, сахарный диабет -15,6% и заболевания сердечно-сосудистой системы -8,1%. У части больных отягощенность многообразной сопутствующей патологией можно расценить как следствие асоциального образа жизни, длительное воздействие агрессивных факторов (наркомания, курение, алкоголь). У 3,2% пациентов отмечен вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

При госпитализации больных в отделение тяжелое состояние констатировано у 3,5% больных, средней степени тяжести у 67,0%.

По клиническим характеристикам пациенты распределились следующим образом (рисунок 2):

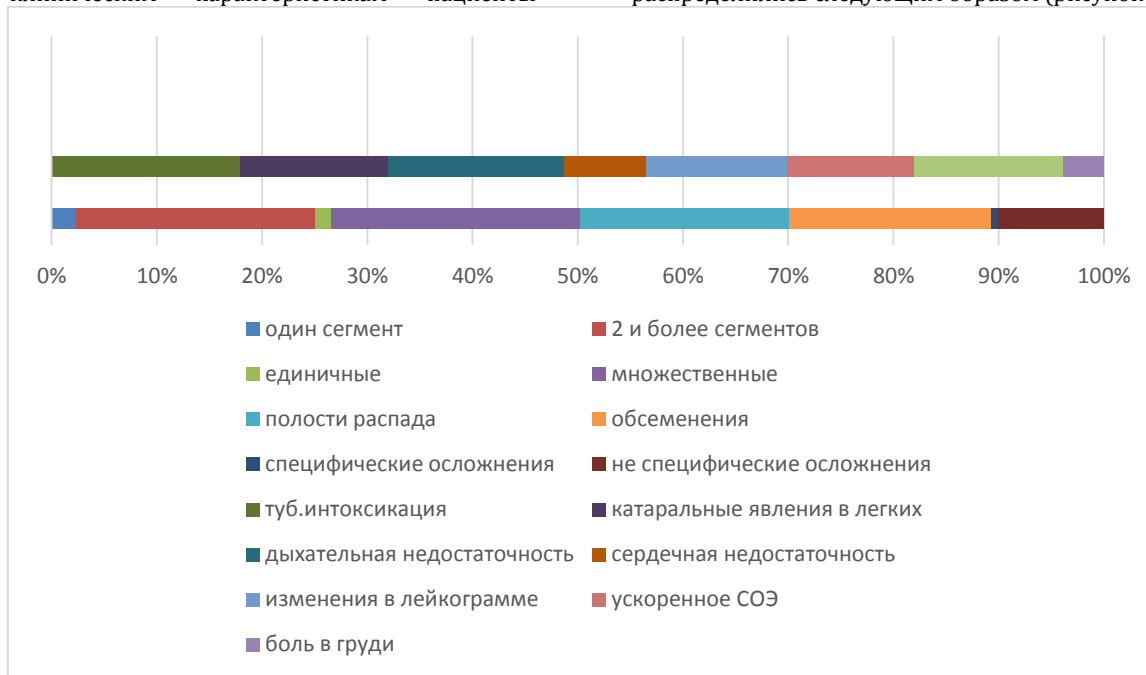


Рисунок 2 – Клинико-рентгенологические данные при лекарственно-устойчивом туберкулезе

Как видно из рисунка 2, у пациентов регистрировались преимущественно распространенные деструктивные легочные процессы, что подтверждает высокий риск развития лекарственной устойчивости. Обширным локальным рентгенологическим проявлениям соответствовала выраженность клинической реакции. У подавляющего числа больных доминировали жалобы интоксикационного характера (93,7%) в виде слабости, повышенной утомляемости, сниженной работоспособности, вегетативных дисфункций (гипергидроз, ухудшение аппетита со снижением массы тела, повышение температуры тела). Большинство пациентов отмечали у себя кашель с отделением мокроты -74,1%, выслушивались разнокалиберные хрипы у 73,4%, боль в груди у 20,1% пациентов. Клинико-биохимические

показатели были изменены у большинства больных. В большинстве случаев были изменения лейкограммы (70,0%) и ускоренное СОЭ (63,0%). Анализ осложнений заболевания показал, что регистрировались одно или несколько осложнений специфического процесса – туберкулез бронхов, кровохарканье, ателектаз, плеврит – 5,6% пациентов. Неспецифические осложнения, являющиеся отражением воспалительного процесса и объема поражения легочной ткани - дыхательная и (или) сердечная недостаточность разной степени выраженности, анемия – фиксировались у более половины больных. Микробиологическое исследование мокроты проведено всем 282 больным. Количество случаев туберкулеза с положительными результатами посева мокроты составило 160 (57,8%) (рисунок 3).

