

М.К. Винокурова, Л.П. Яковлева, А.Ф. Кравченко

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ДЛЯ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ*Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия) (Якутск)*

В данном исследовании установлен спектр региональной множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) в Республике Саха (Якутия) (HRSEK), с учетом которого разработаны стандартная схема лечения по IV режиму в интенсивной фазе: (HZCapFqPt(Cs/Pas)) и индивидуализированные режимы химиотерапии. Эффективность интенсивной фазы химиотерапии по разработанной стандартной схеме у больных туберкулезом легких оказалась выше при устойчивости к основным ПТП: 81,8–94,3 % по критерию прекращения бактериовыделения и 81,8–90,5 % по критерию заживления полостей распада. При МЛУ к основным и резервным препаратам индивидуализированные схемы химиотерапии оказались также достаточно эффективными (77,7–89,1 и 54,5–78,3 % соответственно). Таким образом, определение региональной лекарственной устойчивости возбудителя имеет важное значение для выбора оптимальных схем химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, режим химиотерапии, основные и резервные противотуберкулезные препараты

SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LOCAL M. TUBERCULOSIS RESISTANCE PROFILE IN CHOOSING OPTIMAL CHEMOTHERAPY REGIMENS

М.К. Vinokurova, L.P. Yakovleva, A.F. Kravchenko

State institution Research-Practice Center «Phthiisiatry» of Ministry of Health, Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk

In this study we determined local profile of multidrug-resistance of M. tuberculosis (MDR MTB; HRSEK) in Sakha Republic (Yakutia), and basing on it developed a standardized schedule for the intensive phase of treatment regimen IV (HZCapFqPt(Cs/Pas)), and individualized chemotherapy regimens. The efficiency of intensive phase of chemotherapy used according to the proposed standardized schedule and administered to patients with pulmonary tuberculosis was better in cases resistant to first-line drug combination: rates of sputum conversion and healing of cavities were 81,8–94,3 and 81,8–90,5 %, respectfully. Likewise, the individualized chemotherapy regimens proved efficient enough in cases with MDR to first- and second-line drug combination, in terms of sputum conversion (77,7–89,1 %) and healing of cavities (54,5–78,3 %). In conclusion, determination of local M. tuberculosis drug resistance profile is important in the choice of optimal chemotherapy schedules for tuberculosis patients with MDR MTB.

Key words: tuberculosis, multidrug resistance, chemotherapy regimen, first-line and second-line antituberculosis drugs

Одним из основных факторов, влияющих на эффективность лечения, является высокий уровень первичной и вторичной лекарственной устойчивости, особенно множественной, возбудителя туберкулеза [2, 4]. Согласно официальным статистическим данным, в 2008 г. в Российской Федерации среди пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ клиническое излечение составляло 15,2%, летальность – 13,4%. Доля клинически излеченных пациентов с рецидивом туберкулеза легких в 2008 г. составляла всего 34,5%, летальность при этом достигала 10,9%, а при МЛУ МБТ – соответственно 10,6 и 14,8% [5]. Нами изучено значение организации мониторинга МЛУ МБТ с определением региональной устойчивости возбудителя для выбора оптимальных режимов химиотерапии.

МЕТОДИКА

Для характеристики региональной резистентности возбудителя изучен спектр устойчивости к отдельным препаратам основного и резервного ряда во всех случаях (366) МЛУ МБТ на конец 2009 г. Установлено, что ЛУ к изониазиду (H) и рифампицину (R) из основных ПТП чаще всего

сочетается с резистентностью к стрептомицину (96,2%), меньше – к этамбутолу (21,0%) и пиперазину (5,7%). Из резервных препаратов чаще встречается сочетание ЛУ к H и R с резистентностью к канамицину (40,6%), капреомицину (21,3%), фторхинолонам (19,3%), реже – к этионамиду (9,1%), ПАСК (5,4%) и циклосерину (3,1%). Определен спектр региональной МЛУ МБТ (HRSEK), который встречался от 30,9 до 96,2% случаев.

С учетом региональной устойчивости возбудителя, для больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в РС (Я) разработана стандартная схема лечения по IV режиму в интенсивной фазе: HZCapFqPt(Cs/Pas). Включение в схему изониазида обусловлено тем, что в республике преобладает минимальная (1γ) степень устойчивости к данному препарату (до 92,4% случаев). Кроме того, при введении изониазида альтернативными путями: межреберным, лимфотропным, внутривенным с последующим фото- и фонофорезом согласно разработанной сотрудниками ГУ НПСЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я) концепции направленной фармакокинетики ПТП, даже при установленной МЛУ достигалась высокая эффективность комплексной терапии [1]. Также в режиме

химиотерапии присутствует инъекционный препарат (канамицин/амикацин/капреомицин), при условии его лимфотропного введения, даже при установленной резистентности к нему.

Схемы индивидуальных режимов химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих МЛУ МБТ, резистентные к основным ПТП, представлены в таблице 1.

