

9. Ferrario, V.F. Coordinated electromyographic activity of the human masseter and temporalis anterior muscles during mastication / V.F. Ferrario, C. Sforza // Eur. J. Oral. Sci. — 1996. — Vol. 104, № 5/6. — P.511—517.
10. Sverzut, C.E. Effect of surgically assisted rapid maxillary expansion on masticatory muscle activity: A pilot study / C.E. Sverzut, K. Martorelli, R. Jabur [et al.] // Ann. Maxillofac. Surg. — 2011. — Vol. 1, № 1. — P.32—36.

© А.Л. Ханин, С.А. Долгих, И.Б. Викторова, 2014

УДК 616-002.5-085.28

ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ВО ВРЕМЯ КУРСА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЭПИДЕМИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (часть 2)

АРКАДИЙ ЛЕЙБОВИЧ ХАНИН, заслуженный врач РФ, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», Новокузнецк, Россия, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ДОЛГИХ, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», Новокузнецк, Россия, e-mail: sergunsan@yandex.ru

ИРИНА БОРИСОВНА ВИКТОРОВА, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», Новокузнецк, Россия, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Реферат. В решении проблем ЛУ ТБ и соответственно повышении эффективности лечения и возможности установления контроля над эпидемией ТБ наиболее оптимальным вариантом является комплекс мероприятий, объединяющий положительные стороны подходов ВОЗ/МСБТЛ и отечественной фтизиатрии. Рациональными представляются ограничение количества центров лечения ЛУ ТБ. Лечение ТБ с применением препаратов резерва возможно только в противотуберкулезных учреждениях с современной лечебно-диагностической базой, обученными врачебными и сестринскими кадрами, при обеспеченной социальной поддержке больных и неформальном контроле за проведением лечения (ВОЗ/МСТБЛ). В современных условиях необходим и опыт отечественной фтизиатрии, заключающийся в индивидуальном подходе к пациенту с применением стационарного, амбулаторного, санаторно-курортного видов лечения, использованием физиотерапевтических, коллапсотерапевтических и хирургических методов. Разработана система отбора и лечения больных ЛУ ТБ на основе алгоритмов действий врача, позволяющая минимизировать риск расширения ЛУ МБТ на курсе противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, организация лечения.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE FORMING DURING THE COURSE OF TB TREATMENT. REALITIES OF DOMESTIC TB MANAGEMENT PROGRAM AND MEDICAL ASPECTS OF DRUG RESISTANT TB EPIDEMIC PREVENTION (part 2)

ARKADY L. KHANIN, SERGEY A. DOLGIKH, IRINA B. VIKTOROVA

Abstract. In addressing MDR-TB, and thus increase the effectiveness of treatment and the possibility of establishing control of the TB epidemic the best option is a set of activities that combines the positive aspects of WHO's approaches/IACAT and domestic phthisiology. Rational to limit the amount of DR-TB treatment centers with the use of drugs in the reserve only TB facilities with modern medical-diagnostic equipment, trained medical and nursing staff, while providing social support for patients and informal control the conduct of treatment (WHO/MSTBL). In modern conditions, needs and experiences of domestic phthisiology comprising an individual approach to the patient with the use of inpatient, outpatient, spa treatments, use of physical therapy, and surgical techniques. Developed algorithmic system of selection and treatment for drug resistant TB patients minimizes the risk of drug resistance amplification during the course of TB treatment.

Key words: drug-resistant tuberculosis; treatment organization.

В решении проблем лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) и соответственно повышении эффективности лечения и возможности установления контроля над эпидемией туберкулеза (ТБ) наиболее оптимальным вариантом является комплекс мероприятий, объединяющий положительные стороны подходов ВОЗ/МСБТЛ и отечественной фтизиатрии. Рациональными представляется ограничение количества центров лечения ЛУ ТБ. Лечение ТБ с применением препаратов резерва можно проводить только

в противотуберкулезных учреждениях с современной лечебно-диагностической базой, обученными врачебными и сестринскими кадрами, при обеспеченной социальной поддержке больных и неформальном контроле за проведением лечения (ВОЗ/МСТБЛ) [1, 9, 10, 14]. В современных условиях необходим и опыт отечественной фтизиатрии, заключающийся в индивидуальном подходе к пациенту с применением стационарного, амбулаторного, санаторно-курортного видов лечения, использованием физиотерапевти-

ческих, коллапсотерапевтических и хирургических методов [4, 5, 8, 11].