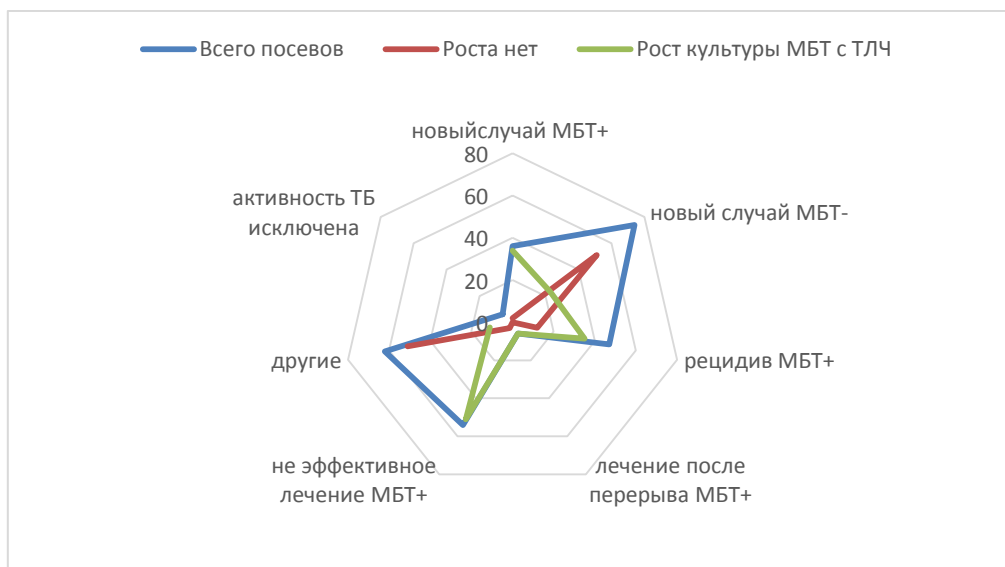


Рисунок 3 -Результаты микробиологического исследования

Из представленного рисунка 3 видно, что во всех случаях роста посева мокроты проведено тестирование на лекарственную чувствительность МБТ на плотных средах. Бактериологическое исследование мокроты на МБТ жидких средах (ВАКТЕК) было проведено также у 160 (100%) с дальнейшим исследованием теста на лекарственную

чувствительность (ТЛЧ) у 57,8% больным. Результаты этого исследования были получены в среднем в течение 1 мес. Культуральное исследование мокроты с дальнейшим исследованием на лекарственную чувствительность пациентов с пре ШЛУ и ШЛУ ТБ представлены на рис 4.

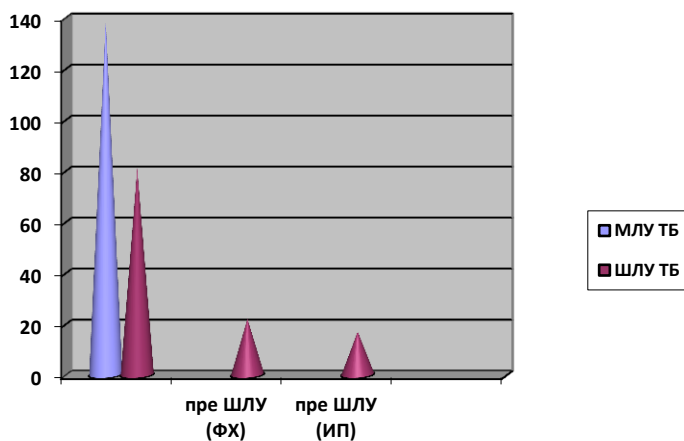


Рисунок 4 - Анализ спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза

Из представленного рисунка 4 видно, что анализ спектра лекарственной устойчивости показал штаммы с ШЛУ ТБ получены в 81 (67,5%) случае, пре ШЛУ ТБ - в 39 (32,5%); из них устойчивость к фторхинолонам -22 (18,3%) и к инъекционным противотуберкулезным препаратам в17 (14,2%) случаев. Недостаточно эффективным исходом химиотерапии являлась плохая переносимость

лекарственных средств, в связи с частым развитием нежелательных побочных реакций. Характер нежелательных явлений при химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза был разнообразным. Нами проанализированы причинно-следственная связь с приемом конкретного препарата в 84 случаев (Рисунок 5).

