УДК 616.24-002.5-085.33

Д.Д. Чункаева[1], Е.Р. Шакенов[2], М.С. Адильгожин[2], Л.П. Бритенкова[2], О.А. Горковенко[1]

[1]НАО «Медицинский университет Семей», г.Семей, Казахстан

[2]КГП на ПХВ «Региональный центр фтизиопульмонологии и реабилитации», г. Семей, Казахстан

ТУБЕРКУЛЕЗ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В статье представлена характеристика контингента больных туберкулезом с ШЛУ МТБ. Среди больных ШЛУ-ТБ преобладают лица в возрасте 25-44 лет (67,7%), мужчины (74,6%), безработные (83,0%), рецидивы и случаи с предыдущими неэффективными эпизодами лечения заболевания (69,5%). Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных ШЛУ-ТБ составил 8,6 ПТП. Внедрение новых режимов лечения повысило эффективность химиотерапии ШЛУ-ТБ до 87,5%.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, ШЛУ-ТБ, противотуберкулезные препараты, лечение

Введение

По оценкам ВОЗ в 2017 году диагностировано 10 миллионов случаев туберкулеза [1]. Каждый день от туберкулеза умирают 4900 человек, то есть на минуту приходится больше трех смертей. Во всем мире туберкулез считается единственной инфекцией, от которой погибает больше всего людей, чем от всех инфекций вместе взятых, в том числе и от СПИДа [2, 3].

На этом фоне серьезную угрозу контролю над туберкулезом представляет стремительное развитие лекарственной устойчивости возбудителя [4, 5]. Ежегодно в мире регистрируется до полумиллиона новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), вызываемых штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ), резистентными, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину [6, 7]. Ситуацию осложняет расширение спектра лекарственной устойчивости МБТ, особенно к бактерицидным противотуберкулезным препаратам групп фторхинолонов, аминогликозидов и полипептидов, что приводит к формированию опасного варианта заболевания - туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) [8, 9].

По официальным данным частота ШЛУ-ТБ повсеместно растет и в среднем составляет почти 10% среди больных МЛУ-ТБ [10, 11]. Этот процент не совпадает по регионам, а истинные масштабы ШЛУ-ТБ до конца не определены, так как во многих странах нет возможности делать анализ на лекарственную чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) второго ряда [12].

Актуальность проблемы также обусловлена тем, что проведение адекватной химиотерапии ШЛУ-ТБ крайне затруднено ввиду ограниченного арсенала эффективных ПТП и длительности режимов [13, 14]. По данным когорты 2015 года (8 399 больных) успешно завершили лечение только 34% больных ШЛУ-ТБ, и показатели эффективности лечения остаются стабильными в течение нескольких лет [15].

За последние 10 лет в Республике Казахстан заболеваемость туберкулезом снизилась больше чем в 2,2 раза, а смертность - в 5,3 раз. В 2018 году показатель заболеваемости составил 48,2 новых случаев на 100 000 населения, смертность - 2,4 на 100 000 населения [16].

Но, несмотря на позитивную тенденцию в эпидемической ситуации по туберкулезу, Казахстан является одной из стран с высоким бременем лекарственно-устойчивого туберкулеза. Это связано с высоким уровнем распространенности МЛУ-ТБ, а также ростом подтвержденных случаев ШЛУ-ТБ [17, 18].

Цель исследования

Изучение характеристики больных ШЛУ-ТБ и показателей эффективности лечения в зависимости от применяемого режима химиотерапии.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе Регионального центра фтизиопульмонологии и реабилитации города Семей. Ретроспективно сплошным методом проанализированы данные 59 больных старше 18 лет с лабораторным подтверждением ШЛУ-ТБ. Для характеристики контингента больных ШЛУ-ТБ были изучены биологические (пол, возраст), социальные (место проживания, место работы, пребывание в пенитенциарных учреждениях в анамнезе) и медицинские (клиническая форма ТБ, наличие сопутствующей патологии, спектр устойчивости к ПТП) параметры. Определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП в лабораториях проводилось посевами патологического материала на жидкие питательные среды с использованием автоматического анализатора BACTEC MGIT 960. Согласно принятому международному определению ШЛУ регистрировали при выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) и к одному из инъекционных ПТП (канамицину, амикацину или капреомицину). Исходы лечения оценивали отдельно у больных ШЛУ-ТБ, получивших стандартный и индивидуализированный режимы лечения.

