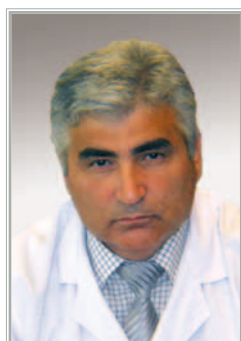


# ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

ДИРЕКТОР  
ФГБНУ «ЦНИИТ»  
Атаджан Эргешович  
Эргешов



ЗАМЕСТИТЕЛЬ  
ДИРЕКТОРА  
ФГБНУ «ЦНИИТ»  
ПО НАУЧНОЙ  
И ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЕ  
Оксана Геннадьевна  
Комиссарова



В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной, что связано в первую очередь с неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. По данным Всемирной организации здравоохранения 2014 года, число заболевших туберкулезом с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) составило 480 тыс. человек. При этом МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) были идентифицированы у 9,7% больных туберкулезом с МЛУ. Среди впервые выявленных пациентов доля больных туберкулезом с МЛУ составила 3,3%, а среди ранее леченных – 20%. Россия, Индия и Китай – это три государства с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ.

В Российской Федерации борьба с туберкулезом является важнейшим государственным мероприятием и осуществляется на основе научно обоснованных методик с использованием достижений российского и зарубежного опыта.

В последние годы в Российской Федерации, несмотря на снижение отдельных эпидемиологических показателей, ситуация с туберкулезом продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это в первую очередь ростом распространенности туберкулеза с МЛУ. Отмечается значительный рост доли больных туберкулезом с МЛУ среди бактериовыделителей – от 13,0 в 2009 году до 23,0 в 2015 году (в 1,77 раза).

МЛУ МБТ – это устойчивость возбудителя к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП). ШЛУ МБТ – это вид устойчивости, при которой определяется устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду (канамицину, и/или амикацину, и/или капреомицину) одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим ПТП. По своей природе лекарственная резистентность МБТ обусловлена одной или несколькими хромосомными мутациями в независимых генах МБТ. МЛУ как результат спонтанных (природных) мутаций практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего МЛУ, а мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие ПТП на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов. С клинической точки зрения причинами возникновения туберкулеза с МЛУ являются поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение, а также использование некачественных ПТП. Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутант, встречающийся в микобактериальной популяции, становится

доминирующим у пациента, болеющего туберкулезом. Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя. ШЛУ МБТ – наиболее сложный для лечения вид резистентности возбудителя. Факторами риска развития ШЛУ являются первичная МЛУ, распространенный двухсторонний процесс в легких, более трех курсов химиотерапии туберкулеза в анамнезе и применение ПТП резервного ряда в предыдущих курсах химиотерапии.

Одной из главных причин развития МЛУ/ШЛУ МБТ является поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости возбудителя. Диагностика ЛУ МБТ традиционными микробиологическими методами требует длительного времени (результаты метода абсолютных концентраций получают в среднем через 8–12 недель после сдачи диагностического материала на анализ), что неблагоприятно сказывается на эффективности химиотерапии в связи с неправильно выбранным режимом и нарастанием спектра резистентности МБТ.

В настоящее время разработаны и внедрены высокотехнологичные методы ускоренного определения чувствительности микобактерий к ПТП. Введение автоматизированных систем с использованием жидких питательных сред сократило время на диагностику первичной ЛУ до 2–3 недель. Использование молекулярно-генетических методов (МГМ) сократило время ожидания результата до нескольких часов.

Методы определения ЛУ МБТ делятся на две группы: фенотипические и генотипические. Фенотипические методы проводятся путем культивирования МБТ в присутствии ПТП. К ним относятся:

- метод пропорций на жидких питательных средах в автоматизированной системе учета роста микроорганизмов;
- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена;
- нитратредуктазный метод абсолютных концентраций на плотной среде с использованием реактива Грисса.

Генотипические методы направлены на выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам, и включают:

- полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам);
- ДНК-стриповую технологию (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, этамбутолу, аминогликозидам/полипептиду);
- биочиповую технологию (определение ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам);
- картриджную технологию GeneXpert MTB/RIF (определение ЛУ к рифампицину).