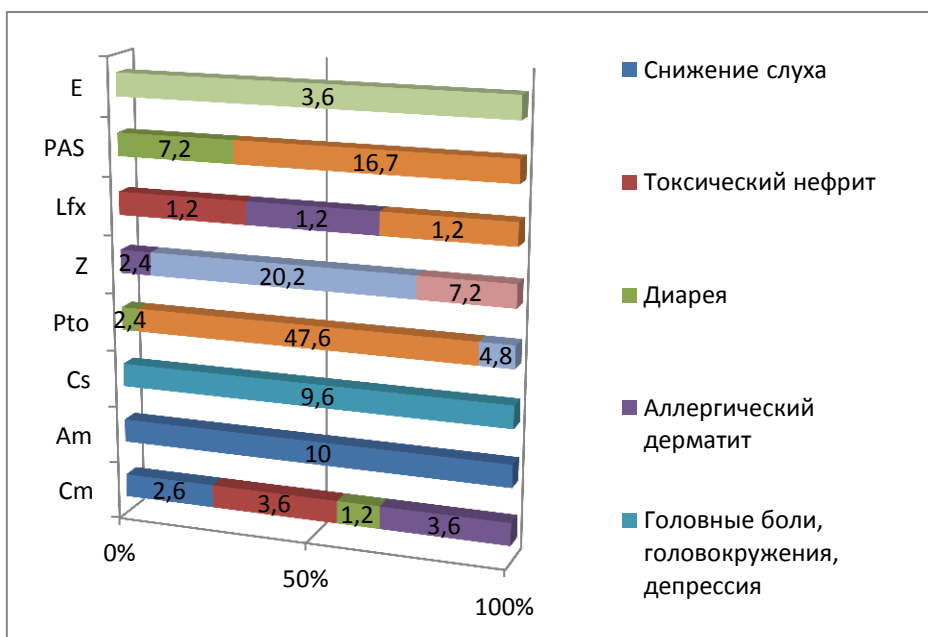


Рисунок 5 - Частота и характер нежелательных явлений при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

Из представленного рисунка 5 следует отметить, что большинство побочных эффектов во всех группах наблюдалось в первые месяцы от начала химиотерапии. У части пациентов (45,9%) реакции носили устранимый характер. Кожно-аллергические проявления купированы назначением таблетированных антигистаминных препаратов (4,8%). Удельный вес токсических реакций на химиопрепараты составил 73,8%, в их структуре

преобладали гастротоксические (47,6%), гепатотоксические (20,2%), нейротоксические (9,6%), артралгия (7,2%). Во всех случаях терапия коррегировалась введением симптоматических средств (гепатопротекторы, гастропротекторы, витамины группы В и др.). Анализ частоты и характера нежелательных явлений при лечении больных новыми противотуберкулезными препаратами представлен на рисунке 6.

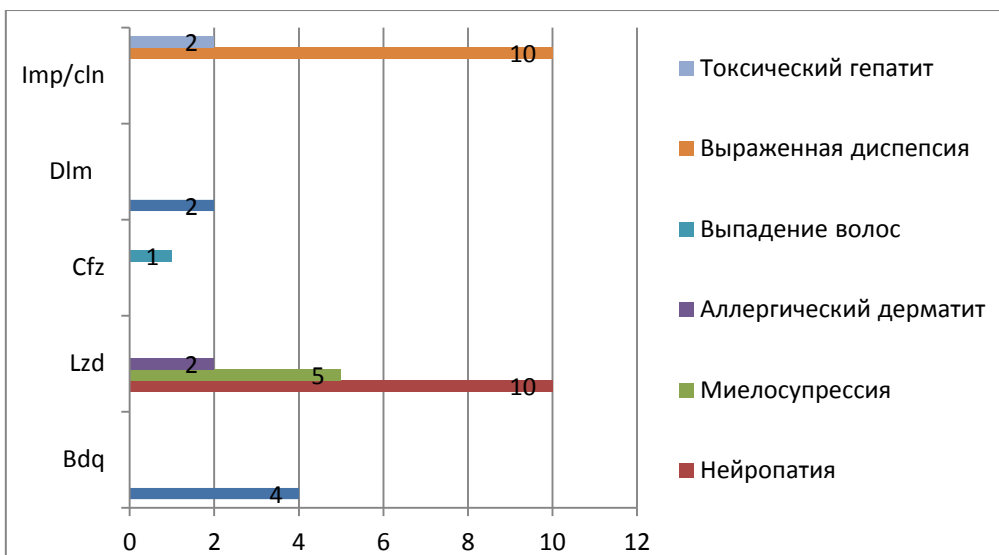


Рисунок 6 - Частота и характер нежелательных явлений при лечении новыми противотуберкулезными препаратами