Результаты исследования

Среди больных ШЛУ-ТБ преобладали мужчины - 44 (74,6%), женщин было 15 (25,4%). По возрасту пациенты распределились следующим образом: наиболее часто встречались пациенты в возрасте 25-34 лет - 23 (38,9%) и 35-44 лет - 17 (28,8%). Реже встречались пациенты в возрасте 18-24 лет - 4 (6,8%), 45-54 лет - 5 (8,5%), 55-64 лет - 7 (11,9%) и в возрастной категории 65 и старше - 3 (5,1%). Соотношение мужчин и женщин в возрастных группах было примерно одинаковым. Однако среди женщин отмечалась тенденция к заболеванию в возрасте 25-34 лет - 7 из 15 (46,6%), среди мужчин - в возрасте 55-64 лет - 6 из 44 (13,6%) (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Число больных		Возраст (в годах)					
			18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65 и старше
Муж	Абс.	44	3	16	13	4	6	2
	%	100	6,8	36,4	29,5	9,1	13,6	4,5
Жен	Абс.	15	1	7	4	1	1	1
	%	100	6,7	46,6	26,6	6,7	6,7	6,7
Всего	Абс.	59	4	23	17	5	7	3
	%	100	6,8	38,9	28,8	8,5	11,9	5,1

Подавляющее большинство больных были городскими жителями - 41 (69,5%). Преобладали неработающие лица - 49 (83,0%), пенсионеров было - 4 (6,8%), студентов - 1 (1,7%) и только 5 (8,5%) имели официальное трудоустройство. В местах лишения свободы ранее находились 5 (8,5%), бездомных было 7 (11,9%).

При распределении по клиническим формам заболевания наибольшую группу составили больные инфильтративным туберкулезом легких - 40 (67,8%). Фиброзно-кавернозный туберкулез наблюдался у 14 (23,7%) больных. Остальные клинические формы встречались редко: по 2 случая диссеминированный туберкулез (3,3%) и туберкулезный плеврит (3,3%), в 1 случае диагностирована туберкулема (1,7%). Злоупотребляли алкоголем 12 (20,3%) больных, были потребителями инъекционных наркотиков - 4 (6,8%). Туберкулез сочетался с ХОБЛ в 5 (8,5%) случаях, с ВИЧ-инфекцией - в 9 (15,2%). В ходе эпидемиологического расследования выявлено, что 7 (11,9%) больных имели в анамнезе туберкулезный контакт, из них контакт с больными М/ШЛУТБ - 4 (6,8%). Бактериовыделение установлено простой микроскопией у 44 (74,6%) больных. Деструктивные изменения в легочной ткани имелись у 48 (81,3%) больных.

Результаты изучения спектра ШЛУ МБТ показали сочетание резистентности к изониазиду и рифампицину с фторхинолонами: левофлоксацин - 45 (76,3%) случаев, моксифлоксацин - 29 (49,1%), офлоксацин - 19 (32,2%) и инъекционными препаратами: капреомицин - 46 (77,9%) случаев, амикацин - 33 (55,9%), канамицин - 40 (67,8%). При этом случаев резистентности только к ПТП, включенным в определение термина «ШЛУ», не наблюдалось. Дополнительная устойчивость к этамбутолу отмечалась у 34 (57,6%) больных, стрептомицину - у 46 (77,9%), пиразинамиду - у 16 (27,1%), протионамиду/этионамиду - у 41 (69,5%), циклосерину - у 29 (49,1%) и ПАСК - у 6 (10,2%).

Высокие показатели основной и дополнительной устойчивости к ПТП у больных ШЛУ-ТБ объясняются значительной долей в изучаемом контингенте рецидивов, лиц с неэффективными и прерванными эпизодами лечения чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в анамнезе - 41 (69,5%). Однако, обращает внимание не менее высокий уровень резистентности к отдельным ПТП первого и второго ряда среди впервые выявленных больных ШЛУ-ТБ, не связанный с ранее проводимой противотуберкулезной химиотерапией (таблица 2).

Таблица 2 - Лекарственная устойчивость к отдельным ПТП у больных ШЛУ ТБ

Наименование ПТП		Новые случаи n = 10	Рецидив n = 16	Неудача лечения n = 23	Лечение после перерыва n = 2	Прибывшие в контингент n = 8
Этамбутол	Абс.	8	6	14	1	5
	%	80,0	37,5	60,9	50,0	62,5
Стрептомицин	Абс.	10	11	16	2	7
	%	100,0	68,7	69,6	100,0	87,5
Пиразинамид	Абс.	5	4	6	-	1
	%	50,0	25,0	26,1	-	12,5
Капреомицин	Абс.	4	11	21	2	8
	%	40,0	68,7	91,3	100,0	100,0
Амикацин	Абс.	3	6	21	1	2
	%	30,0	37,5	91,3	50,0	25,0
Канамицин	Абс.	5	12	19	1	3
	%	50,0	75,0	82,6	50,0	37,5
Офлоксацин	Абс.	2	3	11	1	2
	%	20,0	18,7	47,8	50,0	25,0
Левофлоксацин	Абс.	7	11	17	2	8
	%	70,0	68,7	73,9	100,0	100,0
Моксифлоксацин	Абс.	4	8	15	1	1
	%	40,0	50,0	65,2	50,0	12,5
Протионамид/	Абс.	4	9	20	2	6
этионамид	%	40,0	56,2	86,9	100,0	75,0
Циклосерин	Абс.	1	3	19	1	5
	%	10,0	18,7	82,6	50,0	62,5
ПАСК	Абс.	2	2	2	-	-
	%	20,0	12,5	12,5	-	-

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных ШЛУ-ТБ варьировал от 7,5 ПТП среди новых случаев до 9,8 ПТП среди случаев с предыдущим неэффективным лечением и составил в среднем 8,6 ПТП (таблица 3). Данный факт подтверждает сложность клинической структуры больных ШЛУ-ТБ и формирует трудности в плане выбора адекватных схем лечения ввиду малого количества ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ.

Таблица 3 - Количество ПТП в профиле лекарственной устойчивости у больных ШЛУ-ТБ

Количество ПТП	овые случаи n = 10	Рецидив n = 16	дача лечения n = 23	ние после перерыва n = 2	Прибывшие в контингент n = 8
5	1	-	-	-	-
6	1	3	-	-	-
7	4	5	2	-	3
8	2	1	2	1	2
9	1	4	3	-	3
10	-	1	10	1	-
11	1	1	2	-	-
12	-	-	4	-	-

До 2018 года для больных ШЛУ-ТБ использовался стандартный режим лечения препаратами второго и третьего ряда. Эти препараты не такие активные и более токсичные, чем препараты основного ряда, а длительность лечения составляла не менее двух лет. В дальнейшем были внедрены индивидуализированные режимы с включением новых и перепрофилированных ПТП (деламанид, бедаквилин, линезолид, клофазимин), что способствовало не только сокращению сроков лечения ШЛУ-ТБ, но и повышению эффективности лечения. По нашим данным из 26 больных ШЛУ-ТБ получивших лечение в стандартном режиме, излечение было достигнуто только у 10 (38,5%). На индивидуализированные режимы было взято 33 больных ШЛУ-ТБ, из них в настоящее время завершили лечение 24 (72,7%), терапевтический успех зарегистрирован у 21 (87,5%). Необходимо отметить, что индивидуализированные режимы были результативны даже при предшествующей неэффективной терапии. Так, из 23 больных ШЛУ-ТБ с неудачей лечения получили новые режимы лечения 20 (86,9%), достигнуто излечение у 13 (86,7%) (из 15 завершивших полный курс химиотерапии) (таблица 4).

Таблица 4 - Эффективность лечения больных ШЛУ-ТБ в зависимости от применяемого режима химиотерапии

Исход курса химиотерапии	Стандартный режим		ндивидуализированный режим	
	Абс.	%	Абс.	%
ктивный курс химиотерапии	10	38,5	21	63,6
ективный курс химиотерапии	9	34,6	1	3,0
от туберкулеза	1	3,8	-	-
от других причин	4	15,4	1	3,0
ал курс химиотерапии	2	7,7	1	3,0
олжает лечение	-	-	9	27,3
	26	100,0	33	100,0

Таким образом, предварительная эффективность лечения больных ШЛУ-ТБ с применением новых препаратов значительно выше, чем при лечении стандартными схемами.

Выводы

1.Лекарственная устойчивость МБТ, и особенно ШЛУ, представляет серьезную проблему здравоохранения, препятствующую эффективной борьбе с туберкулезом.

2.Контингент больных ШЛУ-ТБ характеризуется наличием максимумов случаев заболевания в среднем возрасте. Среди них существенную долю составляют лица мужского пола и безработные.

3.В клинической структуре ШЛУ-ТБ превалируют повторные случаи заболевания с неэффективными предыдущими эпизодами лечения. Из клинических форм наибольший удельный вес занимает инфильтративный туберкулез с бактериовыделением и наличием деструкции легочной ткани.

4.Среднее количество ПТП в профиле лекарственной устойчивости у больных ШЛУ-ТБ составило 8,6, что создает существенные затруднения при лечении данного контингента больных.

5.Внедрение схем лечения с включением новых и перепрофилированных ПТП значительно повысило эффективность химиотерапии ШЛУ-ТБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. ВОЗ, 2019. - 2 с.

2. MacNeil A., Glaziou P., Sismanidis C., et al. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(11):281-285. Published 2020 Mar 20. doi:10.15585/mmwr.mm6911a2.

3. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N. Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives. HIV AIDS (Auckl). 2020;12:9-31. Published 2020 Jan 13. doi:10.2147/HIV.S193059.

4. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., и др. Лекарственная устойчивость M. tuberculosis (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни легких. 2020;98(1):54-61. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61.
5. Pontali E, Visca D., Centis R., et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and. Opin Pulm Med. 2018;24(3):244-252. doi:10.1097/MCP.0000000000000477.
6. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Tiberi S., Zumla A., Migliori G.B. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):1063-1085. doi:10.1016/j.idc.2019.09.002.
8. Самойлова А. Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования // дис. д-ра мед.наук. Москва, 2017. 45 с.
9. Pasechnik O. A., Zimoglyad A. A., Yarusova I. V. et al. Prevalence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 13–19. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19.
10. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017;95(11):5-17. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
11. Wilson J.W., Tsukayama D.T. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Principles of Resistance, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2016;91(4):482-495. doi:10.1016/j.mayocp.2016.01.014.
12. Rahman M.A., Sarkar A. Extensively Drug-resistant Tuberculosis (XDR-TB): A daunting challenge to the current End TB Strategy and policy recommendations. The Indian Journal of Tuberculosis. 2017;64(3):153-160. doi:10.1016/j.ijtb.2017.03.006.
13. Yunusbaeva M., Borodina L., Alekseev P., et al. Treatment efficacy of drug-resistant tuberculosis in Bashkortostan, Russia: A retrospective cohort study. Int J Infect Dis. 2019;81:203-209. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.010.
14. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. Eur Respir Rev. 2019;28(152):190035. Published 2019 May 29. doi:10.1183/16000617.0035-2019.
15. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулез и болезни легких. 2019;97(8):38-45. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45.
16. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан // под редакцией М.М. Аденова. - Алматы, 2019.
17. Аденов М.М., Джазыбекова П.М., Арбузова Е.В. Эпидемиология туберкулеза в Республике Казахстан в ходе реализации стратегии интегрированного контроля // Фтизиопульмонология. - 2019. - № 2. - С. 21-23.
18. Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Игликова Ш.К., Коптлеуова А.Б. Руководство по использованию молекулярно-генетического метода для диагностики туберкулеза на уровне лабораторий первичного звена (Методические рекомендации). Алматы, 2019.

Д.Д. Чункаева[1], Е.Р. Шакенов[2], М.С. Әділғожин[2], Л.П. Бритенкова[2], О.А. Горковенко[1]
[1]«Семей медициналық университеті» КеАҚ, Семей қаласы, Қазақстан
[2]Өңірлік фтизиопульмонология және оңалту орталығы, Семей қаласы, Қазақстан

ДӘРІГЕ АУҚЫМДЫ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗ: НАУҚАСТАР КОНТИНГЕНТІНІҢ СИПАТТАМАСЫ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ТИІМДІЛІГІ

Түйін: Мақалада ДАТ-ТБ-бен ауыратын науқастар контингентінің сипаттамасы берілген. ДАТ-ТБ-ге шалдыққан науқастарының арасында 25-44 жастағы адамдар (67,7%), ерлер (74,6%), жұмыссыздар (83,0%), рецидивтер мен емдеудің алдыңғы тиімсіз эпизодтары бар жағдайлар басым (69,5%). ДАТ-ТБ-бен ауыратын науқастарындағы ТМБ дәрілік тұрақтылық спектрі 8,6 ТҚП құрады. Емдеудің жаңа режимдерін енгізу ДАТ-ТБ химиотерапиясының тиімділігін 87,5%-ға дейін арттырды.
Түйінді сөздер: дәріге ауқымды төзімді туберкулез, ДАТ-ТБ, туберкулезге қарсы препараттар, емдеу

D.D. Chunkayeva[1], Ye.R. Shakenov[2], M.S. Adilgozhin[2], L.P. Britenkova[2], Gorkovenko O.A[1].
[1]NCJSC «Semey Medical University», Semey city, the Republic of Kazakhstan
[2]Regional center of phtisiopulmonology and rehalibitation, Semey city, the Republic of Kazakhstan

EXTENSIVELY DRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS: PATIENTS' POPULATION CHARACTERISTICS AND TREATMENT EFFECTIVENESS

Resume: The article presents the characteristics of the population of XDR-TB. Among patients with XDR-TB, persons aged 25-44 (67.7%), men (74.6%), unemployed (83.0%), relapses and cases with previous ineffective episodes of treatment of the disease (69.5%) predominate. The spectrum of drug resistance of MBT in patients with XDR-TB, was 8.6 anti-tuberculosis drugs. The introduction of new treatment regimens increased the effectiveness of XDR-TB chemotherapy to 87.5%.
Keywords: extensively drug resistance tuberculosis, XDR-TB, anti-tuberculosis drugs, treatment