К сожалению, новый «Проект концепции химиотерапии и этиологической диагностики туберкулеза в РФ на современном этапе» [7] не включает вопросы противопоказаний к назначению курса ХТ препаратами резерва. В проекте отсутствуют рекомендации о действиях врача в случае безуспешного лечения, а необходимость контролируемого лечения больных ЛУ ТБ дана в декларативном плане без разъяснения механизмов удержания пациентов на курсе лечения и изоляции эпидемиологически опасных, отказывающихся от лечения больных ЛУ ТБ [12].

Стержнем программы для России должна быть строгая тактика отбора больных на лечение, контролирующая применение препаратов резерва и позволяющая снизить количество отрывов и перерывов в лечении препаратами резерва, уменьшить риск

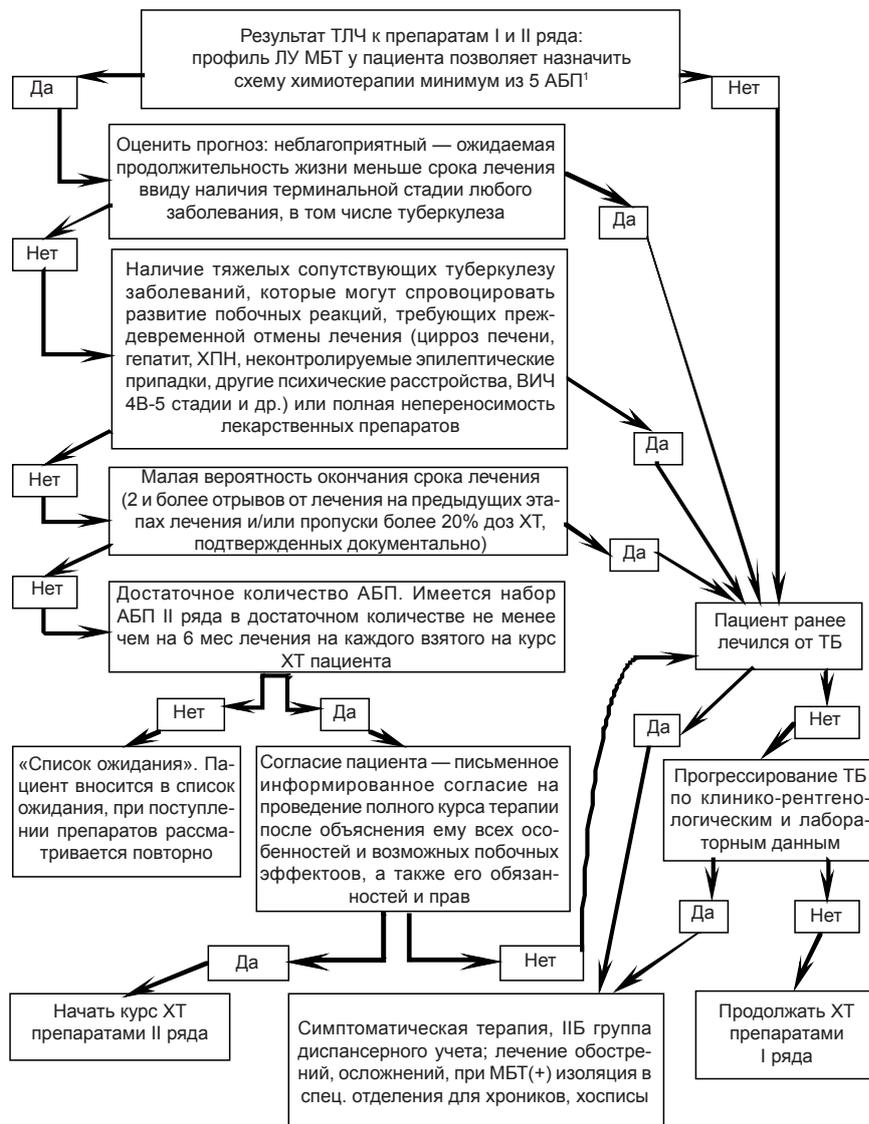
амплификации и повысить эффективность лечения больных ЛУ ТБ.

