

## **РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Е.М. Скрягина, О.М. Залуцкая, \*А.Е. Скрягин, В.В. Солодовникова,

М.И. Дюсьмикеева, Д.А. Климук, А.П. Астровко

*ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,*

*\*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск*

Наблюдаемая во второй половине XX века тенденция постоянного уменьшения числа случаев туберкулеза (ТБ) в США закончилась в 1985 году, когда было зафиксировано увеличение заболеваемости [21]. В это же время наблюдается рост заболеваемости ТБ в развитых европейских странах, таких как Нидерланды, Швейцария, Норвегия, Дания, Италия, Германия [12]. В настоящее время туберкулез остается одной из самых распространенных инфекций в мире, представляя серьезную опасность для здоровья населения всего мира [2]. Среди причин роста заболеваемости туберкулезом наиболее значительной является распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью [9].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), который характеризуется резистентностью как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам (ПТП), рифампицину и изониазиду, является проблемой во многих странах мира [6, 11]. Примерно полмиллиона случаев этой формы заболевания регистрируется в мире ежегодно, причем половина из них у вновь выявленных больных и половина среди больных туберкулезом, которые получали лечение ранее [25]. Случай МЛУ туберкулеза может возникнуть как в результате передачи МЛУ штамма микобактерий от одного индивидуума к другому, так и в результате неадекватного лечения больного, который первоначально инфицирован чувствительным штаммом микобактерий. Неудачное лечение в отношении МЛУ-ТБ играет двойную роль. Оно может быть результатом лечения и

одновременно фактором риска развития МЛУ-ТБ. Этот дуализм феномена в настоящее время настолько широко признан, что больные МЛУ-ТБ всегда делятся на впервые выявленных и получавших лечение ранее [24]. Несмотря на определенное количество эпидемиологических исследований по МЛУ-ТБ, исследования фокусируются в основном на распространенности заболевания и лишь немногие посвящены анализу факторов риска. Если для лечения заболевания применяются ПТП первой линии, то результаты лечения крайне неудовлетворительны: излечение составляет 5-35% среди больных, получавших лечение ранее, и 12-60% среди впервые выявленных больных [20]. Лечение, включающее препараты второй линии, является значительно более эффективным [5, 6, 14, 18, 19, 22,]. Однако имеются отдельные сообщения о значительном количестве рецидивов заболевания после успешного лечения МЛУ-ТБ [3, 4, 8, 15, 16].

В последние годы в нашей республике отмечается негативная тенденция нарастания распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что является прогностически неблагоприятным фактором (рис. 1). При туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью заболевание протекает крайне тяжело, эффективность лечения при высокой его стоимости низка, что в итоге ведет к формированию источников повышенной эпидопасности, развитию практически неизлечимых форм заболевания, инвалидизации и увеличению смертности [1].

Учитывая сложившуюся эпидемическую ситуацию, вопросы усовершенствования системы эпиднадзора туберкулеза с МЛУ являются крайне актуальными [25].