Представленный рисунок 6 наглядно демонстрирует удельный вес нежелательных явлений при лечении больных новыми противотуберкулезными препаратами. Наиболее часто отмечены гастротоксические реакции (30,3%) и токсический гепатит (6,1%), связанные с приемом имипенем-циластатина, Полинейропатии в 5,6% случаев были связаны с приемом линезолида. Изменения в периферической крови в виде анемии и тромбоцитопении зарегистрировано в 2,8% случаев, в виде аллергического дерматита в 1,1% случаев. Применение бедаквила (2,2%) и деламаид (10,0%) вызвало токсическую кардиомиопатию в виде

удлинения QT по Федерику больше 500мс. В терапии ЛУ туберкулеза при применении разных схем этиотропных препаратов в структуре токсических реакций доминировали гастротоксические реакции и гепатит (повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз от верхней границы нормы). Развившиеся неустраняемые реакции привели к изменению схемы лечения в виде исключения агента, вызвавшего нежелательные явления в 21,5% случаев. Оценка клинической динамики на фоне проводимой химиотерапии показала, что после получения 90 доз значительное и умеренное клиническое улучшение у пациентов наблюдалось в 85-90,0% случаев (рис 7).

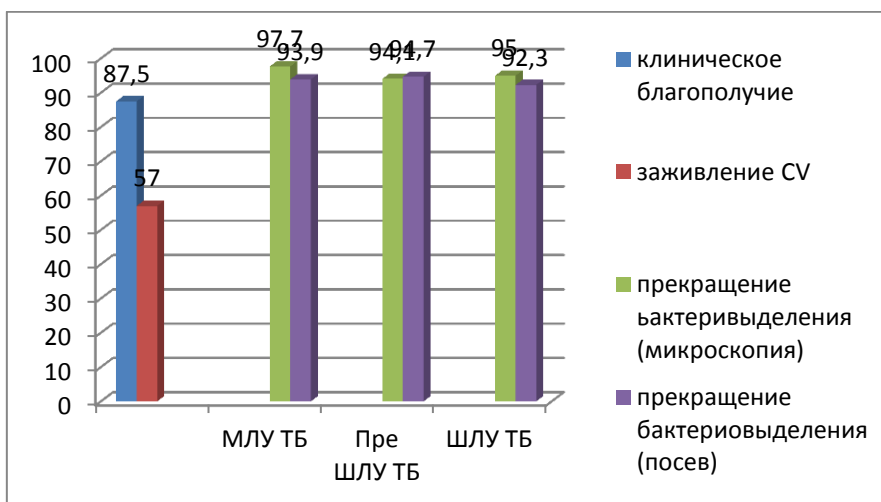


Рисунок 7- Оценка эффективности проводимой химиотерапии

Из представленного рисунка видно, что у больных к этому сроку отмечалось: купирование симптомов интоксикации и лихорадки, катаральных явлений в легких, прибавка массы тела от 2-4 кг. По окончании стационарного этапа химиотерапии полное клиническое и эпидемическое благополучие было достигнуто в среднем у 87,5% при всех используемых схемах химиотерапии. Рубцевание полостей распада по получении 90 доз химиотерапии оставалось недостаточным и составило 57,0% случаев. Но была отмечена тенденция к более быстрому рассасыванию

инфильтративных изменений и уменьшению размеров полостей распада у больных. В большем проценте случаев (76,8%) выраженная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации, очагов обсеменения, уменьшение числа и размеров деструкций отмечена при продолжении химиотерапии до 7-8 месяцев. Показатели прекращения бактериовыделения по окончании химиотерапии показали большой процент случаев при всех примененных схемах лечения (рисунок 8).

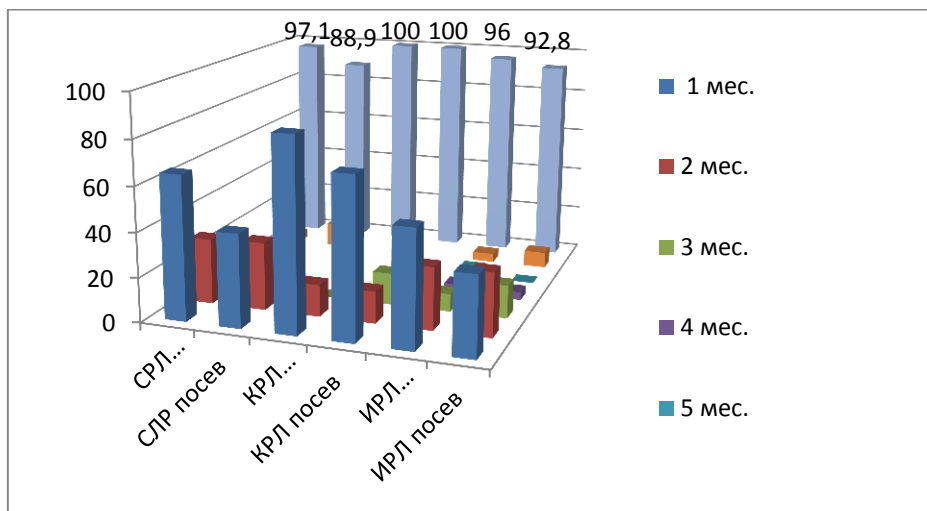


Рисунок 8 - Уменьшение интенсивности бактериовыделения при МЛУ ТБ

Анализируя данные рисунка 8, можно сделать вывод, что уменьшение интенсивности бактериовыделения в первые 1-2 месяца получено у значительно большего числа пациентов при всех трех схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Прекращение бактериовыделения у больных МЛУ ТБ, пролеченных по схеме СРЛ конверсия мазка мокроты методом микроскопии достигнута в 97,1%, методом посева в 88,9% случаев. Конверсия мазка и посева

мокроты у больных МЛУ ТБ, пролеченных по схеме КРЛ достигнута в 100,0% случаев впервые 2 и 3 месяца лечения. Конверсия мазка мокроты у больных МЛУ ТБ, пролеченных в ИРЛ достигнута в 96,8%; посева мокроты в 92,8%. Темпы уменьшения интенсивности бактериовыделения и показатели прекращения бактериовыделения при пре ШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ представлены на рис. 9.

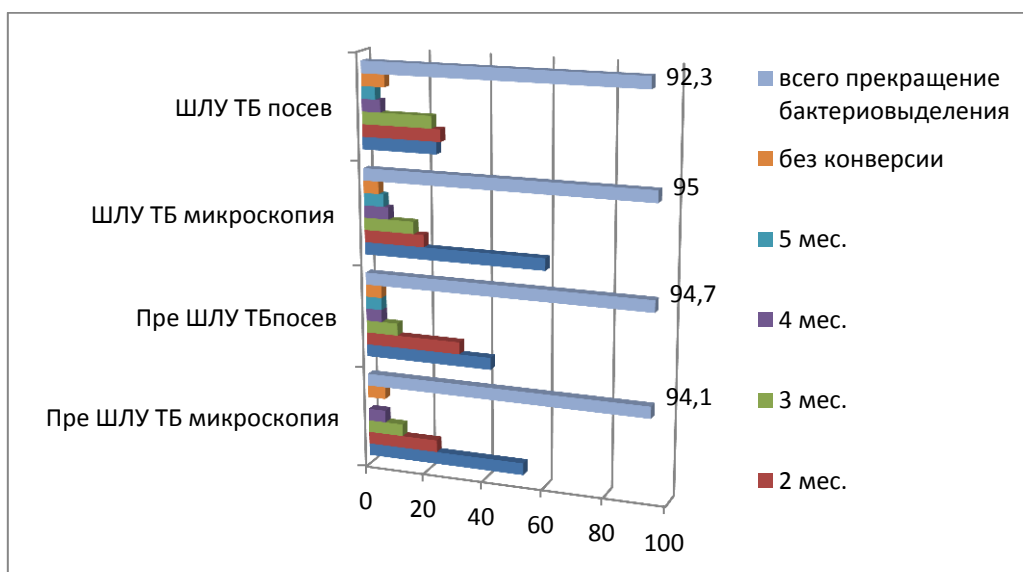


Рисунок 9 - Уменьшение интенсивности бактериовыделения при пре ШЛУ ТБ и ШЛУ ТБ (в % к итогу)

Из рисунка 9 видно, что у больных пре ШЛУ ТБ, пролеченных по ИРЛ, конверсия мазка мокроты методом микроскопии мазка достигнута в первые 3 месяца лечения в 94,1% случаев, методом посева мокроты в 94,7% случаев. У больных ШЛУ ТБ, пролеченных в ИРЛ, конверсия мокроты методом микроскопии достигнута в 95,0% случаев, методом посева в 92,3% случаев.

Выводы:

Конверсия мокроты методами микроскопии и посева по завершении лечения разными схемами лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза составляет цифры в интервале 88,9% -100,0% случаев, что согласовывается с индикаторами эффективности лечения.

Для достижения адекватной результативности при назначении этиотропной терапии, целелесообразно не менее 90-120 доз интенсивной фазы стационарного этапа ведения пациентов.

Применении разных схем в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза вызывало в большинстве случаев развитие гастроэнтерических реакций и токсического гепатита. Неустраняемые реакции были зафиксированы в 21,5% случаев, потребовавших изменений схем лечения в виде исключения агента, вызвавшего нежелательные явления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1 Аденов М.М. АЛМАТЫ. КАЗИНФОРМ 22 Февраля 2022 14:37.inform.kz https://www.inform.kz/ru/zabolevaemost-tuberkulezom-snizilas-v-2-3-raza-v-kazahstane_a3902608
- 2 Полякова А. С. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы // дис. ...канд. мед. наук.- М.,2020. - 30с.
- 3 Васильева И.А. и др Повышение эффективности лечения больных туберкулезом: вклад ФГБНУ «ЦНИИТ» / / //Туберкулез в XXI веке: проблемы и пути решения. Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» Под. редакцией проф. А.Э. Эргешева, Москва. - 2015. - С. 120-132.
- 4 Казаков А. В. и соавт. Частота гепатотоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с генетическим полиморфизмом генов-ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков. // Туберкулез и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 5. - С. 72-73.
- 5 Чумакова, Е. С. Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя // Автореф. дис. ...канд. мед. наук.- М.,2017. - 28с.

REFERENCES

- 1 Adenov M.M. ALMATY. KAZINFORM 22 Fevralja 2022 14:37.inform.kz https://www.inform.kz/ru/zabolevaemost-tuberkulezom-snizilas-v-2-3-raza-v-kazahstane_a3902608
- 2 Poljakova A. S. Jеffektivnost' lechenija bol'nyh tuberkulezom legkih s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju MBT i strukturno-funkcional'nymi izmenenijami shhitovidnoj zhelezy// dis. ...kand. med. nauk.- M.,2020. - 30s.
- 3 Vasil'eva I.A. i dr Povyshenie jeffektivnosti lechenija bol'nyh tuberkulezom: vklad FGBNU «CNIIT» / / //Tuberkulez v XXI veke: problemy i puti reshenija. Trudy FGBNU «CNIIT» Pod. redakciej prof. A.Je. Jergeshova, Moskva. - 2015. - S.120-132.
- 4 Kazakov A. V. i soavt. Chastota gepatotoksicheskikh reakcij u vpervye vyjavlennyh bol'nyh tuberkulezom legkih c geneticheskim polimorfizmom genov-fermentov, otvetstvennyh za biotransformaciju ksenobiotikov. // Tuberkulez i bolezni legkih. - 2019. - T. 97, № 5. - S. 72-73.
- 5 Chumakova, E. S. Vlijanie pobochnyh reakcij protivotuberkuleznyh preparatov na jeffektivnost' lechenija vpervye vyjavlennyh bol'nyh tuberkulezom legkih s MLU vozбудitelja// Avtoref. dis. ...kand. med. nauk.- M.,2017. - 28s.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Информация об авторах:

№	ФИО полностью	Должность полностью	Место работы полностью	Ученое звание (если имеется)	Эл. почта	Номер телефона
1	Бектасов Сагит Жубатканович	Руководитель МЛУ ТБ №1	ННЦФ РК	Магистр мед наук	sagit_bektasov@mail.ru	87025977241
2	Исаева Амангул Габдуллакимовна	доцент кафедры фтизиопульмонологии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова	КазНМУ	к.м.н.	issa.1812@mail.ru	87073461215