Основным достоинством всех МГМ является быстрое и достоверное выявление больных туберкулезом с МЛУ, так как все тест-системы позволяют выявить ЛУ к рифампицину, который является надежным

маркером МЛУ МБТ. Использование МГМ не исключает необходимости применения традиционных культуральных методов определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя является сложной задачей и имеет свои особенности. Перед началом лечения больному назначается двукратное микробиологическое исследование, включающее микроскопию мазка и посев диагностического материала (мокроты, индуцированной мокроты, БАС и др.) на жидкие и плотные питательные среды. Посев и приготовление мазка выполняют параллельно из осадка одного образца диагностического материала. Для ускорения результатов диагностики наряду с традиционными методами исследования необходимо параллельно использовать МГМ. При проведении микроскопического и культурального исследований осадок одной из порций материала параллельно направляют на ПЦР (предпочтительно использовать метод ПЦР в режиме реального времени) для обнаружения ДНК МБТ. Если первый результат тестирования осадка диагностического материала методом ПЦР был отрицательным, рекомендуется повторить исследование из осадка второго образца материала. В случае получения положительного результата на ДНК МБТ выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к ПТП первого и второго рядов одним из МГМ. В случае недостаточного содержания ДНК МБТ в диагностическом материале и, следовательно, невозможности прямого определения устойчивости МБТ указанным методом рекомендуется повторить определение лекарственной чувствительности при выделении культуры. Для быстрой диагностики туберкулеза с МЛУ рекомендуется использовать тест, выполняемый непосредственно из нативной мокроты и позволяющий определить устойчивость МБТ как минимум к рифампицину (картриджная технология GeneXpert MTB/RIF). Определение устойчивости как минимум к рифампицину является обязательным.

Перед началом лечения настоятельно рекомендуется назначить посев диагностического материала на жидкие среды с последующим определением лекарственной чувствительности МБТ на жидких и плотных питательных средах. На жидких питательных средах проводится определение ЛУ МБТ к ПТП первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, пиазинамид), второго ряда (амикацин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин) и линезолиду. На плотных питательных средах проводится определение ЛУ МБТ к ПТП первого (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) и второго ряда (канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин). В случаях повторного назначения линезолида больному туберкулезом с МЛУ/ШЛУ целесообразно определить ЛУ МБТ к линезолиду на жидких питательных средах, поскольку устойчивость к линезолиду достоверно можно определить только на жидких средах.

Настоятельно рекомендуется определение ЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину, амикацину или канами-



цину, капреомицину, левофлоксацину. При несовпадении результатов определения ЛУ возбудителя на жидких и плотных питательных средах предпочтение отдается результату определения ЛУ, полученному на жидких средах с использованием автоматизированных систем.

В случае выделения культуры МБТ (на жидких или плотных средах) в баклаборатории, не выполняющей постановку тестов на ЛУ МБТ, осуществляют передачу культур в лаборатории более высокого уровня для первичной идентификации и определения ЛУ к ПТП первого и второго рядов.

В лечении больных туберкулезом с МЛУ применяются ПТП первого (основные), второго (резервные) и третьего ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ).

Из ПТП первого ряда для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ используются пипразинамид и этамбутол. Препараты первого ряда следует применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты второго ряда. В настоящее время не существует достоверных методов определения ЛУ возбудителя к пипразинамиду, а данные о его уникальных свойствах позволяют рекомендовать его применение в течение всего курса лечения. Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с туберкулезом с МЛУ и используется при сохранении к нему чувствительности МБТ. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах. Рифабутин не используется при ЛУ МБТ к рифампицину в связи с их высокой перекрестной резистентностью (82–94%).

Из ПТП второго ряда для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ используются канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин.

Инъекционные препараты (канамицин, амикацин, капреомицин) представляют собой ключевой компонент режима лечения туберкулеза с МЛУ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя. Если выделенные у больного МБТ устойчивы к канамицину или амикацину, следует применять капреомицин. При устойчивости к аминогликозидам и полипептиду в режим лечения включается один из этих препаратов, которые больной ранее не получал, или режим химиотерапии составляется без их включения. При назначении стандартного режима лечения больного туберкулезом с МЛУ используется только капреомицин.