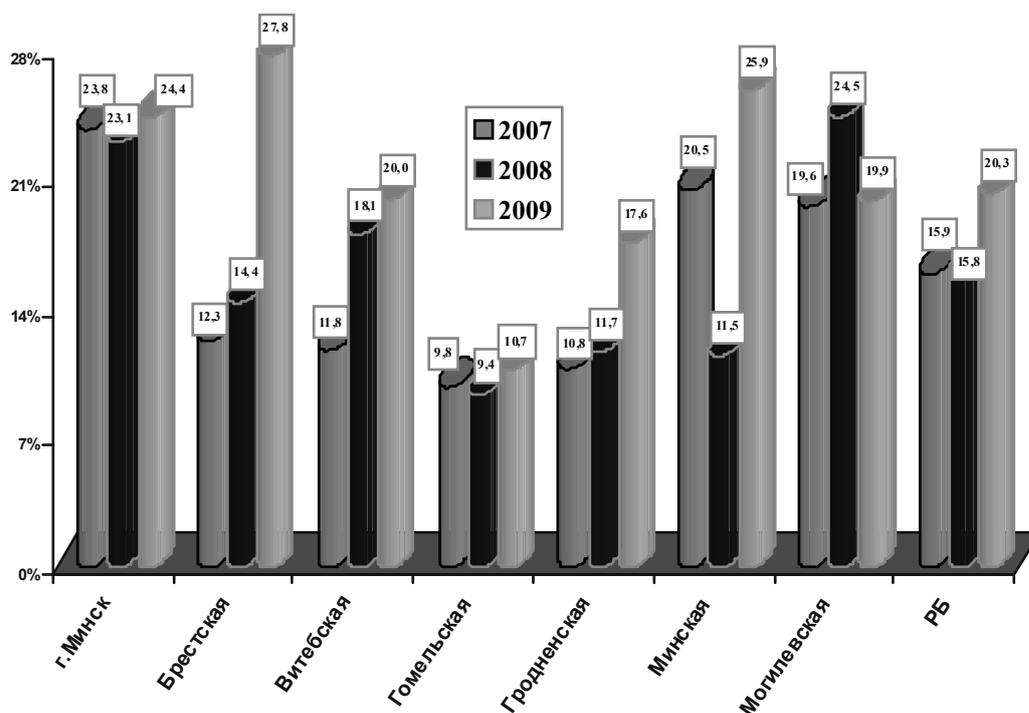


Рисунок 1. Удельный вес МЛУ (%) среди вновь выявленных больных туберкулезом – бактериовыделителей по областям РБ (2007-2009 гг.)

В Республике Беларусь на 01.01.2010 г. на учете состояло 12784 больных активным туберкулезом, в том числе 5746 бактериовыделителей, среди которых 2651 – постоянные бактериовыделители с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, 1257 человек – с хроническими формами туберкулеза.

При анализе эффективности лечения (по показателям абациллирования и летальности) в целом по республике установлено, что абациллирование контингентов бактериовыделителей без МЛУ составило: в 2003 г. – 48,7%, в 2004 г. – 52,9%, в 2005 г. – 49,2%, в 2006 г. – 50,0%, в 2007 г. – 52,8%, в 2008 г. – 63,6%, в 2009 г. – 67,4%; а абациллирование бактериовыделителей с МЛУ – 11,2% в 2003 г., 9,4% в 2004 г., 11,9% в 2005 г., 10,9% в 2006 г., 15,7% в 2007 г., 17,7% в 2008 г., 15,4% в 2009 г. (рис. 2).

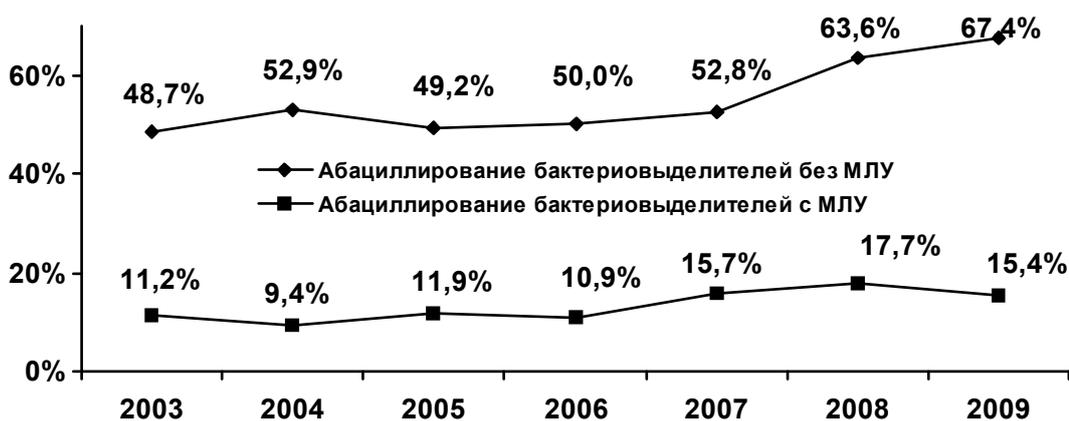


Рисунок 2. Абациллирование контингентов бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях республики

Летальность бактериовыделителей в 2003 г., 2004 г., 2005 г., 2006 г., 2007 г., 2008 г. и 2009 г. соответственно составила: без МЛУ – 9,3%, 9,7%, 11,3%, 9,2%, 7,1%, 7,1%, 7,8%; с МЛУ – 23,4%, 21,9%, 20,6%, 16,7%, 15,0%, 13,8%, 12,5% (рис. 3).