Разработанный нами алгоритм отбора больных ЛУ ТБ на курс ХТ-препаратами резерва включает:

1. Качественную лабораторную диагностику ЛУ ТБ, позволяющую подбирать индивидуализированную терапию, проводить мониторинг распространенности ЛУ ТБ.

2. Организацию централизованного контроля за контингентами больных ЛУ ТБ, обеспечивающую стандартизацию лечения и оценку эффективности ХТ-препаратами резерва:

- единство подходов и объективность отбора пациентов на длительный курс ХТ;
- обеспечение аргументированного назначения **или отказа в лечении препаратами резерва на основе разработанных критериев**;
- применение отработанных схем и сроков лечения больных ЛУ ТБ.



Алгоритм отбора больного лекарственно-устойчивым туберкулезом на курс химиотерапии препаратами II ряда

Примечание:

1. При отсутствии 5 антибактериальных препаратов I и II ряда обсудить вопрос о возможности и целесообразности назначения antimicrobных препаратов с противотуберкулезной активностью.

2. Сокращения: ТЛЧ — тест на лекарственную чувствительность; АБП — антибактериальные препараты (противотуберкулезные); ХТ — химиотерапия; ЛУ — лекарственная устойчивость; МБТ — микобактерии туберкулеза; ТБ — туберкулез; МЛУ ТБ — мультирезистентный лекарственно-устойчивый туберкулез.

Для принятия решения о начале лечения пациента с ЛУ ТБ необходимы следующие критерии:

1. Наличие данных о ЛУ микробактерий туберкулеза (МБТ), подтвержденных лабораторией, участвующей в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (или прошедшей иной контроль качества).

2. Результаты ТЛЧ к препаратам резервного ряда.

3. Набор АБП резервного ряда в достаточном количестве для полного курса лечения (запас не менее чем на 6—12 мес лечения на каждого взятого на курс).

4. Обязательное письменное информированное согласие больного на проведение полного курса терапии после объяснения ему всех возможных проблем (длительность лечения ЛУ ТБ, его этапы, необходимость непрерывного приема противотуберкулезных препаратов и опасность перерывов в лечении, возможность возникновения побочных эффектов).

Основаниями для отказа в проведении лечения препаратами резерва являлись:

- невозможность подобрать схему химиотерапии минимум из 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ;

- малая вероятность завершения пациентом полного курса (2 и более документированных отрывов от лечения или более 20% пропущенных доз на предыдущих этапах);

- несогласие пациента с условиями лечения (проведение интенсивной фазы химиотерапии в стационаре, строго контролируемый прием препаратов);

- тяжелые сопутствующие заболевания (цирроз печени, гепатит, эпилепсия, психические нарушения и др.), выраженные побочные реакции на препараты резерва, беременность (временное противопоказание);

- неблагоприятный прогноз для жизни, когда ожидаемая продолжительность жизни менее необходимого срока лечения ввиду наличия терминальной стадии заболевания (двусторонний распространенный или генерализованный ТБ, некурабельное злокачественное новообразование, ВИЧ-инфекция 4В-5 стадии и др.) (рисунки).

Итоги работы по программе, разработанной во фтизиатрической службе г. Новокузнецка

По результатам исследования эффективность лечения в группе пациентов, отобранных для лечения препаратами резерва (197 человек), оказалась значительно выше, чем среди впервые выявленных больных (МБТ+), лечившихся препаратами I ряда ($n=1030$): прекращение бактериовыделения и закрытие CV у впервые выявленных больных, принимавших препараты I ряда, составили 61,3 и 49,0% соответственно, у больных ЛУ ТБ (197 больных), получавших ХТ препаратами резерва — 72,9 и 70,5% соответственно ($p<0,05$).

Для оценки влияния основных медико-социальных факторов на конечный результат лечения ЛУ ТБ среди больных, получавших лечение препаратами резерва, были выделены 2 группы:

1. «Социально адаптированные и курабельные» пациенты — 154 человека из 197 (78,2%), это были пациенты без грубых нарушений режима, которые имели перерывы в приеме препаратов, но среди них не было случаев досрочного прекращения лечения (самовольного или из-за асоциального поведения).

2. «Идеальные» пациенты — 58 человек, отобранные из группы «социально адаптированных и

курабельных». Эти пациенты были представлены работающими или учащимися, которые не нарушали режим ХТ и имели высокую приверженность к лечению. Эти «идеальные» пациенты составляли лишь 24,4% от всех больных ($n=197$), взятых на курс лечения ЛУ/МЛУ ТБ.

В «идеальной» и «социально адаптированной» группах больных результаты лечения оказались значительно выше средних показателей в общей группе (197 больных ЛУ ТБ). Прекращение бактериовыделения и закрытие CV составили 94,6% и 92,6% в «идеальной» группе и 88,6 и 87,5% (соответственно) у «социально адаптированных» пациентов.

Самыми важными факторами достижения эффекта лечения у больных ЛУ ТБ оказались приверженность к химиотерапии и возможность подобрать схему из не менее 5 противотуберкулезных препаратов на интенсивной фазе лечения [3, 13].

Изучение влияния других факторов на исход лечения больных с ЛУ ТБ выявило, что эффективность лечения зависит также:

- от объема поражения легочной ткани: при ТБ-процессе, выходящем за пределы доли легкого, показатели эффективности лечения были достоверно хуже, чем при поражении в пределах одной доли (по абациллированию — 58 и 89,5% соответственно, $p<0,05$; по закрытию CV — 52,5 и 87,6% соответственно, $p<0,05$);

- от социальной характеристики больных, которая оказывает очень сильное влияние на результаты лечения ЛУ ТБ: так, среди работающих и учащихся показатели эффективности лечения (абациллирование, закрытие полостей распада) были достоверно выше по сравнению с неработающими больными (по абациллированию — 89,1 и 69,5% соответственно, $p<0,05$; по закрытию CV — 86,7 и 63,8% соответственно, $p<0,05$); среди неработающих чаще отмечались отрывы от лечения и неблагоприятные исходы лечения;

- от количества принятых доз: выявлена закономерность между количеством принятых доз химиотерапии и эффективностью лечения больных ЛУ ТБ. Критической величиной, резко снижающей эффективность лечения, является прием менее 70% от запланированного количества доз. Так, среди принявших менее 70% доз, абациллирование достигнуто лишь в 56,5% случаев, тогда как среди принявших 70—100% доз — в 97,7% случаев ($p<0,05$), закрытие CV — 51,8 и 87,0% соответственно ($p<0,05$). При этом стоит отметить, что более длительные курсы лечения (прием на 20—50% больше от числа запланированных доз) не улучшали результаты лечения ЛУ ТБ, но приводили к увеличению стоимости курса химиотерапии.

Были исследованы причины недостаточной эффективности терапии среди больных ЛУ ТБ, получавших лечение препаратами резерва. Наиболее значимым фактором оказалось досрочное прекращение лечения (17,8%).

Вторым по значимости фактором, оказывающим негативное влияние на эффективность лечения больных ЛУ ТБ, явилось расширение спектра ЛУ к антибактериальным препаратам (АБП) резерва на курсе химиотерапии (7,33%). Среди больных ЛУ ТБ, получавших химиотерапию препаратами резерва, расширение спектра ЛУ МБТ было четко связано с количеством принятых доз химиотерапии, отражающим в конечном итоге приверженность пациента к лечению. У больных,

принявших во время основного курса лечения (ОКЛ) менее 50% от запланированных доз, расширение спектра ЛУ МБТ произошло в 20,6% случаев, у более приверженных к лечению больных — 8,6—10%.

Главными факторами риска расширения спектра лекарственной устойчивости на курсе химиотерапии явились отрывы и перерывы в лечении. Другой причиной расширения спектра ЛУ МБТ был объем поражения легочной ткани как отражение массивности микробной популяции. При обширных, выходящих за пределы доли туберкулезных процессах амплификация происходила достоверно чаще по сравнению с относительно ограниченными (в пределах сегмента, доли легкого) процессами. Так, при распространенном туберкулезе с поражением более одной доли амплификация выявлена у 24,69% больных, тогда как при ограниченном ТБ — у 12,5% ($p < 0,05$) [13].

Другие медико-социальные характеристики (пол, возраст, способ выявления, исходный профиль ЛУ) имели второстепенное значение или вообще не оказывали существенного влияния на эффективность лечения ЛУ/МЛУ ТБ. Последнее является свидетельством того, что при правильном индивидуальном подборе терапии с учетом ТЛЧ высокая эффективность отмечалась при самых сложных профилях ЛУ МБТ (кроме ШЛУ).

На основании результатов исследования были разработаны сроки химиотерапии больных ЛУ/МЛУ ТБ с оптимальным планируемым количеством доз в зависимости от спектра исходной ЛУ МБТ и объема поражения легочной ткани (таблица).

Плановые сроки продолжительности курса химиотерапии с применением препаратов резерва у больных ЛУ ТБ

ЛУ/МЛУ	Объем поражения ТБ	Плановая продолжительность курса ХТ (мес)	Плановая продолжительность курса ХТ (доз)
МЛУ (Н+R)	В пределах 1 сегмента	18	468
	В пределах 1 доли	21	546
	Более 1 доли	24	624
Значительная ЛУ (Н/R)	В пределах 1 сегмента	12	312
	В пределах 1 доли	15	390
	Более 1 доли	18	468

Основными критериями, по которым рассчитывалась продолжительность курса ХТ, были спектр ЛУ (МЛУ или значительная ЛУ), а также объем поражения легочной ткани. Должное число принятых доз — не менее 26 в мес.

Исследование распространенности ЛУ МБТ к одному и более препаратам резервного ряда среди больных ЛУ ТБ выявило нарастание лекарственной устойчивости к препаратам резерва за последние 5 лет с 44,4 до 61,8%.

Детальное изучение этой проблемы показало, что ЛУ к препаратам резервного ряда за счет возможной амплификации на курсе химиотерапии в Новокузнецке могла быть только у 4,76% из них. В остальных случаях, вероятно, имело место экзогенное заражение за счет того, что в специализированных противотуберкулезных учреждениях ФСИН региона не проводится отбор на лечение. Препараты резерва назначаются больным,

ранее неоднократно нарушавшим режим ХТ, что приводит к фактически запланированному расширению спектра ЛУ МБТ и формированию не только МЛУ, но и ШЛУ ТБ [2, 6].

Заключение. Предложенная тактика применения алгоритмизированного отбора на курс химиотерапии препаратами резерва является рациональной в условиях реальной фтизиатрической практики, обеспечивая максимальный результат при низком риске амплификации. Прекращение бактериовыделения было достигнуто в 94,6%, закрытие полостей распада — в 92,6% случаев у больных с высокой приверженностью к лечению и 88,6 и 87,5% (соответственно) у социально адаптированных пациентов.

Проблемы, выходящие за пределы медицинских аспектов, должны решаться совместно с социальными и юридическими службами (изоляция больных и создание хосписов для оказания паллиативной помощи больным с хроническими формами ЛУ ТБ, создание учреждений закрытого типа для неуправляемых больных ЛУ ТБ, лечение которых в обычных условиях невозможно). Отсутствие работы с этими категориями больных ЛУ ТБ уже привело к формированию эпидемии ЛУ ТБ, появлению МЛУ ТБ у детей и угрожает окончательной потерей возможности установления контроля над ТБ в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов, С.Е. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости МБТ. Взгляды и рекомендации международных организаций / С.Е. Борисов, Г.Б. Соколова // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3, № 12. — С.595—602.
2. Долгих, С.А. Лекарственная устойчивость к препаратам II ряда — новое качество эпидемии туберкулеза в РФ / С.А. Долгих, А.Л. Ханин // Сб. трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2010. — С.345.
3. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С.Е. Борисов, Е.М. Белиловский, Ф. Кук [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2007. — № 7. — С.17—25.
4. Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении пациентов с множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза легких / А.В. Левин, Е.А. Цеймах, П.Е. Зимонин [и др.] // Сб. трудов XX Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2010. — С.352.
5. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. Причины неэффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И.М. Астахова, Т.Н. Астахова, Н.В. Емец [и др.] // *Медицина в Кузбассе. Специальный выпуск*. — 2008. — № 8. — С.84—87.
7. Проекты методических рекомендаций: Концепции химиотерапии и этиологической диагностики туберкулеза в РФ на современном этапе // *Медицинский альянс*. — 2013. — № 1. — С.5—37.
8. Рабочее совещание ведущих фтизиатров России «Роль и место фторхинолонов в лечении больных туберкулезом» // *Проблемы туберкулеза*. — 2008. — № 8. — С.38—42.
9. Ридер, Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом: пер. с англ. / Г.Л. Ридер. — М.: Весь мир, 2001. — 192 с.
10. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 368 с.
11. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 512 с.

