

**DOI:10.26104/NNTIK.2023.42.88.020**

*Абдиев М.Д., Жданова Е.В*

**КӨП ДАРЫГА ТУРУКТУУ ӨПКӨ КУРГАК УЧУГУ МЕНЕН  
ООРУГАНДАРДЫ ДАРЫЛООНУН ЭФФЕКТИВДҮҮЛҮГҮ**

*Абдиев М.Д., Жданова Е.В*

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ  
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

*M. Abdiev, E. Zhdanova*

**THE EFFECTIVENES OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH  
MULTIDRUG-RESISTANT PULMONATY TUBERCULOSIS**

УДК: 616.24-002.5-08.576.809.55:615.7

Бул макалада өпкө кургак учуктун көп дары-дармекке туруктуулугу бар бейтаптарды дарылоонун натыйжалары чагылдырылган. Салттуу стандарттуу дарылоо режими (20-24 ай) инъекциялык каражаттарды колдонуу менен кыска дарылоо режими (9-12 ай) менен негизги топ менен салыштырылган. Маалыматтар ТБ 01У, ТБ 02У формаларынан, оорунун тарыхынан алынды. Төмөнкү факторлор изилденген: абациляциянын мөөнөтү, чиреген көңдөйлөрдүн жабылышы, дарыга туруктуулуктун спектри, клиникалык колдонмолордо бекитилген критерийлер боюнча дарылоонун натыйжалары. Салттуу режим менен үзгүлтүксүз дарылоонун фонунда жалпы ийгилик - 54,4% ( $p < 0,05$ ), негизги топто - 83,3% түздү. Салттуу режимге ылайык дарылоодо "кароо үчүн жоголгон" натыйжасы менен ооругандардын саны негизги топко караганда 2,5 эсе көп. Кыска дарылоо режими жогорку натыйжалуулугун, талашсыз экономикалык натыйжа көрсөттү.

**Негизги сөздөр:** өпкө кургак учугу, кургак учукка каршы дарылар, дары-дармектерге туруктуулук, химиотерапия режимдери.

В статье отражены результаты лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Сравнялись традиционный стандартный режим лечения (20-24 месяца) с основной группой коротким режимом лечения (9-12 месяцев) с применением инъекционных препаратов. Данные получены из форм ТБ 01У, ТБ 02У, историй болезни. Изучены следующие факторы: сроки абацилирования, закрытие полостей распада, спектр лекарственной устойчивости, исходы лечения согласно критериям, утвержденным в клиническом руководстве. Общий успех на фоне проводимого лечения традиционным режимом составил - 54,4% ( $p < 0,05$ ), в основной группе - 83,3%. Число больных с исходом «потерян для последующего наблюдения» при лечении по традиционному режиму в 2,5 раза выше, чем в основной группе. Короткий режим лечения показал высокую эффективность, несомненный экономический эффект.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, лекарственная устойчивость, режимы химиотерапии.

The article reflects the results of treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. The traditional standard treatment regimen (20-24 months) was compared with the main group with a short treatment regimen (9-12 months) using injectables. The data were obtained from forms TB 01U, TB 02U, case histories. The following factors were studied: the timing of abacil-lation, closure of decay cavities, the spectrum of drug resistance,

treatment outcomes according to the criteria approved in the clinical guidelines. The overall success against the background of ongoing treatment with the traditional regimen was 54.4% ( $p < 0.05$ ), in the main group - 83.3%. The number of patients with the outcome "lost for follow-up" in the treatment according to the traditional regimen is 2.5 times higher than in the main group. A short treatment regimen showed high efficiency, an undoubted economic effect.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, drug resistance, chemotherapy regimens.

**Актуальность.** Туберкулез – инфекционная болезнь, одна из ведущих причин заболеваемости людей, которая входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире и чаще других инфекционных возбудителей (включая ВИЧ/СПИД) становится причиной смерти. В XXI веке, как и 3 тысячелетия назад, туберкулез бросает вызов человечеству (№1).

Одной из основных причин высоких эпидемиологических показателей в нашей Республике, как и в других странах мира, является увеличение случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. В Кыргызской Республике с 2005 года для лечения множественно лекарственно устойчивого туберкулеза была принята стандартная схема химиотерапии с использованием препаратов второго ряда в течение 20-24 месяцев. В связи с длительностью курса, побочными явлениями от препаратов, эффективность лечения этой формы ТБ остается низкой по разным когортам от 40 до 60%. Часть пациентов досрочно прерывают курс химиотерапии по разным причинам. В 2010 году в «Американском медицинском журнале по респираторным заболеваниям» были опубликованы сообщения о краткосрочном (9-12 месяцев) высокоэффективном не дорогостоящем курсе лечения лекарственно-устойчивом ТБ. Сообщалось о высоком уровне эффективности, до 88% излечении пациентов. С 2016 года подобный курс лечения МЛУ ТБ начали внедрять и в нашей Республике. Научный анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ краткосрочным курсом в нашей Республике не проводился.

Разработка и использование более коротких схем лечения МЛУ-ТБ дает основания для оптимиз-

ма. В условиях оперативных исследований в Бангладеш, Вьетнаме и различных африканских странах короткие курсы лечения продолжительностью от 9 до 12 месяцев показали успешные результаты лечения >75% с низкой или даже нулевой частотой рецидивов [2-4]. Эти результаты обсервационных исследований были подтверждены в 2019 году в многоцентровом рандомизированном контрольном исследовании, показавшем успешные результаты лечения >75% и отсутствие неполноценности между коротким 9-12-месячным курсом лечения и стандартным 24-месячным лечением [5]. Основываясь на данных оперативных исследований, в 2016 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала короткую схему лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9-12 месяцев при условии, что пациенты не получали лечения препаратами второй линии и/или не имели резистентности к фторхинолонам и инъекционным агентам второй линии [6].

Рекомендованные ВОЗ короткие режимы лечения МЛУ-ТБ начали внедряться и в нашей Республике. Научный анализ результатов лечения больных МЛУ ТБ краткосрочными курсами в Кыргызской Республике не проводился. Таким образом, целью настоящего исследования была оценка и сравнение характеристик, конверсии культуры мокроты и результатов лечения пациентов с МЛУ/РР-ТБ, получивших короткое (9-12 месяцев) лечение, с теми, кто получал стандартное (20-24 месяца) лечение или индивидуальное (20-24 месяца) лечение в Кыргызстане.

**Материалы и методы исследования.** Научные исследования проводились по разработанному протоколу «Сравнение результатов лечения больных МЛУ-ТБ, получавших кратковременное и стандартное лечение в Кыргызстане. Протокол включает: критерии включения/исключения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) в программу исследования; критерии приемлемости назначения короткого курса лечения МЛУ ТБ в соответствии с рекомендациями ВОЗ; базовые характеристики для сбора данных; источники данных; методы статистического анализа полученных данных; возможность партнерства заинтересованных сторон; возможность распространения полученных результатов.

Ретроспективный анализ данных пациентов, завершивших лечение традиционным режимом химиотерапии был проведен по отчетным формам по выявлению новых случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) в 2017-2019 гг. Объект исследования – Государственные отчетные формы № 8 «О заболевании активным туберкулезом» и ТБ 06у «Квартальный отчет о случаях заболевания туберкулезом, взятых на лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда» за 2016-2019 гг.

Критерием включения пациентов являлось наличие активного лёгочного туберкулёза с подтверждённой МЛУ возбудителя.

Для определения лекарственной устойчивости у возбудителя проводилось исследование мокроты и другого патологического материала пациентов в Национальной Референс лаборатории генно-молекулярными и фенотипическими методами. Из генно-молекулярных тестов использовались Xpert-MTB/RIF - молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения устойчивости МБТ к R, Geno TypeMTBDRplus (Хайн тест к ППР) – молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения устойчивости МБТ к H и R и Geno Type MTBDRsl (Хайн тест к ПБР) молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения устойчивости МБТ к противотуберкулезным лекарствам второго ряда – фторхинолонам и инъекционным препаратам.

Для выделения культуры и определения чувствительности и устойчивости к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда также использовались посевы на жидкие и твердые питательные среды, затем проводились посевы полученных изолятов МБТ на жидкие и плотные среды с антибиотиками для определения чувствительности к противотуберкулёзным препаратам.

Схема традиционного режима лечения включала: капреомицин / канамицин, левофлоксацин, протинамид, циклосерин, пипразинамид и ПАСК. Инъекционный препарат назначался на срок 8 месяцев. Исходы лечения определялись согласно утверждённым национальным документам, которые соответствовали основным рекомендациям ВОЗ того времени. В ретроспективный анализ были включены 274 пациентов, получавших и закончивших лечение на базе ГЦБТ г.Бишкек.

Для мониторинга эффективности лечения использовались прямая микроскопия мазка мокроты и посевы мокроты.

Все пациенты во время лечения проходили обследование биохимии крови для выявления нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты в процессе химиотерапии. Рентгенологическое исследование 1 раз в 3 месяца для определения динамики лёгочного процесса.

Анализ результатов лечения больных с легочными формами МЛУ ТБ, получившими лечение традиционным режимом лечения (контрольная группа), проводился на основании параметров, внесенных в электронную базу данных. Контрольную группу составили 274 человек, проходивших лечение в г.Бишкек на базе ГЦБТ в 2016-2017 гг.

