

УДК 616–002.5: 579.873.21: 615.281.873.21

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ И ПОЛНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Е.М. Скрягина¹, Г.Л.Гуревич¹, А.П. Астровко¹, В.В. Солодовникова¹, В.Я.
Кралько¹,

М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрягин², Я.И. Исайкина³, З.И. Рогова¹,
С.Б. Сеткина⁴, И.П. Черныш⁴, А.М. Кучко⁴

¹ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

³ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск

⁴УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск

Туберкулез (ТБ) — это заболевание, от которого до сих пор ежегодно во всем мире умирает около 1,4 млн. человек и которое является основной причиной смертности среди пациентов с ВИЧ/СПИД. Из 9,4 млн. новых случаев заболевания туберкулезом каждый год 440 тысяч — это пациенты с формами, устойчивыми к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС). За последние десять лет лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ) развился приблизительно у пяти миллионов человек, однако менее 1% из них имели доступ к адекватному лечению, и полтора миллиона из них погибли.

Причины такой ситуации, при которой лишь малый процент пациентов имеет возможность получить соответствующее лечение, кроются в сочетании нескольких факторов. Лечение ЛУ-ТБ осложнено с точки зрения построения лечебной программы: лечение индивидуализированное, специально подстроенное под то, к каким лекарствам у пациента развилась устойчивость. Оно длительное и тяжелое, при этом достаточно часто развиваются побочные эффекты. Сложность лечения приводит к тому, что значительные ресурсы выделяются на консультирование пациентов относительно приверженности к лечению, на лечение побочных эффектов и на оказание психологической помощи — и все это налагает большие требования на кадры и человеческие ресурсы.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) — понятие, которое используется для описания штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), демонстрирующих устойчивость к одному или более ПТЛС первого ряда. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) определяется как туберкулез, который устойчив к лечению как минимум двумя наиболее сильными ПТЛС - изониазидом (H) и рифампицином (R).

В последнее время появилась и распространяется еще более тяжелая форма заболевания – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), характеризующийся дополнительной устойчивостью к любому из аминокликозидов (гликопептидов) и фторхинолонов [27].

Туберкулез с полной лекарственной устойчивостью (ПЛУ-ТБ) является общим термином для туберкулеза, который устойчив к более широкому

кругу ПТЛС, чем ШЛУ-ТБ. МБТ, вызывающая ПЛУ-ТБ, устойчива, по крайней мере, ко всем ПТЛС, к которым в настоящее время существуют стандартизированные и достоверные методы определения устойчивости. ПЛУ-ТБ вначале был обнаружен в некоторых странах мира, Индии, Иране и Италии [13, 19, 24, 26]. Однако этот феномен уже встречается и в Беларуси [20].

В результате исследования по надзору за лекарственной устойчивостью МБТ в Республике Беларусь, доля МЛУ-ТБ среди вновь выявленных пациентов с ТБ и среди пациентов, получавших ранее лечение ПТЛС, составила соответственно 32,3% (ДИ 95%: 29,7–35,0) и 75,6% (ДИ 95%: 72,1–78,85). Это является самым высоким показателем МЛУ-ТБ во всем мире, зафиксированным документально среди стран, проводивших исследования по надзору за лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ. Также впервые получены достоверные данные о распространенности ШЛУ среди пациентов с МЛУ-ТБ. Доля ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-ТБ составила 11,9% (ДИ 95%: 9,7–14,6).

Возможности химиотерапевтического лечения ШЛУ/ПЛУ-ТБ крайне ограничены. Схемы лечения, основанные на принципах доказательной медицины, до сих пор не разработаны. Успех лечения варьирует от 22% до 68%, смертность – от 4% до 37%. Кроме того, количество рецидивов заболевания после излечения достаточно высоко. Учитывая длительность, токсичность и ограниченную эффективность существующего лечения, основным приоритетом в настоящее время является улучшение протокола лечения ШЛУ/ПЛУ-ТБ.

Основными подходами в организации лечения пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ являются:

1. При диагностике туберкулеза, направленной на выявление МБТ в мокроте и других биологических образцах, с самого начала следует применять тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ), в том числе «быстрые», основанные на методах амплификации нуклеиновых кислот, (GenExpert, HAIN), результаты которых могут быть известны через несколько часов.

2. После получения результатов «быстрых» тестов (резистентность к R+H) и до получения результатов ТЛЧ на основе культуральных методов схема лечения должна включать как минимум 5 ПТЛС и основываться на данных о предыдущем приеме пациентом ПТЛС, данных о распространенности лекарственной устойчивости МБТ в конкретном регионе и данных о контактах пациента.

3. После получения результатов ТЛЧ на основе культуральных методов к ПТЛС 1-го и 2-го рядов, и подтверждения диагноза ШЛУ/ПЛУ-ТБ схема лечения корректируется: химиотерапевтический режим должен включать как минимум четыре ПТЛС, к которым чувствительность МБТ установлена лабораторно, либо имеется ее высокая вероятность (несмотря на лабораторную устойчивость). В схему рекомендуется включать моксифлоксацин, капреомицин и пиперазид, несмотря на лабораторное

определение устойчивости к этим ПЛТС. Капреомицин пациент должен получать не менее 6 месяцев.

4. В химиотерапию ШЛУ/ПЛУ-ТБ следует включать ПТЛС 5-й группы (линезолид, имипенем/циластатин, клофазимин). В будущем при получении информации о безопасности и клинической эффективности новых ПТЛС (деламанид, бедаквилин) и регистрации их в Беларуси, необходимо их включение в схему химиотерапии ШЛУ/ПЛУ-ТБ.

5. Курс химиотерапии ШЛУ/ПЛУ-ТБ проводят в течение как минимум 20 месяцев.

6. Помимо введения в режимы химиотерапии новых ПТЛС (эта возможность при данной форме туберкулеза ограничена) и новых подходов к хирургическому лечению постоянно продолжается поиск эффективных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы организма. Одним из современных терапевтических подходов является цитотерапия мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

Сразу после подтверждения диагноза ШЛУ/ПЛУ-ТБ следует рассмотреть возможность применения лечения ММСК.

7. Не используется интермиттирующий режим приема ПТЛС.

8. Необходимо проводить мероприятия по предотвращению и лечению побочных эффектов для каждого из используемых ПТЛС:

- обеспечение высокого уровня клинико-лабораторной и функциональной диагностики (включая расширенный биохимический анализ крови, ЭКГ, аудиограмму) на регулярной основе;

- постепенное начало лечения для труднопереносимых ПТЛС;

- можно разделять прием этионамида (протионамида), циклосерина и ПАСК;

- использовать весь возможный спектр лекарственных средств для купирования побочных эффектов.

9. В процессе лечения ввиду того, что нет большого опыта использования подобных комбинаций ПТЛС, необходим тщательный активный лекарственный мониторинг.

10. В связи с длительностью терапии и большим количеством побочных эффектов особенно важно установление комплайнса между медицинским персоналом и пациентом. Следует также рассмотреть применение мер, направленных на психологическую и социальную поддержку, своевременное выявление и лечение алкогольной и наркотической зависимости.

Как уже указывалось выше, одним из самых важных направлений борьбы с распространением ШЛУ/ПЛУ-ТБ является введение в схемы лечения таких пациентов ПТЛС 5 группы. Вторым важным направлением действий по борьбе с распространением широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза является повышение приверженности пациентов лечению, в том числе путем улучшения переносимости многокомпонентной противотуберкулезной терапии, что в

свою очередь реализуется путем оптимизации мониторинга фармакотерапии, учета индивидуальных особенностей при назначении и ведении пациентов, наиболее раннего выявления неблагоприятных изменений в состоянии и принятии надлежащих корректировочных мер.

Включение ПТЛС 5 группы в схемы химиотерапии сопряжено с рядом дополнительных рисков, обусловленных недостаточной изученностью применения ПТЛС данной группы у пациентов с туберкулезом, ограниченностью сведений по профилю их эффективности и безопасности при назначении пациентам с сопутствующей патологией и одновременно со множественной сопутствующей терапией, а также ограниченностью знаний по эффективности у данной группы пациентов. Это обуславливает необходимость введения дополнительного механизма контроля безопасности и эффективности комбинированной химиотерапии, включающей ПТЛС 5 группы.