Таблица 1
Индивидуальные режимы химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ к основным ПТП

Характер лекарственной устойчивости МБТ	Варианты режимов химиотерапии
HRS	HZEKfQPt
HRSZ	HEKfQPtCs(Pas)
HRES	HZKfQPtCs(Pas)

При выявлении МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов режим химиотерапии носит вынужденный характер и может включать их комбинацию резервных препаратов с некоторыми основными, в качестве которых М.Ю. Мишин и соавт. (2002) предлагают пиразинамид и этамбутол [3]. В условиях Республики Саха (Якутия) рекомендуется включать в схему изониазид, пиразинамид и/или этамбутол. Адаптированные индивидуальные режимы химиотерапии при устойчивости к основным и резервным препаратам представлены в таблице 2.

Таблица 2
Индивидуальные режимы химиотерапии при множественной лекарственной устойчивостью к сочетанию основных и резервных препаратов

Характер МЛУ МБТ	Варианты режимов химиотерапии
HRESZKPt	HCapFqCsPas
HRESZKCs	HCapFqPtPas
HRSZEKfQ	HPasCapPtCs
HRESKCapFqPas	HZK(Cap)CsPt
HRESKCapFqPas	HZAm(Cap) RbCsPt
HRESKCapFqPtPas	HZAm(Cap)RbCs

Таблица 3
Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в зависимости от режима химиотерапии

Варианты резистентности МБТ	Режимы химиотерапии	Число больных	Прекращение МБТ-выделения		Заживление каверн	
			абс.	%	абс.	%
H1γR40γES	HZ(K/Cap)FqPt(Cs/Pas)	11	9	81,8	9	81,8
H1γR80γES		53	50	94,3	48	90,5
H10γR80γES		1	1	100	0	–
H1γR40γESKCapFqPas	HZK(Cap)CsPas	10	8	80,0	7	70,0
H1γR80γESKCapFqPtPas	HZAm(Cap)RbCs	46	41	89,1	36	78,3
H10γR80γSKCapFqPas	HZ(E)Am(Cap)Cs(Pas)	11	8	72,7	6	54,5

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из взятых в разработку 132 больных с деструктивным МЛУ-туберкулезом впервые выявленные составили 81,1 % (107 чел.), больные с рецидивом – 18,9 % (25 чел.). По степени выраженности устойчивости МБТ определились 3 группы:

- с минимальной степенью устойчивости к H и R (H1γR40γ) – 21 чел., в этой группе устойчивость к H и R в сочетании с основными препаратами составила 47,6 %, в сочетании с основными и резервными препаратами – 52,4 %;
- с минимальной (1γ) устойчивостью к H и выраженной степенью (80γ) устойчивости к R – 99 чел., в этой группе резистентность к H и R в сочетании с основными препаратами составила 52,5 %, в сочетании с основными и резервными препаратами – 47,4 %;
- с умеренной устойчивостью к H (10γ) и выраженной (80γ) устойчивостью к R – 12 больных, в этой группе резистентность к H и R в сочетании с основными препаратами составила лишь 10,0 %, а в сочетании с основными и резервными препаратами – 90 %.

Рекомендуемая стандартная схема лечения по IV режиму HZCapFqPt(Cs/Pas) подходила больным с минимальной степенью устойчивости к H и R и с минимальной устойчивостью к H и выраженной степенью устойчивости к R (всего 65 (49,7 %) больных) в сочетании с резистентностью к основным ПТП. В других случаях устойчивости к H и R в сочетании с резистентностью к препаратам резервного ряда (всего 67 (50,7 %) больных) применяли индивидуальные режимы химиотерапии (табл. 3).

Эффективность интенсивной фазы химиотерапии по разработанной стандартной схеме оказалась выше при устойчивости к H и R в сочетании с основными ПТП, несмотря на различную степень их устойчивости, соответственно 81,8 и 94,3 % по критерию прекращения бактериовыделения, и 81,8 и 90,5 % – по критерию заживления полостей распада. Только в одном случае с высокой степенью резистентности к H и R в сочетании с устойчивостью к этамбутолу и стрептомицину удалось достигнуть только негативации мокроты при сохранении множественных деструкций легких.

При МЛУ к основным и резервным препаратам разработанные индивидуальные схемы химиотерапии также оказались достаточно эффективными по критерию прекращения бактериовыделения (соответственно 80,0, 89,1 и 77,7 %). Показатели закрытия полостей распада были несколько ниже: 70,0, 78,3 и 54,5 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

Сведения об авторах

Винокурова Мария Константиновна – главный научный сотрудник ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я), доктор медицинских наук (677013, г. Якутск, ул. Ойунского, д. 20/2, кв. 21; тел.: 8 (4112) 35-32-59; e-mail: mkvin61@mail.ru)

Яковлева Людмила Петровна – заведующая организационно-методическим отделом ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я), кандидат медицинских наук

Кравченко Александр Федорович – главный врач ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС (Я), доктор медицинских наук

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврильев С.С., Винокурова М.К., Яковлева Л.П., Илларионова Т.С. Фармакотерапия туберкулеза и болезней органов дыхания: Руководство для врачей. – Новосибирск, 2010 – 191 с.

2. Данилова Е.В. Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 27 с.

3. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2002. – № 12. – С. 18–23.

4. Филатова М.С. Особенности течения и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 32 с.

5. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. – М., 2009. – 144 с.