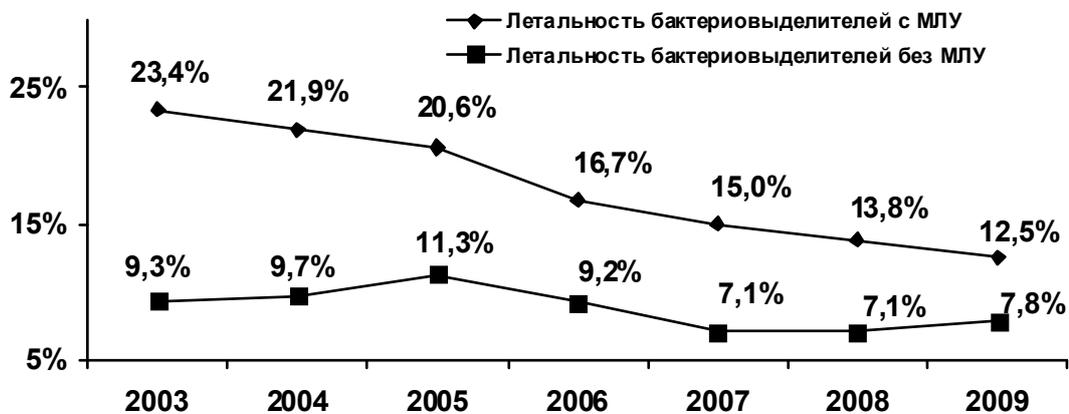


Рисунок 3. Летальность контингентов бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях республики

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) представляет собой один из вариантов МЛУ и вызывается микобактериями туберкулеза, устойчивыми одновременно к изониазиду, рифампицину, любому из фторхинолонов и одному из трех инъекционных ПТП с или без устойчивости к другим ПТП [11-13, 17]. Лечение туберкулеза с ШЛУ (ШЛУ-ТБ) гораздо более длительно (до 36 месяцев), дорого и менее эффективно по

сравнению с МЛУ туберкулезом [5, 7, 9, 10, 13]. Результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ значительно менее благоприятны по сравнению с МЛУ-ТБ. Литературные данные о распространенности и результатах лечения ШЛУ-ТБ в разных странах весьма малочисленны, противоречивы и неоднозначны [5, 23-25].

По данным республиканской референс-лаборатории, удельный вес ШЛУ штаммов МБТ, выделенных от ранее леченных пациентов, вырос за период с 2007 г. по 2009 г. в 2,5 раза и достиг 13,1% от общего числа выделенных штаммов микобактерий. Удельный вес ШЛУ штаммов, выделенных от впервые выявленных пациентов в 2007-2009 гг., остается неизменным и составляет 0,3% от общего количества штаммов.

В Республике Беларусь в настоящее время отсутствует достоверная информация об эффективности лечения ШЛУ-ТБ, поскольку когортное исследование МЛУ/ШЛУ-ТБ в республиканском масштабе начато в I квартале 2009 г., и первые его результаты планируется получить в 2012 г.

Целью данного исследования был проспективный анализ результатов лечения 49 пациентов с ШЛУ-ТБ, находившихся на лечении в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии».

#### **Материалы и методы**

Когортный анализ проводился в течение 36 месяцев от момента включения в исследование последнего из 49 пациентов.

В исследование были включены пациенты, у которых был установлен диагноз ШЛУ-ТБ в результате определения чувствительности к ПТП основного и резервного ряда методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и с использованием автоматизированной системы, начавшие первый курс индивидуализированной химиотерапии после 1 января 2004 г. Характеристика пациентов представлена на рис. 4.