12. Ханин, А.Л. Вопросы о дефинициях и классификации лекарственно-устойчивого туберкулеза в России / А.Л. Ханин, С.А. Долгих // Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным туберкулезом в современных условиях: материалы межрегион. конф. — Омск, 2013. — С.41—45.
 13. Ханин, А.Л. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири / А.Л. Ханин, С.А. Долгих, И.Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — № 1. — С.9—17.
 14. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. — WHO/HTM/TB/2011.3. — 119 p. — URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501330_eng.pdf
- REFERENCES**
1. Borisov, S.E. Etiotropnoe lechenie tuberkuleza pri lekarstvennoi ustoychivosti MBT. Vzglyady i rekomendacii mezhdunarodnykh organizacii / S.E. Borisov, G.B. Sokolova // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 12. — С.595—602.
 2. Dolgih, S.A. Lekarstvennaya ustoychivost' k preparatam II ryada — novoe kachestvo epidemii tuberkuleza v RF / S.A. Dolgih, A.L. Hanin // Sb. trudov HH Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya. — М., 2010. — С.345.
 3. Dosrochnoe prekraschenie lecheniya v protivotuberkuleznykh stacionarah / S.E. Borisov, E.M. Belilovskii, F. Kuk [i dr.] // Problemy tuberkuleza. — 2007. — № 7. — С.17—25.
 4. Klapannaya bronhoblokaciya v kompleksnom lechenii pacientov s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'yu tuberkuleza legkih / A.V. Levin, E.A. Ceimah, P.E. Zimonin [i dr.] // Sb. trudov HH Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhaniya. — М., 2010. — С.352.
 5. Prikaz MZ RF ot 21.03.03 № 109 «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federacii».
 6. Prichiny neeffektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'yu / I.M. Astahova, T.N. Astahova, N.V. Emec [i dr.] // Medicina v Kuzbasse. Special'nyi vypusk. — 2008. — № 8. — С.84—87.
 7. Proekty metodicheskikh rekomendacii: Konceptii himioterapii i etiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza v RF na sovremennom etape // Medicinskii al'yans. — 2013. — № 1. — С.5—37.
 8. Rabochee soveshanie veduschih ftiziatrov Rossii «Rol' i mesto ftorhinolonov v lechenii bol'nykh tuberkulezom» // Problemy tuberkuleza. — 2008. — № 8. — С.38—42.
 9. Rider, G.L. Epidemiologicheskie osnovy bor'by s tuberkulezom: per. s angl. / G.L. Rider. — М.: Ves' mir, 2001. — 192 s.
 10. Tuberkulez s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'yu / pod red. I. Bastiana, F. Portals. — М.: Medicina i zhizn', 2003. — 368 s.
 11. Ftiziatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. M.I. Perel'mana. — М.: GEOTAR-Media, 2007. — 512 s.
 12. Hanin, A.L. Voprosy o definitsiyah i klassifikacii lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza v Rossii / A.L. Hanin, S.A. Dolgih // Aktual'nye voprosy okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym tuberkulezom v sovremennykh usloviyah: materialy mezhtregion. konf. — Омск, 2013. — С.41—45.
 13. Hanin, A.L. Problema lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza. Vozmozhnye puti resheniya na primere krupnogo promyshlennogo goroda Sibiri / A.L. Hanin, S.A. Dolgih, I.B. Viktorova // Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny. — 2011. — № 1. — С.9—17.
 14. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015: WHO progress report 2011. — WHO/HTM/TB/2011.3. — 119 p. — URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501330_eng.pdf