В целях решения данных задач на этапе внедрения в стандарты лечения пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ линезолида была разработана и внедряется программа когортного мониторинга безопасности, которая заключается в установлении более тщательного стандартизованного контроля за безопасностью пациентов и эффективностью комбинированной противотуберкулезной терапии. Когортный мониторинг по своему дизайну представляет собой проспективное наблюдательное неинтервенционное исследование. Состояние пациента на момент назначения лечения является точкой сравнения, в дальнейшем через установленные промежутки времени на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения выполняется клиническая и лабораторная оценка состояния пациента с выявлением и объективизацией всех возможных изменений состояния по сравнению с первоначальными параметрами. Важным элементом когортного мониторинга являются формы регистрации данных, которые используются для сбора данных о состоянии пациента на момент назначения мониторируемой терапии и в дальнейшем в каждой контрольной точке. Информативность и полнота собираемых данных определяют как возможность раннего выявления неблагоприятных изменений и принятия корректировочных мер, так и их дальнейшее использование для определения направлений оптимизации противотуберкулезной терапии, улучшения ее безопасности и эффективности, повышения приверженности пациентов лечению. Форма начала лечения включает в себя данные о состоянии пациента по основному заболеванию (ШЛУ/ПЛУ-ТБ); всей сопутствующей патологии на момент назначения химиотерапии, имеющихся на момент включения пациента в когорту нежелательных клинических симптомах, а также важных лабораторных параметрах, включающих оценку состояния функции почек, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, кровяной системы, иммунной системы, углеводного и жирового обмена, электролитного баланса. Форма оценки лечения включает описание всех изменений состояния пациента по результатам клинического/лабораторного мониторинга, данные по мониторингу динамики основной патологии

(включая тест на лекарственную чувствительность МБТ), комплекс лабораторных данных, позволяющих выполнить оценку в динамике состояния функции почек, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, кроветворной системы, иммунной системы, углеводного, жирового, пуринового обмена, электролитного баланса, а также результаты регулярной функциональной диагностики проявлений нейротоксичности, ототоксичности, офтальмотоксичности, кардиотоксичности. Форма оценки лечения также предусматривает включение описания и результатов мер по купированию побочных реакций. При обработке и оценке выявляемых побочных реакций используется алгоритм оценки причинно-следственной взаимосвязи между нежелательным изменением состояния пациента и одним из компонентов фармакотерапии. Полученные данные по оценке безопасности и эффективности терапии вносятся в специальную базу данных, позволяющую в последующем выполнить системный анализ профиля безопасности компонентов фармакотерапии, определить факторы риска проявления различных видов токсичности, оценить эффективность стратегии мониторинга, предотвращения и купирования побочных реакций.

Введение интенсивного когортного мониторинга позволяет повысить безопасность и эффективность противотуберкулезной терапии у пациентов с широко лекарственно-устойчивым туберкулезом с учетом индивидуальных особенностей пациента, повысить приверженность пациентов лечению, получить важные систематизированные данные по профилю эффективности и безопасности препаратов 5 группы при назначении в рамках комбинированной терапии с учетом сопутствующей патологии и факторов риска, внедрить в медицинскую практику подходы по надлежащему репортированию, внедрить механизмы быстрого выявления изменения профиля безопасности лекарственных средств и обеспечить рациональное, эффективное и безопасное применение данной комбинированной терапии.

У части пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ на фоне проведения адекватного курса химиотерапии активность туберкулезного процесса сохраняется. В ряде случаев среди впервые выявленных пациентов и особенно среди ранее леченных, диагностируются тяжелые формы туберкулеза по типу казеозной пневмонии. Дополнительным резервуаром туберкулезной инфекции являются пациенты с хроническими деструктивными процессами в легких, которые на протяжении нескольких лет являются активными бактериовыделителями [5].

Наиболее клинически, эпидемиологически и прогностически значимыми критериями успешного лечения являются прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада на фоне химиотерапии [1, 2, 3, 4, 6]. Прекращение бактериовыделения при ШЛУ/ПЛУ-ТБ в течение трех месяцев от начала лечения, либо снижение его массивности свидетельствует о том, что назначенная схема химиотерапии оказывает бактерицидное воздействие на МБТ, и при условии ежедневного приема ПТЛС в течение не менее 18 месяцев пациент и врач вправе рассчитывать на успешное лечение данного случая туберкулеза [6, 7]. Сохранение полости распада легочной

ткани может способствовать продолжению/возобновлению бактериовыделения, так как в стенках каверны могут присутствовать МБТ, размножение и выделение которых приводит как к распространению инфекции на здоровые участки легочной ткани у данного пациента, так и выделению МБТ в окружающую среду во время разговора, кашля и др. Химиотерапевтическое лечение данной категории пациентов без хирургического вмешательства приводит к прогрессированию/рецидивированию туберкулеза и распространению туберкулезной инфекции в обществе [7, 8].

Хирургическое лечение осуществляется в случаях отсутствия положительной динамики туберкулезного процесса на фоне лечения ШЛУ/ПЛУ-ТБ и при отсутствии противопоказаний. Целью оперативного лечения является удаление очага инфекции.

Показаниями для хирургического вмешательства являются:

- высокая вероятность неудачного исхода лечения;
- наличие тяжелых осложнений (кровохарканье/кровотечение, бронхоэктазы, бронхоплевральный свищ, эмпиема);
- сохранение/возобновление бактериовыделения на фоне химиотерапии.

Хирургическое вмешательство проводится на начальной стадии лечения (в первые 3-6 месяцев).

Оценка состояния пациента перед проведением хирургической операции включает рентгенографию, томографию и/или компьютерную томографию грудной клетки, чтобы оценить распространенность поражения легких, углубленное исследование функциональных показателей и анализ газов крови.

До проведения оперативного лечения пациент должен получать как минимум 4 эффективных ПТЛС. Перед операцией усиливается режим лечения, добавляется инъекционный ПТЛС, прием которого после операции продолжают в зависимости от сроков абацилирования.

У пациентов с бациллярностью на момент операции или выделения культуры МБТ из операционного материала последующее лечение должно продолжаться не менее 18 месяцев от даты абацилирования.

У небациллярных пациентов на момент операции и без выделения культуры МБТ из операционного материала последующее лечение должно продолжаться, пока не пройдет минимум 18 месяцев после даты абацилирования, но не менее 6 месяцев после проведения операции.

Противопоказаниями к хирургическому лечению туберкулеза у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью являются: невозможность назначить эффективную схему химиотерапии; побочные реакции, требующие отмены ПТЛС, отсутствие приверженности лечению; хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; диссеминированный туберкулез; двусторонний распространенный процесс.

Выбор вида операции осуществляется по следующим принципам: рекомендуются резекционные виды операций, предпочтительно малого

объема (атипичные резекции, сегментэктомии, как исключение - лобэктомии); предпочтение отдается видеоассистированным торакоскопическим операциям; пульмонэктомия проводится как операция отчаяния.

Актуальность проблемы клеточной терапии лекарственно устойчивого туберкулеза с использованием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в настоящее время высока. Ранее на доклинических исследованиях был показан антимикробный эффект ММСК. Так, Meisel R. и соавт. показали, что стимуляция человеческих ММСК воспалительными цитокинами индуцирует широкий спектр антимикробных эффекторных функций, запускаемых индолеамин-2,3-диоксигеназой (IDO) [18]. Van Linthout S. и соавт. показали, что ММСК также снижают оксидативный стресс при экспериментальном остром Коксаки-вирусном эндокардите у морских свинок [25]. ММСК усиливают фагоцитоз и бактериальный клиренс посредством регуляции генов воспаления и фагоцитоза в экспериментальной модели сепсиса [14, 17].

Большинство ММСК, введенных внутривенно, из-за своих размеров и специфических адгезивных свойств попадает в легкие и остается в них [9, 11, 15, 22, 23]. Потенциальный терапевтический эффект репарации/регенерации легочной ткани показан в ряде преклинических экспериментальных работ по применению ММСК при синдроме острого повреждения легких [12, 16, 28]. Показан также эффект ММСК в отношении предотвращения формирования фиброза легких [21].

ММСК имеют следующие свойства, делающие их наиболее перспективными для применения в цитотерапии: 1) легкость получения; 2) высокий пролиферативный потенциал; 3) генетическая стабильность; 4) воспроизводимость основных характеристик.

Трансплантат ММСК создается для каждого пациента индивидуально. Подробная методика представлена в журнале Lancet [10]. Все полученные *in vitro* ММСК должны быть морфологически однородны, иметь фибробластоподобную форму и морфологически не проявлять признаков «старения». Для аутологичной трансплантации пациенту используют только свежеприготовленную культуру ММСК, срок приготовления которой составляет 2-4 часа до введения. При контроле на контаминацию ни в одной клеточной культуре не должно быть выявлено патогенов. При получении аутотрансплантата ММСК используют ($M \pm m$) $55,3 \pm 1,88$ мл костного мозга, из которого выделяют $273,17 \pm 41,77 \times 10^6$ мононуклеарных клеток. Для получения достаточного количества ММСК продолжительность культивирования составляет от 27 до 44 дней. Количество ММСК на выходе составляет медиана (мин-макс) $68,5 (13,2-135) \times 10^6$, что соответствует ($M \pm m$) $1,08 \pm 0,11$ ММСК/кг массы пациента. CD90 антиген экспрессирует 98,7% (75,7% – 99,9%) клеток, CD105 антиген - 93,9% (75,1% – 99,5%) клеток, и CD44 антиген - 99,7% (71,9% – 99,9%) клеток. Экспрессия CD45 и CD34 составляет в каждом из полученных образцов ММСК менее 1%, наличие

CD14 антигена выявляется менее чем у 2% клеток перед реинфузией. Жизнеспособность ММСК должна быть 98% (95%-99%).

Все пациенты во время инфузии и в ранний пост-инфузионный период должны мониторироваться на предмет осложнений и побочных эффектов.

На базе ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» проведено лечение ММСК 30 пациентам с ШЛУ/ПЛУ-ТБ. Когортный анализ результатов лечения показал достоверное преимущество применения ММСК (рис. 1).

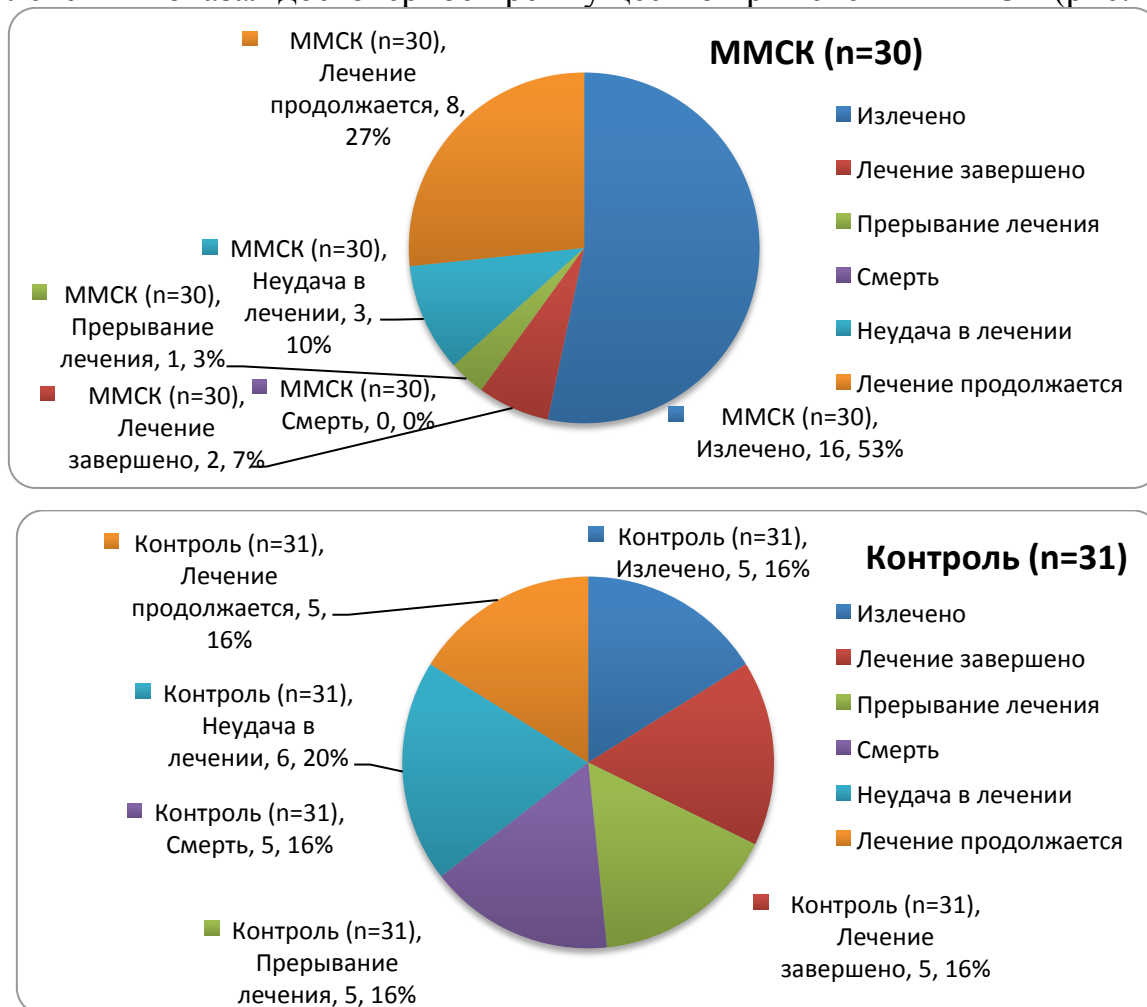


Рисунок 1. Результаты когортного анализа пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ

Без учета пациентов, продолжающих лечение, успешное лечение (излечение + лечение завершено) наблюдалось у 18 из 22 (82%) пациентов группы ММСК и только у 10 из 26 (38%) пациентов из группы индивидуализированной химиотерапии (ИХТ), ОР (95% ДИ) 2,127 (1,250; 3,595), $p=0,0048$.

Пропорция пациентов с конверсией мокроты (получение 2-х подряд отрицательных результатов культуры с промежутком в 1 месяц) после 6 месяцев ИХТ была достоверно выше в группе пациентов, получивших ММСК, по сравнению с контролем (90% и 68% соответственно, относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)), 1,328 (0,014–1,741), $p=0,039$). Длительность периода бактериовыделения среди пациентов с конверсией мокроты в культуре была значительно короче у пациентов,

получивших ММСК в качестве адъювантной терапии, и составила медиана (мин-макс) 32 (27-156) и 63 (28-178) дня соответственно, $p=0,036$ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты лечения (конверсия мокроты)

	Конверсия мокроты за 6 мес., (культура)		Длительность бактериовыделения среди пациентов с конверсией мокроты, дни (мин-макс.)
	абс.	%	
Основная группа (ИХТ+ММСК)	27 (n=30)	90%	32 (27-156) (n=27)
Контрольная группа (ИХТ)	21 (n=31)	68%	63 (28-178) (n=22)
	ОР (95% ДИ) 1,328 (0,014–1,741) $p=0,039$		U-Тест Манна-Уитни $p=0,036$

Примечание: ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал);

ИХТ – индивидуализированная химиотерапия;

ММСК - мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

Динамика рентгенологической картины после 6 месяцев ИХТ, оцениваемая по балльной системе, показала, что в целом рентгенологические улучшения в процессе лечения были свойственны пациентам обеих групп [7]. R-балл достоверно снижался как у пациентов, получивших ММСК, медиана (25-й–75-й процентиля) 55 (10; 65) и 10 (5; 55), $p<0,001$, так и у пациентов, получавших только ИХТ, 50 (20; 65) и 25 (10; 60), $p=0,013$. Пропорция пациентов с положительной рентгенодинамикой за 6-ти месячный период лечения была выше, хотя и недостоверно, в группе ММСК по сравнению с контролем, 77% и 58%, $p=0,129$. Степень улучшения рентгенограмм, оцениваемая по снижению рентгенологического балла, была также выше, хотя и недостоверно, у пациентов, получивших ММСК, медиана (25-й–75-й процентиля) 15 (5; 45) и 10 (5; 20), $p=0,821$ (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лечения (рентгенологическая динамика)

	Основная группа (ИХТ+ММСК)	Контрольная группа (ИХТ)	p-value
R-балл ₀ Me (25%-75%)	55 (10; 65)	50 (20; 65)	U-Тест Манна-Уитни, $p=0,415$
R-балл ₆ Me (25%-75%)	10 (5; 55)	25 (10; 60)	U-Тест Манна-Уитни, $p=0,383$
	Wilcoxon t-test $p<0,001$	Wilcoxon t-test $p=0,013$	
Кол-во пациентов с улучшением рентгенограммы,	абс. (%) 23(77%) (n=30)	абс. (%) 18 (58%) (n=31)	ОР (95% ДИ) 1,32(0,922-1,889) $p=0,129$

абс (%)			
Степень улучшения рентгенограммы (R-балл ₀ - R-балл ₆), балл, Ме (25%-75%)	15 (5; 45) (n=23)	10 (5; 20) (n=18)	U-Тест Манна-Уитни p=0,821

Примечание: Ме (25%-75%) – медиана (25-й – 75-й процентиля);

R-балл₀ – рентгенологический балл до начала ИХТ;

R-балл₆ – рентгенологический балл после 6 месяцев ИХТ.

Аутооттрансплантат ММСК может быть получен в достаточном количестве путем экспансии в культуре из костного мозга пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ, получавших терапию ПТЛС. Процедура реинфузии ММСК является безопасной и не требует дополнительного медикаментозного сопровождения. Применение аутологичных ММСК при ШЛУ/ПЛУ-ТБ на фоне индивидуализированной химиотерапии ускоряет конверсию мокроты и в конечном итоге улучшает окончательные результаты лечения пациентов.

Таким образом, только комплексное сочетание адекватной химиотерапии с качественным клиническим мониторингом за побочными реакциями; хирургическими методами лечения; применением ММСК; установлением комплайенса между медицинским персоналом и пациентом; психологической и социальной поддержкой; своевременным выявлением и лечением сопутствующих заболеваний приведет к повышению эффективности лечения пациентов с ШЛУ/ПЛУ-ТБ и снижению распространения этой наиболее эпидемически опасной формы ТБ среди населения Республики Беларусь.

Литература

1. Bogush L., Sorokin M. (1969) Hirurgicheskoe lechenie pacientov tuberkulezom pri krovoharkan'yah i krovotecheniyah [Surgical treatment of TB patients with hemoptysis and bleeding]. Moscow: Medicine. (in Russian)
2. Skryagina E., Gurevich G., Astrovko A., Zaluckaya O. (2012) Klinicheskoe rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza i ego lekarstvenno-ustojchivyh form [Clinical guidelines for the treatment of tuberculosis and drug-resistant forms]. Minsk. (in Russian)
3. Moroz V., Bobrinskaya I., Vasil'ev V., Kuzovlev A., Spiridonova E., Tishkov E. (2011) Serdechno-legochnaya i cerebral'naya reanimaciya [Cardiopulmonary and cerebral resuscitation]. Moscow: RAMS. (in Russian)
4. Repin Yu. (2001) Taktika hirurgicheskogo lecheniya pacientov lekarstvenno-ustojchivym tuberkulezom legkih [Surgical treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis]. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya, no 1, pp. 46–51.
5. World Health Organization: Department «Stop TB» (2007) Rukovodstvo po programmnomu vedeniyu lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza [Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis], Geneva, WHO. (in Russian)

6. Surkova L., Dyus'mikeeva M., Vasilevskij A., Lavor Z., Kazakov A., Tamashakina G. (2001) Citomorfologicheskie metody diagnostiki boleznej organov dyhaniya [Cytomorphological methods of diagnosis of respiratory diseases]. – Minsk: BGMU. (in Russian)

7. Gel'berg I., (2009) Ftiziatriya [Phthisiatry]. Minsk: Higher School. (in Russian)

8. Hirurgicheskoe lechenie tuberkuleza legkih. Available at: <http://meduniver.com/Medical/Xirurgia/850.html> (accessed 03 March 2012).

9. Barbash I., Chouraqui P., Baron J., Feinberg M., Etzion S. (2003) Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*, vol. 108, pp. 863–868.

10. Condos R., Rom W., Schluger N. (1997) Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet*, vol. 349, pp. 1513–5.

11. Gao J., Dennisa J., Raymond F., Lundberga M. (2001) The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs* (Print), vol. 169, pp. 12–20.

12. Gupta N., Su X., Popov B., Lee J., Serikov V., Matthay M. (2007) Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Journal of Immunology*, vol. 179, no 3, pp. 1855–63.

13. Katherine R. (2012) Totally drug-resistant TB emerges in India. *Nature*, no 13, pp. 12–20.

14. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J., Matthay M. (2010) Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, vol. 28, no 12, pp. 2229–38.

15. Lee, R., Pulin, A., Seo, M. (2009) Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Stem Cells*, vol. 5, pp. 54–63.

16. Matthay M., Thompson B., Read E., McKenna D., Liu K., Calfee C., Lee J. (2010) Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury. *Chest*, vol. 138, no 4, pp. 965–72.

17. Mei S., Haitsma J., Dos Santos C., Deng Y., Lai P., Slutsky A., Liles W., Stewart D. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 182, no 8, pp. 1047–57.

18. Meisel R., Brockers S., Heseler K., Degistirici Ö., Bülle H., Woite C., Stuhlsatz S., Schwippert W., Jäger M., Sorg R., Henschler R., Seissler J., Dilloo D., Däubener W. (2011) Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, vol. 25, pp. 648-654.

19. Migliori GB¹, De Iaco G, Besozzi G, Centis R, Cirillo DM. (2007) First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Eurosurveillance*, vol. 12, no 20, pp. 17.

20. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchyk E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., de Colombani p., Dara V., van Gemert W., Zignol M. (2013) Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ*, vol. 91(1), pp. 36–5.

21. Ortiz L., Gambelli F., McBride C., Gaupp D., Baddoo M., Kaminski N., Phinney D. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 100, no 14, pp. 8407–11.

22. Sackstein R., Merzaban J., Cain D., Dagia N., Spencer J., Lin C., Wohlgemuth R. (2008) Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nature Medicine*, vol. 14, pp. 181–187.

23. Schrepfer, S., Deuse, T., Reichenspurner, H., Fischbein, M., Robbins, R. & Pelletier, M. (2007) Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplantation Proceedings*, vol. 39, no 2, pp. 573–576.

24. Udwadia Z., Amale R., Ajbani K., Rodrigues C. (2012) Totally Drug-Resistant Tuberculosis in India. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, no 4, pp. 579–581.

25. Van Linthout S., Savvatis K., Miteva K., Peng J., Ringe J., Warstat K., Schmidt-Lucke C., Sittinger M., Schultheiss HP., Tschöpe C. (2010) Mesenchymal stem cells improve murine acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. *European Heart Journal*, pp. 181–187.

26. Velayati A., Masjedi M., Farnia P. (2009) Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug-Resistant Strains in Iran. *Chest*, vol. 136, no 2, pp. 420–425.

27. World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world. (2008) The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report*. Geneva: WHO.

28. Zhao F., Zhang Y., Liu Y. (2008) Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells engraftment on bleomycin-induced lung injury in rats. *Transplantation Proceedings*, vol. 4, no 5, pp. 1700–5.

Е.М. Скрыгина¹, Г.Л.Гуревич¹, А.П. Астровко¹, В.В. Солодовникова¹, В.Я. Кралько¹,

М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрыгин², Я.И. Исайкина³, З.И. Рогова¹,
С.Б. Сеткина⁴, И.П. Черныш⁴, А.М. Кучко⁴

Современные подходы к лечению туберкулеза с широкой и полной лекарственной устойчивостью

¹*ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск*

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск*

³ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск

⁴УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», г. Минск

Резюме

Комплексное сочетание адекватной химиотерапии с качественным клиническим мониторингом за побочными реакциями; хирургическими методами лечения; применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток; установлением комплайнса между медицинским персоналом и пациентом; психологической и социальной поддержкой; своевременным выявлением и лечением сопутствующих заболеваний приведет к повышению эффективности лечения пациентов с туберкулезом с широкой и полной лекарственной устойчивостью и снижению распространения этой наиболее эпидемически опасной формы туберкулеза среди населения Республики Беларусь.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, полная лекарственная устойчивость, эффективность лечения.

A. Skrahina¹, N. Hurevich¹, A. Astrauko¹, V. Solodovnikova¹, V. Kralko¹, M. Dziusmikeyeva¹, A. Skrahin², Y. Isaikina³, Z. Rohava¹, S. Setkina⁴, I. Chernysh⁴,
A. Kuchko⁴

Current approaches to treatment of extensively and totally drug resistant TB

¹Republican Research and Practical Center for Pulmonology and TB, Minsk

²Belorussian State Medical University, Minsk

³Republican Research and Practical Center for Child Oncology, Hematology and Immunology

⁴Center of Expertise and Testing in Healthcare, Minsk

Resume

Combined approach consisting of: adequate chemotherapy, quality clinical monitoring for adverse events, surgical treatment, use of autologous multipotent mesenchymal stromal cells, psychological and social support to increase patients' adherence to treatment, early detection and treatment of co-morbidities and drug adverse reactions will lead to increase extensively/totally drug resistance tuberculosis treatment efficacy and reduce the spread of such dangerous forms of tuberculosis in Belarus.

Keywords: tuberculosis, multi-drug resistance, extensively/totally drug resistance, treatment efficacy.