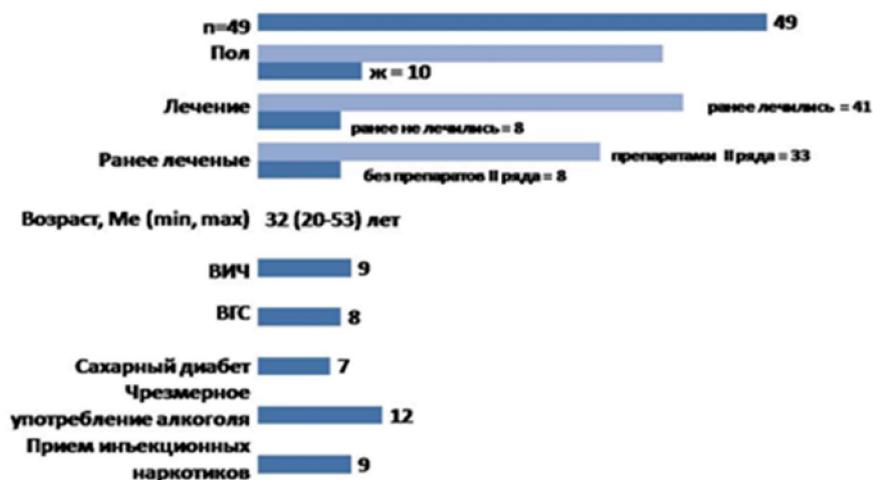


Рисунок 4 - Характеристика пациентов, включенных в когортное исследование

Пациентам в интенсивной фазе и фазе продолжения назначали не менее 4 ПТП из разных групп с доказанной или предполагаемой эффективностью (для амоксиклава, кларитромицина, линезолида определение лекарственной чувствительности не проводилось, чувствительность к моксифлоксацину определялась не всем пациентам).

Схема химиотерапии предусматривала прием ПТП не менее 6 дней в неделю. Интенсивную фазу проводили в течение не менее 4 месяцев после конверсии мокроты, установленной бактериоскопическим и культуральным методами. Продолжительность индивидуализированной химиотерапии составила не менее 18 месяцев после конверсии мокроты, установленной бактериоскопическим и культуральным методами. При назначении схемы химиотерапии степень предпочтения разных препаратов уменьшалась в следующем порядке: этамбутол, пипразинамид, аминогликозиды (амикацин, канамицин), циклопептиды (капреомицин), фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), карботиамиды (этионамид, протионамид), аналоги серина (цикloserин), антифолаты (ПАСК), препараты с неясной активностью (амоксилав, кларитромицин, линезолид).

## Результаты и обсуждение

Результаты лечения представлены на рис. 5.

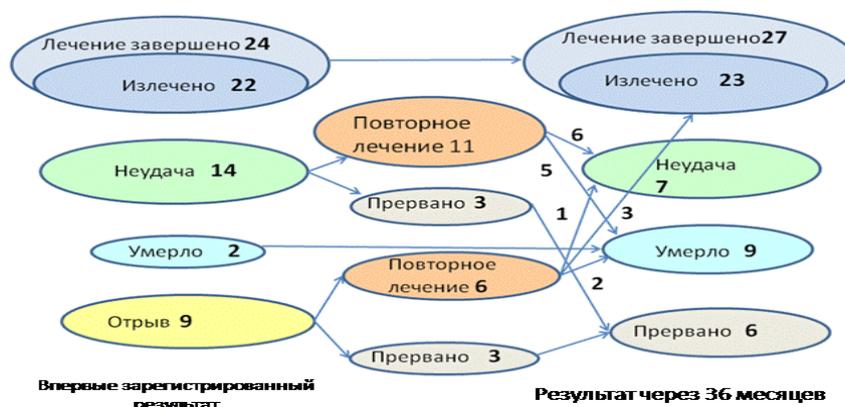
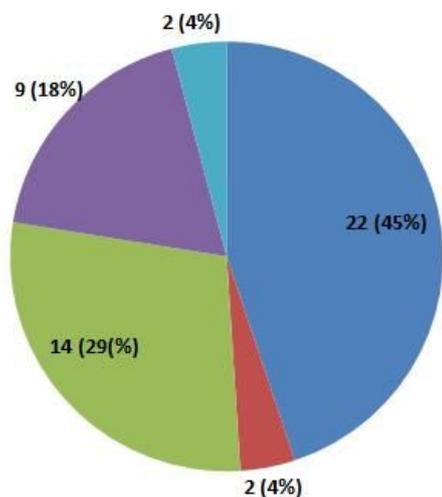


Рисунок 5 - Результаты лечения пациентов ШЛУ-ТБ, включенных в когортный анализ

Как следует из данных, представленных на рис. 5, впервые зарегистрированные результаты лечения были следующими: 24 пациента закончили лечение, 22 из них были излечены, у 14 пациентов зарегистрирована неудача в лечении, у 9 - отрыв от лечения, 2 пациента умерло. Через 36 месяцев лечение завершили 27 пациентов, из них излечено 23. У 7 пациентов зарегистрирована неудача в лечении, у 6 - отрыв от лечения, 9 пациентов умерло.

Суммарные данные об исходах лечения пациентов, включенных в когортное исследование, представлены на рис. 6.