Фторхинолоны включаются в режим химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин, в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов МБТ: он эффективен в отношении 50% штаммов, устойчивых к офлоксацину. Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию. В связи с этим в режимах лечения туберкулеза с МЛУ рекомендуется применение лево-

флоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных туберкулезом с МЛУ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной лекарственной чувствительности МБТ к другим ПТП, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении туберкулеза с МЛУ. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто используются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, так как курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию ЛУ МБТ за 10–14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкулезом. В связи с этим необходимо разумное, ограниченное использование фторхинолонов в общей практике.

Теоамиды, циклосерин, теризидон и аминосалициловая кислота уже давно используются при лечении больных туберкулезом с МЛУ, однако являются бактериостатическими. Включение этих препаратов в режимы лечения туберкулеза с МЛУ должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ (в том числе к изониазиду по мутации в гене *inhA*) и их переносимости. Теоамиды в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ при их применении. Но при наличии устойчивости МБТ к изониазиду в гене *inhA* теоамиды нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом при наличии мутаций в этом гене. Циклосерин и теризидон обладают одинаковой бактериостатической активностью, но последний лучше переносится. Аминосалициловая кислота (ПАСК) является действенным бактериостатическим ПТП, но имеет большое количество побочных реакций. Бедаквилин, представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на МБТ и не имеет перекрестной резистентности с другими ПТП.

Препараты третьего ряда (линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат) рекомендуются для лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ и при невозможности формирования режима химиотерапии больных из пяти эффективных препаратов. Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) – наиболее изученный в лечении туберкулеза из всех препаратов третьего ряда. Тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ. Имипенем + циластатин и меропенем могут быть назначены пациентам с туберкулезом с ШЛУ в самых крайних случаях при не-



Таблица 1

## СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ПТП ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ (ПРИ ЕЖЕДНЕВНОМ ПРИЕМЕ)

Препарат	Дозы препаратов в зависимости от веса пациента, мг		
	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг (максимальная доза)
Пиразинамид	800–1200	1200–1600	1600–2000
Этамбутол	600–1000	1000–1200	1200
Стрептомицин	500–750	1000	1000
Канамицин	500–750	1000	1000
Амикацин	500–750	1000	1000
Левифлоксацин	500–750	750	1000
Моксифлоксацин	400	400	400
Спарфлоксацин	200	200	200
Протионамид, этионамид	500	750	750–1000
Капреомицин	500–750	1000	1000
Циклосерин	500	500–750	750–1000
Теризидон	600	600–900	900
Аминосалициловая кислота	8 г	8 г	8–12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю		
Линезолид	600	600	600–1200
Амоксициллин + клавуланат	3000	3000	3000
Имипенем + циластатин	1000 (каждые 12 ч)	1000 (каждые 12 ч)	1000 (каждые 12 ч)
	1000 (каждые 8 ч)	1000 (каждые 8 ч)	1000 (каждые 8 ч)
Меропенем	1000 (каждые 8 ч)	1000 (каждые 8 ч)	1000 (каждые 8 ч)
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	400–600	600–800	800–1200

возможности сформировать режим химиотерапии из пяти препаратов (включая линезолид).

Суточные дозы таких ПТП, как пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левифлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. При плохой переносимости пиразинамида его суточная доза может делиться на три приема, однако однократный прием предпочтителен. Суточные дозы протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, аминосалициловой кислоты и препаратов третьего ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов. При амбулаторном лечении

предпочтителен однократный прием всей суточной дозы. Дозы ПТП представлены в таблице 1.