Основную группу составили 132 человека, получавших лечение в Национальном Центре Фтизиатрии

и Бишкекском центре борьбы с туберкулезом коротким режимом.

**Дизайн исследования.** Ретроспективный и исследование по типу случай-контроль.

**Результаты исследования.** Для оценки результатов лечения краткосрочным курсом больных туберкулезом с МЛУ (основная группа), был проведен сравнительный анализ результатов лечения больных с легочными формами МЛУ ТБ, которые получали лечение традиционным режимом химиотерапии (контрольная группа).

В контрольной группе из 274 человек было мужчин 173 (63,1%), женщин 101 (36,9%). Средний возраст составил  $33,38 \pm 1,5$  лет (min - 5 лет, max - 86 лет).

В основной группе из 132 больных, средний возраст составил  $30,9 \pm 0,9$  лет (min - 9 лет, max - 73 года). Преимущественно были пациенты, проживающие в г.Бишкек и Чуйской области 85,3% и 91,0% соответственно группам.

В обеих группах преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких 71,4 % и 78,0 % соответственно.

В таблице 1 представлены результаты бактериологического метода определения лекарственной чувствительности и выявления спектра лекарственной устойчивости к ПТП в обеих группах исследований.

Таблица 1

Группа R-устойчивых изолятов МБТ с уточнённым спектром лекарственной устойчивости. (абс. число, %).

Виды резистентности	Традиционный режим (n = 274)		Короткий режим (n = 132)	
	абс.	%	абс.	%
R	50	18,2	16	12,1
HR	81	29,6	56	42,4
HRE	48	17,5	24	18,2
HRZ	17	6,2	13	9,8
HREZ	78	28,5	23	17,4
Всего:	274	100	132	100

В контрольной группе чаще других были выделены штаммы: HREZ- 28,5% и HRE-17,5%. В основной группе HRE-18,2% и HREZ- 17,4%.

Исходы лечения оказались следующими (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исходов лечения пациентов с МЛУ ТБ согласно традиционному лечению и короткому курсу химиотерапии на 100 пациентов (n=406).

№ пп	Характеристика	Традиционный режим (n=274)		Короткий режим (n=132)		P
		абс. число (274)	%	абс. число 132	%	
1.	Успешные исходы	137	50%	110	83,3%	<0,01
	Излечен	89	32,4%	84	63,6%	>0,05
	Лечение завершено	48	17,5%	26	19,7%	<0,001
	Умер	36	13,1%	-	-	-
2.	Неудача в лечении	8	2,9%	4	3,03%	>0,05
3.	Потерян для наблюдения	93	33,9%	18	13,6%	<0,001

**Примечание:**  $p > 0,05$  – вероятность безошибочного прогноза 95,0%,  $p < 0,01$  - вероятность безошибочного прогноза 99,0%,  $p < 0,001$  - вероятность безошибочного прогноза 99,9%.

С успешными результатами терапию закончили 137 (50,0 %) человек из контрольной группы и 110 (83,3%) из основной. Число больных с исходом «потерян для наблюдения» в контрольной группе почти в 2,5 раза превышает этот показатель в основной группе (33,9 % против 13,6%).

**Выводы:**

1. Общий успех на фоне проводимого лечения традиционным режимом составил 50,0% ( $p < 0,05$ ), в коротком режиме - (83,3%), в 1,7 раза больше, чем при традиционном режиме лечения (50%).

2. Число больных с исходом «потерян для последующего медицинского наблюдения» при лечении по традиционному режиму в 2,5 раза выше, чем в основной группе – 33,9 % против 13,6% ( $p < 0,05$ ).

**Литература:**

- World Health Organisation. Global Tuberculosis Report 2019 [Internet]. Geneva; 2019. Available from: [https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1)
- World Health Organisation. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults

- and children. Policy update [Internet]. Geneva; 2013 [cited 2020 Jan 22]. 1–97 p. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
3. Trebucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J., et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;
  4. Nunn A.J., Phillips P.P.J., Meredith S.K., Chiang C.Y., Conradie F., Dalai D., et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;
  5. Токтогонова А.А., Жаныбеков И.Ж., Ситуация по лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в 2019-2020 гг. В Кыргызской Республике. *Здравоохранение Кыргызстана*, 2022 г. - №2. - С. 33-40.
  6. Reuter A., Tisile P., Von Delft D., Cox H., Cox V., Ditiu L., et al. The devil we know: Is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2017.
  7. World Health Organisation. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Jan 22]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
  8. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision [Internet]. Geneva; 2014 [cited 2019 Jul 12]. Available from: [https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1)