Впервые зарегистрированный результат



Результат через 36 месяцев



Рисунок 6 - Исходы лечения пациентов, включенных в когортное исследование, через 12 и 36 месяцев лечения

Как следует из данных, представленных на рис. 6, увеличение срока наблюдения позволяет получить более определенные данные об эффективности лечения, поскольку пациенты, прерывавшие лечение, и пациенты с неудачей в лечении продолжали лечиться далее. С увеличением сроков наблюдения определенных результатов (лечение завершено, излечение, смерть) становится больше, а количество неопределенных результатов (неудача в лечении, отрыв от лечения) уменьшается.

В ходе исследования нами были определены факторы риска неблагоприятного исхода лечения пациентов с ШЛУ-ТБ (табл. 1). Под неблагоприятным исходом лечения подразумевали отрыв от лечения, неудачу в лечении, смерть.

Таблица 1 - Факторы риска неблагоприятного исхода лечения пациентов с ШЛУ-ТБ

Фактор	Относительный риск	95% ДИ
Мужской пол	1,62	0,60 – 4,41
Возраст > 40 лет	1,30	0,71 – 2,41
Предшествующее лечение	4,10	0,64 – 26,26
Предшествующее лечение препаратами второго ряда	4,62	1,66 – 12,86
Злоупотребление алкоголем	2,13	1,23 – 3,69
Употребление инъекционных наркотиков	1,67	0,92 – 3,03
ВИЧ	2,10	1,22 – 3,53
НСV	1,51	0,79 – 2,89
Сахарный диабет	1,76	0,90 – 3,20
Индекс массы тела < 18	2,72	1,52 – 4,86
Тяжелое состояние	2,07	1,22 – 3,53
Двухсторонний кавернозный процесс	3,56	1,63 – 7,52

Как следует из данных таблицы 1, факторами риска неблагоприятного исхода лечения были следующие: предшествующее лечение препаратами второго ряда, злоупотребление алкоголем, инфицирование ВИЧ, индекс массы тела <18, тяжелое состояние, двухсторонний кавернозный процесс.

Причинами смерти пациентов с ШЛУ-ТБ являлись распространение процесса с вовлечением ЦНС, прогрессирование дыхательной недостаточности, массивное легочное кровотечение, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность. Нами были определены факторы риска смертельного исхода пациентов с ШЛУ-ТБ (табл. 2).

Таблица 2 - Факторы риска смерти пациентов с ШЛУ-ТБ

Факторы	Относительный риск	Доверительный интервал (95%)
Мужской пол	0,80	0,20 – 3,15
Возраст > 40 лет	0,93	0,27 – 3,21
Предшествующее лечение	2,12	0,30 – 14,80
Предшествующее лечение препаратами второго ряда	1,88	0,44 – 7,92
Злоупотребление алкоголем	11,56	2,84 – 49,98
Употребление инъекционных наркотиков	4,11	1,46 – 11,59
ВИЧ	2,57	0,83 – 7,92
НСV	2,64	0,86 – 8,15
Сахарный диабет	2,17	0,62 – 7,69
Индекс массы тела < 18	8,08	1,93 – 33,76
Тяжелое состояние	6,43	2,28 – 18,11
Двухсторонний кавернозный процесс	2,53	0,72 – 8,80

Как следует из таблицы 2, факторами риска смерти были следующие: злоупотребление алкоголем, употребление инъекционных наркотиков, индекс массы тела <18, тяжелое состояние.

### **Выводы**

В результате когортного анализа результатов лечения 49 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью установлено следующее:

1. Индивидуализированная химиотерапия, основанная на результатах определения чувствительности к ПТП основного и резервного ряда, позволяет добиться излечения пациентов с ШЛУ-ТБ в 47% случаев;
2. Факторами риска неблагоприятного исхода лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ являются: предшествующее лечение препаратами второго ряда, злоупотребление алкоголем, ВИЧ, индекс массы тела <18, тяжелое состояние, двухсторонний кавернозный процесс;

3. Факторами риска смерти у пациентов с ШЛУ-ТБ являются: злоупотребление алкоголем, употребление инъекционных наркотиков, индекс массы тела  $<18$ , тяжелое состояние.

## Литература

1. Комплексная характеристика лекарственно-устойчивых форм туберкулеза в Республике Беларусь / Е.М. Скрыгина [и др.] // Медицинская панорама. – 2006. – № 10. – С. 37–41.
2. Сазыкин, В.Л. Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интегральных оценок / В.Л. Сазыкин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 36–39.
3. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition / G.B. Migliori [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 623–626.
4. Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico / M.L. Garcia-Garcia [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 630–636.
5. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: A retrospective cohort study / V. Leimane [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 318–326.
6. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru / C.D. Mitnick [et al.] // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 119–128.
7. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / C.D. Mitnick [et al.] // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 563.
8. Drug resistance among failure cases of tuberculosis: Is the standard re-treatment regimen adequate? / H.W. Quyn [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7. – P. 631–636.
9. Emergence of Extensive Drug Resistance during Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis / H.S. Cox [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 27. – P. 2398.

10. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET / G. Sotgiu [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009 . – Vol. 33, № 4. – P. 871–881.
11. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / K. Dheda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 27. – P. 2390.
12. Extensively drug-resistant tuberculosis, Italy and Germany / G.B. Migliori [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. –Vol. 13, № 5. – P. 780–782.
13. Extensively drug-resistant, tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital / C. Jeon [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46 (1). – P. 42–49.
14. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: A national cohort study in Peru / P.G. Suarez [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1980–1989.
15. Frequency of recurrence among MDR-TB cases “successfully” treated with standardised short-course chemotherapy / G.B. Migliori [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. –P. 858–864.
16. Influence of anti-tuberculosis drug resistance on the treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS in Riyadh, Saudi Arabia / R. Singla [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6. – P. 585–591.
17. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis: epidemiology and control / A. Matteelli [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2007. – Vol. 5, № 5. – P. 857–871.
18. Programmes and principles in treatment of multi-drug resistant tuberculosis / J.S. Mukherjee [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 474–481.
19. Self-administered, standardized regimens for multi-drug resistant tuberculosis in South Korea / S.K. Park [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. –Vol. 8. – P. 361–368.

20. Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. Treatment outcomes in six countries / M. Espinal [et al.] // JAMA. – 2003. –Vol. 283. – P. 2537–2545.
21. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City / T.R. Frieden [et al.] // New England J. of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – P. 521–526.
22. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital / D.J. Palmero [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 778–784.
23. Treatment and management of MDR-TB in Latvia / V. Leimane // Bulletin of the World Health Organization. – 2007. –Volume 85, № 5. – P. 325–420.
24. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance Report No. 3 – Geneva: WHO, 2004. – 201 p.
25. World Health Organization. Global tuberculosis control: Surveillance, planning and financing. – Geneva: WHO, 2006. – 108 p.

Результаты когортного анализа лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью

Е.М. Скрягина, О.М. Залуцкая, \*А.Е. Скрягин, В.В. Солодовникова,  
М.И. Дюсьмикеева, Д.А. Климук, А.П. Астровко

*ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,*

*\*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск*

### **Резюме**

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, химиотерапия, когортный анализ.

Целью исследования был анализ результатов лечения 49 пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью.

Индивидуализированная химиотерапия позволяет добиться излечения в 47% случаев. Факторами риска неблагоприятного исхода лечения являются предшествующее лечение препаратами второго ряда, злоупотребление алкоголем, ВИЧ, ИМТ <18, тяжелое состояние, двухсторонний кавернозный процесс; факторами риска смерти - злоупотребление алкоголем, употребление инъекционных наркотиков, ИМТ <18, тяжелое состояние.

Results of cohort analysis of treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis.

Skrahina A. M., Zalutskaya A. M., \*Skrahin A. E., Solodovnikova V.V.,  
Dziusmikeyeva M. I., Klimuk D. A., Askrovko A. P.

*Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology*

*\*Belarusian State Medical University, Minsk*

### **Summary**

Keywords: tuberculosis, extensively drug resistant, chemotherapy, cohort analysis.

The aim of the study was analysis of treatment results of 49 patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB).

The individualized chemotherapy resulted in 47% cure rate. The risk factors for unfavorable outcome were previous treatment with second line drugs, excessive alcohol use, HIV co-infection, BMI less than 18, severe clinical condition and bilateral cavitory lesions; the risk factors for death were excessive alcohol use, injection drug use, BMI less than 18 and severe clinical condition.

Скрягина Елена Михайловна

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»

зам. директора по науке, д.м.н.

раб. тел.: 289 83 56

моб. тел.: +375 29 679 98 71