Выбор режима химиотерапии при использовании МГМ проводится на основании результатов определения лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, или рифампицину и изониазиду, или рифампицину, изониазиду и офлоксацину. Понятие «режим химиотерапии» включает в себя комбинацию ПТП, их дозы и сроки лечения. Пациентам с туберкулезом с МЛУ, а также при МЛУ с дополнительной ЛУ МБТ к аминогликозидам и/или полипептиду назначается IV режим химиотерапии. Больным с дополнительной ЛУ МБТ к фторхинолонам, а также при ШЛУ МБТ назначается V режим.



Режимы проводятся в две фазы: в интенсивной фазе лечения и в фазе продолжения. IV режим химиотерапии может быть стандартным и индивидуализированным, V – индивидуализированным. Интенсивная фаза лечения больных туберкулезом с МЛУ должна включать как минимум четыре эффективных ПТП второго ряда и пиразинамид. Наиболее эффективный режим для пациента с туберкулезом с МЛУ и чувствительностью к офлоксацину включает не менее пяти препаратов с обязательным применением аминогликозида/полипептида, левофлоксацина/моксифлоксацина, пиразинамида и других препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Длительность химиотерапии по IV режиму должна составлять не менее 18 месяцев, а длительность интенсивной фазы по IV режиму – не менее 8 месяцев.

При установленной МЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону одновременно назначают V режим химиотерапии. V режим химиотерапии должен состоять как минимум из шести эффективных препаратов. V режим химиотерапии обязательно должен включать левофлоксацин в дозе 1,0 или моксифлоксацин, бедаквилин, и линезолид. Длительность интенсивной фазы при ШЛУ МБТ составляет 8 месяцев или более – до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах. Общая длительность лечения пациентов, имеющих ШЛУ МБТ, – не менее 24 месяцев.

Решение о назначении пациенту IV и V режимов химиотерапии и переводе пациента на фазу продолжения принимается консилиумом экспертов – врачебной комиссией медицинской организации.

Лечение больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ должно быть комплексным. Наряду с химиотерапией, с целью предупреждения развития нежелательных реакций на ПТП и их купирования, а также стимулирования процессов заживления необходимо использовать патогенетические методы лечения и терапию сопровождения (иммуностимуляторы, витамины, антигистаминные препараты системного действия, электролиты, анальгетики, антипиретики и другие кортикостероиды системного действия, гормоны щитовидной железы, противоэпилептические препараты, стимуляторы моторики ЖКТ).

В комплексное лечение пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ и деструктивными процессами в легком (легких) рекомендуется включать коллапсотерапию, как минимум пневмоперитонеум.

Технология клапанной бронхоблокации применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтра-

ции при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе и при противопоказаниях к хирургическому лечению. Клапанная бронхоблокация противопоказана при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

И, наконец, еще одним важным этапом комплексного лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ является хирургическое лечение. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Лечение проводится под строгим контролем в течение всего курса химиотерапии. В период лечения обязательно соблюдение принципов инфекционного контроля. Пациенту с МЛУ/ШЛУ МБТ должен быть гарантирован полный набор препаратов на весь курс лечения. Меры, повышающие приверженность больных к лечению, должны быть использованы в течение всего курса (стационар на дому и другие удобные для больного организационные формы лечения, социальная, психологическая, наркологическая помощь). В период лечения необходимы строгий мониторинг возникновения неблагоприятных побочных реакций и своевременная их коррекция. Основными методами оценки эффективности химиотерапии являются культуральные методы исследования диагностического материала.

Таким образом, повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Для повышения эффективности лечения таких больных необходимо повсеместно внедрять молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза с определением лекарственной чувствительности возбудителя и назначением адекватных режимов химиотерапии, рационально организовать лекарственное обеспечение. Также следует укреплять и расширять комплексный подход к лечению этой категории пациентов с широким использованием патогенетических и высокотехнологичных методов лечения, внедрять контроль качества применяемых ПТП с исследованием их фармакокинетики, разрабатывать меры по улучшению приверженности пациентов к лечению, расширять охват специалистов-фтизиатров обучающими программами, усиливать кураторство федеральными институтами противотуберкулезной службы регионов России. Лишь проводя научно обоснованные лечебные и организационные мероприятия, можно добиться повышения эффективности лечения самой сложной категории пациентов – больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ.