



ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный
медицинский
университет» МЗ РФ



**Причины
неэффективного
лечения больных
МЛУ /ШЛУ
туберкулёзом**

*Петренко Татьяна Игоревна
д.м.н.*

профессор кафедры фтизиопульмонологии

Основной принцип борьбы с туберкулёзом в РФ состоит в том, что система здравоохранения, а не сам пациент, несёт ответственность за правильное и полноценно завершённое лечение каждого, зарегистрированного и начавшего курс химиотерапии

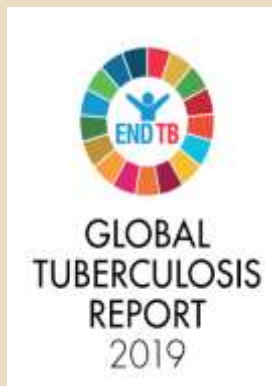
ФЗ от 03.08.2018 №314-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» - расширил перечень обязанностей лиц, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с туберкулезом, и больных туберкулезом.

- Лица, больные туберкулезом, обязаны:
- проходить лечение, назначенное врачом фтизиатром,
- соблюдать режим лечения,
- соблюдать правила поведения пациентов в медицинских противотуберкулезных организациях во время нахождения в них,
- соблюдать государственные санитарно-эпидемиологические правила и гигиенические нормативы,
- не препятствовать проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий

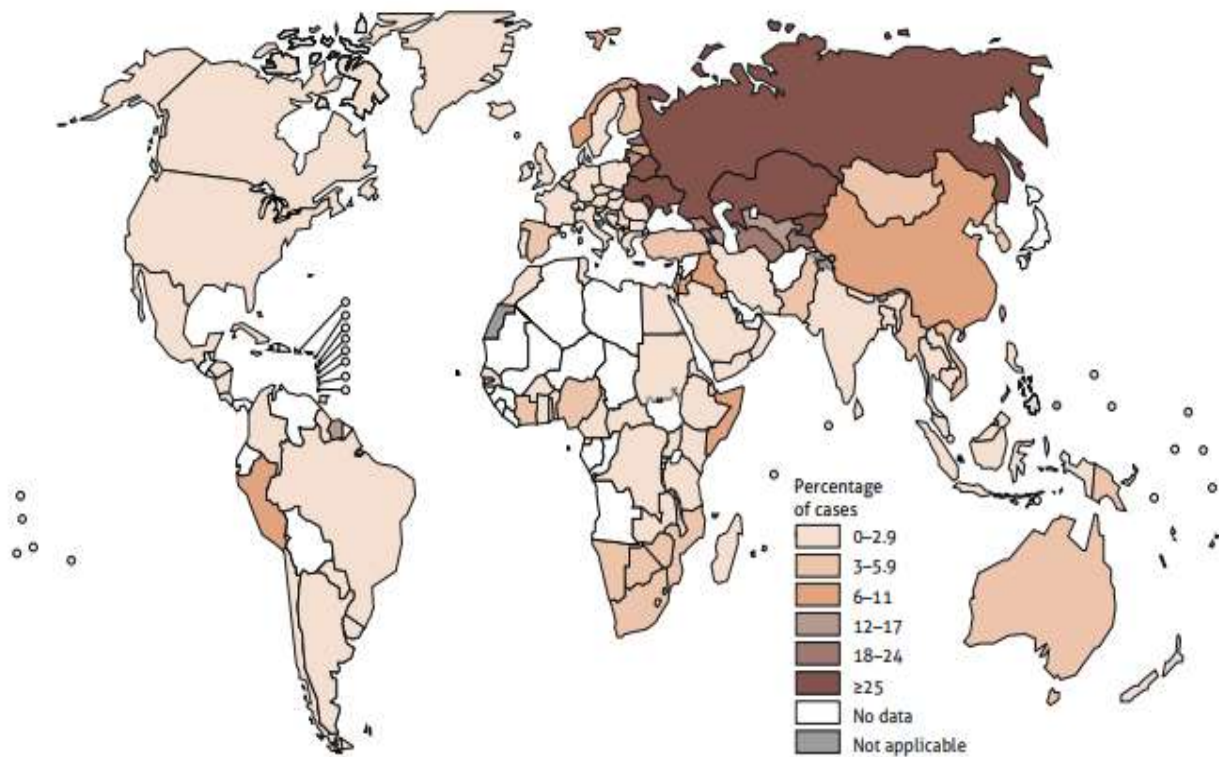
Лекарственная устойчивость – не только медицинская проблема. Причины лекарственной устойчивости при туберкулёзе:

- микробиологические,
- клинические,
- организационные,
- социальные,
- эпидемиологические и др.
- **но ОСНОВНОЙ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ является ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ФАКТОР**

Россия занимает 3 место в мире по распространенности случаев МЛУ/ШЛУТБ



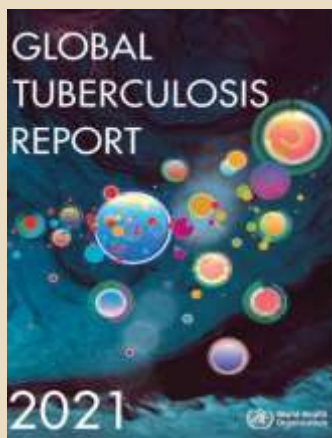
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



^a Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2004 to 2019. Model-based estimates for countries with data before 2004 are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

*Global tuberculosis report 2019, WHO

Новое определение ШЛУ ТБ в Глобальном отчете ВОЗ по туберкулезу 2021, в клинических рекомендациях РОФ «Туберкулез у взрослых 2022»



- Пре-ШЛУ ТБ - это устойчивость к рифампицину и любому фторхинолону
- ШЛУ-ТБ - это устойчивость к рифампицину + любому фторхинолону + как минимум к одному из препаратов бедаквилин / линезолид

Как развивается лекарственная устойчивость к противотуберкулёзным препаратам?

Спорадические природные мутации, приводящие к сочетанию устойчивости к изониазиду и рифампицину вместе должно быть редким явлением $\approx 10^{-18}$ (результат выведен перемножением коэффициентов спорадических мутаций: $10^{-8} \times 10^{-10} = 10^{-18}$)

Препарат	Коэффициент мутации	Распространенность мутации
Изониазид	$1,8 \times 10^{-8}$	$3,1 \times 10^{-6}$
Рифампицин	$2,2 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-8}$
Стрептомицин	$2,9 \times 10^{-8}$	$3,8 \times 10^{-6}$
Этамбутол	$1,0 \times 10^{-7}$	$3,1 \times 10^{-5}$

«АМПЛИФИКАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ» краткосрочной химиотерапии

Краткосрочная химиотерапия больных, инфицированных лекарственно-устойчивыми штаммами, способна вызывать даже более высокую устойчивость к назначенным препаратам

Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ в мире и РФ (когорта 2018 года)

	МЛУ %	ШЛУ %
В Российской Федерации	51	41
В Европейском регионе ВОЗ	56	51
В мире	59	52

*GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2021, WHO

Согласно рекомендациям ВОЗ,
эффективность лечения МЛУ ТБ
должна быть не менее 75%

В РФ много сделано для повышения эффективности выявления и лечения МЛУ ТБ

Созданы новые клинические рекомендации (РОФ, 2022 г)

- ✓ Разработка и создание новых препаратов с избирательной противотуберкулезной активностью (перхлозон)
- ✓ Эффективное использование имеющихся противотуберкулезных препаратов,
- ✓ создание новых схем химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза (бедаквилин, линезолид, деламанид), разработка краткосрочных схем
- ✓ Продолжительность интенсивной фазы лечения не менее 8 мес., фаза продолжения 12-18 мес.
- ✓ Создание новых лекарственных форм существующих противотуберкулезных средств, включая комбинированные препараты
- ✓ Создание аналогов имеющихся противотуберкулезных средств (доступность лекарств)
- ✓ Использование существующих антибактериальных препаратов широкого спектра действия
- ✓ Сочетание противотуберкулезной терапии с иными видами лечения
- ✓ Разработаны и внедрены ФКР по диагностике и лечению ТОД от 2014; ФКР по диагностике и лечению ТОД с МЛУ/ШЛУ от 2015 г

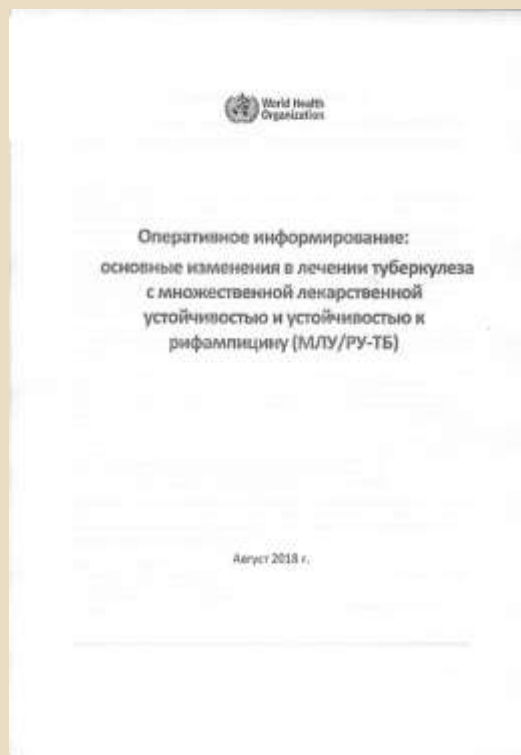
Цели лечения больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких:

- ✓ Нормализация состояния, купирование симптомов инфекции
- ✓ Рентгенологический регресс воспаления
- ✓ Стойкое абациллирование и прекращение распространения инфекции в обществе
- ✓ Предотвращение смерти и других неблагоприятных исходов
- ✓ Предотвращение рецидива
- ✓ Недопущение расширения имеющегося спектра лекарственной устойчивости
- ✓ Восстановление трудоспособности и социального статуса пациента

Основные направления комплексного лечения туберкулеза

- ✓ Этиотропная терапия (внутривенная химиотерапия)
- ✓ Патогенетическая терапия
- ✓ Адьювантная терапия
- ✓ Терапия сопровождения
- ✓ Терапия сопутствующих заболеваний
- ✓ Физиолечение, ингаляционная терапия
- ✓ Гигиено-диетический режим
- ✓ Коллапсотерапия
- ✓ Хирургические методы лечения
- ✓ Санаторно-курортное лечение
- ✓ Медицинская и социальная реабилитация

Документы, определяющие выбор ПТП при лечении МЛУ/ШЛУ ТБ



Новые препараты для лечения туберкулеза

- ✓ Лекарственные препараты, разработанные и зарегистрированные для лечения туберкулеза в течение последних 6 лет, к ним относятся (бедаквилин, перхлорон, деламамид)
- ✓ Препараты, разработанные и зарегистрированные как лекарственные средства для лечения других заболеваний и только в течение последних получили новое показание «лечение туберкулеза» в инструкции к препарату – левофлоксацин, спарфлоксацин.
- ✓ А также препараты, разработанные как лекарственные средства для лечения других заболеваний, продемонстрировавшие высокую противотуберкулезную активность и получившие одобрение для применения при лечении туберкулеза на мировом уровне со стороны профессионального сообщества, но пока не имеющие в инструкции по применению соответствующего показания (линезолид, моксифлоксацин, карбапенемы).

Деламанид – новый противотуберкулезный препарат

- Фармакологический механизм действия деламанида связан с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — метокси-миколовой и кето-миколовой кислоты. Деламанид** способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов.
- Идентифицированные метаболиты деламанида не оказывают антимикобактериального действия. Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте и его эффективность повышается при условии употребления лекарства во время еды. В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2020 года дополнительных проблем безопасности применения деламанида при совместном применении с бедаквилином не выявлено при условии своевременного мониторинга ЭКГ и уровня электролитов крови.

WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva:World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Фармакодинамическая характеристика ПТП (по активности в отношении к МБТ):

Бактерицидные: H, R, Z, S/Km/Cm, Fq, Bq

Бактериостатические: Eto/Pto, Cs, Pas, Tpp

Способность предотвращать развитие устойчивости МБТ к лекарственным препаратам: все ПТП в той или иной степени

Можно выделить следующие признаки неэффективной химиотерапии МЛУ ТБ:

- Сохранение бактериовыделения по данным бактериоскопии мазков или посевов после 8 месяцев химиотерапии;
- Прогрессирование поражения легких по рентгенологическим данным при невозможности проведения хирургического вмешательства;
- Высокая степень лекарственной устойчивости при невозможности дополнительного назначения как минимум двух противотуберкулёзных препаратов с сохраненной чувствительностью;
- Общее ухудшение клинических показателей, в число которых обычно входят похудание и дыхательная недостаточность;
- **Решение о прекращении неэффективной химиотерапии может быть принято** при отсутствии возможностей дополнительного назначения других препаратов или проведения хирургического вмешательства

Неэффективное лечение = неудача лечения

Определение ВОЗ (Definitions and reporting framework for tuberculosis, 2014) неэффективного лечения МЛУ ТБ:

- Прекращение химиотерапии или замена двух противотуберкулезных препаратов вследствие побочных реакций
- Замена как минимум двух противотуберкулезных препаратов в результате получения данных о дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда
- Продолжение бактериовыделения **после 8 месяцев от начала лечения**
- Возобновление бактериовыделения в фазе продолжения химиотерапии

Определение неудачи лечения ТБ согласно приказу МЗ РФ №109 от 21.03.2003

П. 5.3. «Неэффективный курс химиотерапии»:

- У больного сохраняется или появляется бактериовыделение на 5-ом месяце химиотерапии и позже.
- У больного с исходно отсутствовавшим бактериовыделением имеет место отрицательная клинико-рентгенологическая динамика

При нарастании симптомов туберкулёза на фоне лечения следует исключить:

- Другое заболевание легких, в том числе опухоль
- Неприверженность больного к лечению или иные обстоятельства, способствующие тому, что лекарство в организме не достигает своего терапевтического уровня
- Нарастание спектра лекарственной устойчивости

Цели мониторинга лечения:

- 1. Своевременно проводить коррекцию лечения и диагностики в случае обострения ТБ на фоне лечения;
- 2. Своевременно выявлять и выполнять коррекцию побочных реакций.

Особое внимание надо обратить на симптомы сопутствующих заболеваний, особенно ВИЧ – инфекции, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущих к нарушению работы иммунной системы, к малабсорбции и к нарастанию устойчивости, к неудачному лечению МЛУ ТБ.

Мониторинг при лечении МЛУ ТБ

Критерии оценки	Рекомендации
Клинические симптомы	В начале лечения и ежемесячно
Бактериоскопические и бактериологические методы	Ежемесячно до конверсии, далее ежемесячно бактериоскопию и ежеквартально — бактериологические методы исследования
Масса тела	В начале лечения, далее — ежемесячно
Определение чувствительности к препаратам	В начале лечения для подтверждения диагноза МЛУ ТБ у пациентов с индивидуальными и стандартными схемами лечения. У пациентов с сохраняющимся МБТ+, чувствительность повторно определяется не ранее, чем через 3 месяца лечения
Рентгенография органов грудной клетки	В начале лечения, далее — каждые 2-3 месяца
Креатинин сыворотки крови, ферменты печени	В начале лечения, затем ежемесячно

Причины неэффективной противотуберкулёзной терапии:

Неадекватные режимы химиотерапии Медицинские учреждения и персонал	Неадекватные обеспечение и качество препаратов Лекарства	Неадекватный прием препаратов Пациенты
Несоответствующие инструкции, руководства и несоблюдение инструкций; Отсутствие инструкций;	Организационные просчеты противотуберкулёзной программы	Неприверженность лечению; Недостаток информации; Недостаток финансов ; Социальные барьеры;
Плохое обучение; Отсутствие мониторинга химиотерапии; Недостаточное финансирование; Плохая организация лечения	Плохое качество; Нарушение поставки лекарств; Плохие условия хранения; Неправильная дозировка или неверные сочетания; Недостатки транспортировки	Побочные реакции; Нарушения всасывания из кишечника (ВИЧ, диабет, болезни желудочно-кишечного тракта); Нарушения, связанные с наркотической и алкогольной зависимостью

Плохая организация лечения:

- Не выяснены факторы риска МЛУ ТБ;**
- Не обеспечено быстрое обследование;**
- Назначен несоответствующий режим лечения:**

добавляется один новый препарат, когда состояние больного ухудшается

или переводят больного на фазу продолжения без проведения рентгенологического обследования, а спустя короткое время определяют прогрессирование заболевания

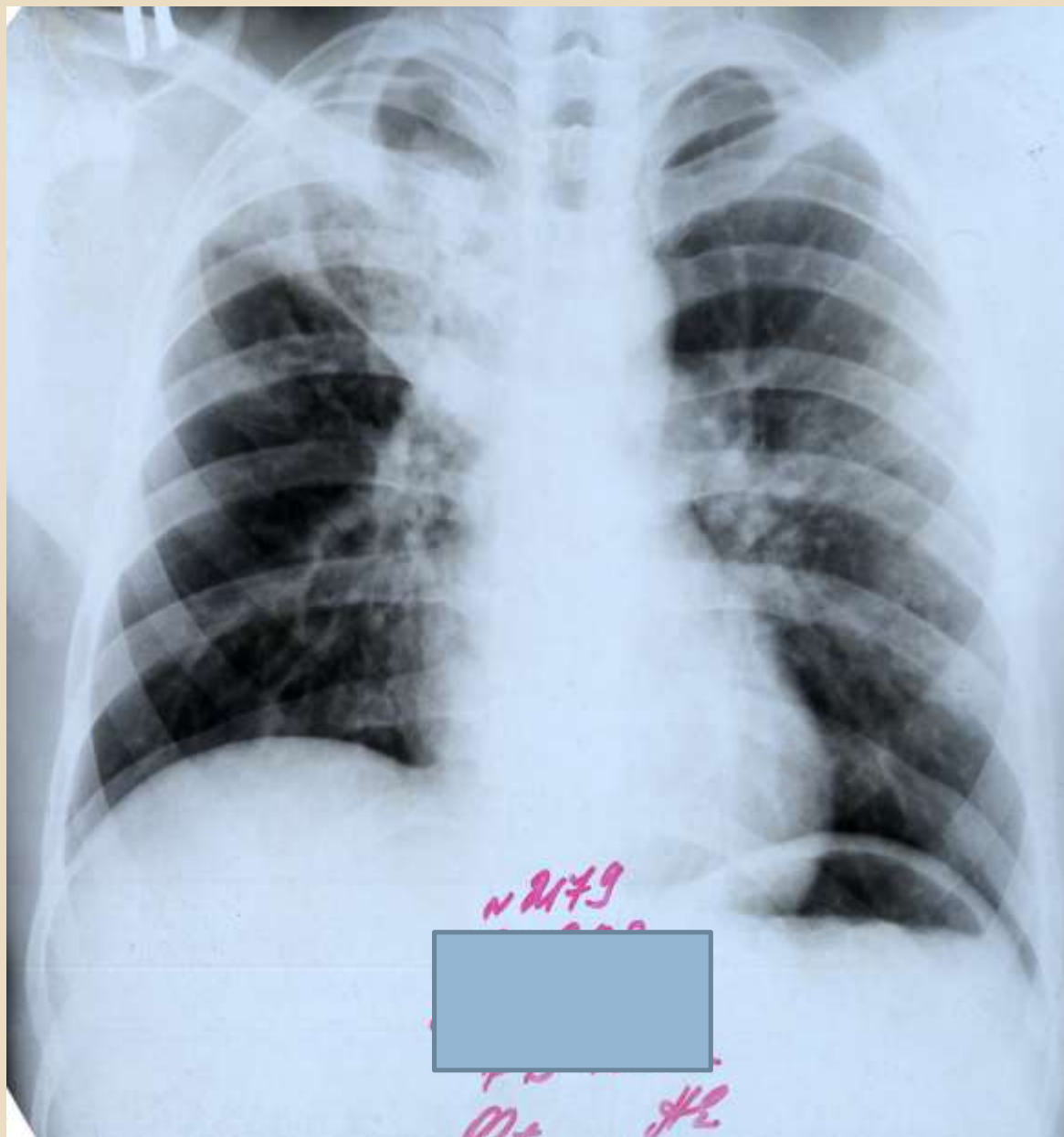
быстро отменяют препарат или снижают дозу, не пытаясь купировать побочные реакции

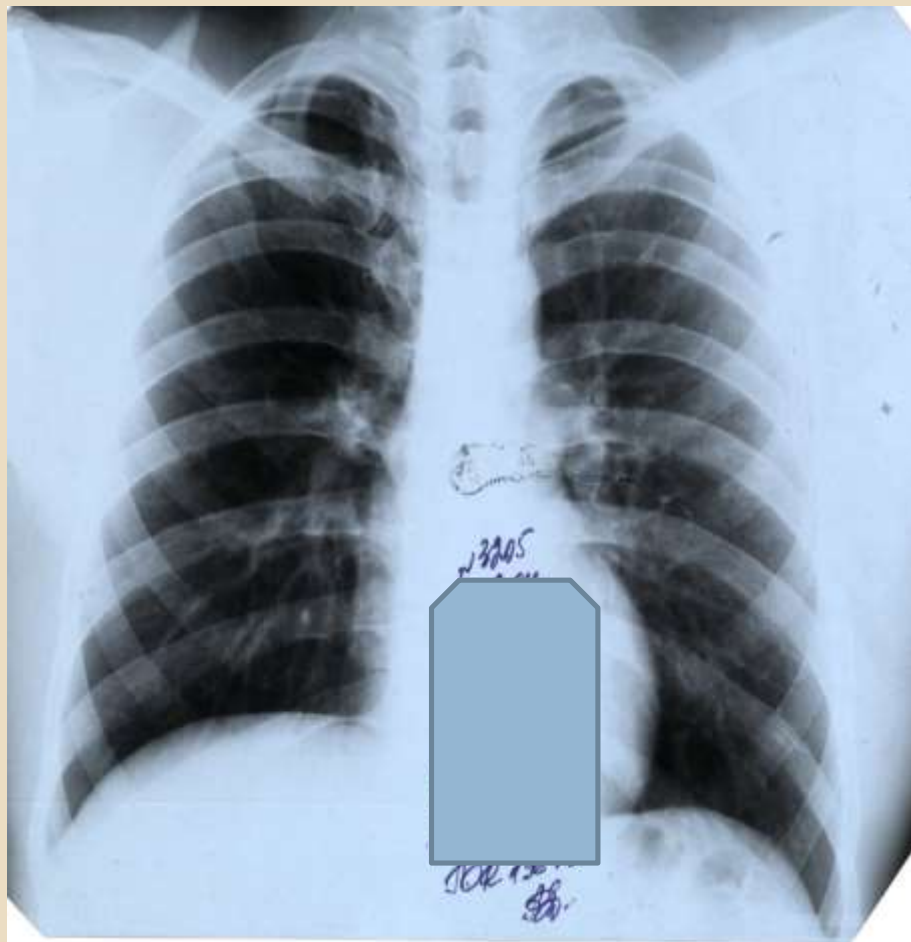
Пациент Н, 26 лет, наблюдался и периодически лечился в ННИИТ

- **Из анамнеза жизни:**
- Болен туберкулезом в течение последних пяти лет
- Сахарный диабет 1 тип, средней степени тяжести, декомпенсация
- Хронический гепатит С умеренной активности воспаления
- Инвалид 2 гр.2 ст по туберкулезу
- В прошлом - студент мед. университета, закончил 3 курса
- Непереносимость лекарственных веществ: на плазму - аллергическая реакция
- Туберкулиновые пробы: были положительными в 10 классе школы, их повторял фтизиатр, лечение ПТП тогда не получал
- Контрольные рентгенологические исследования: ФЛГ до заболевания туберкулезом проходил регулярно - ежегодно

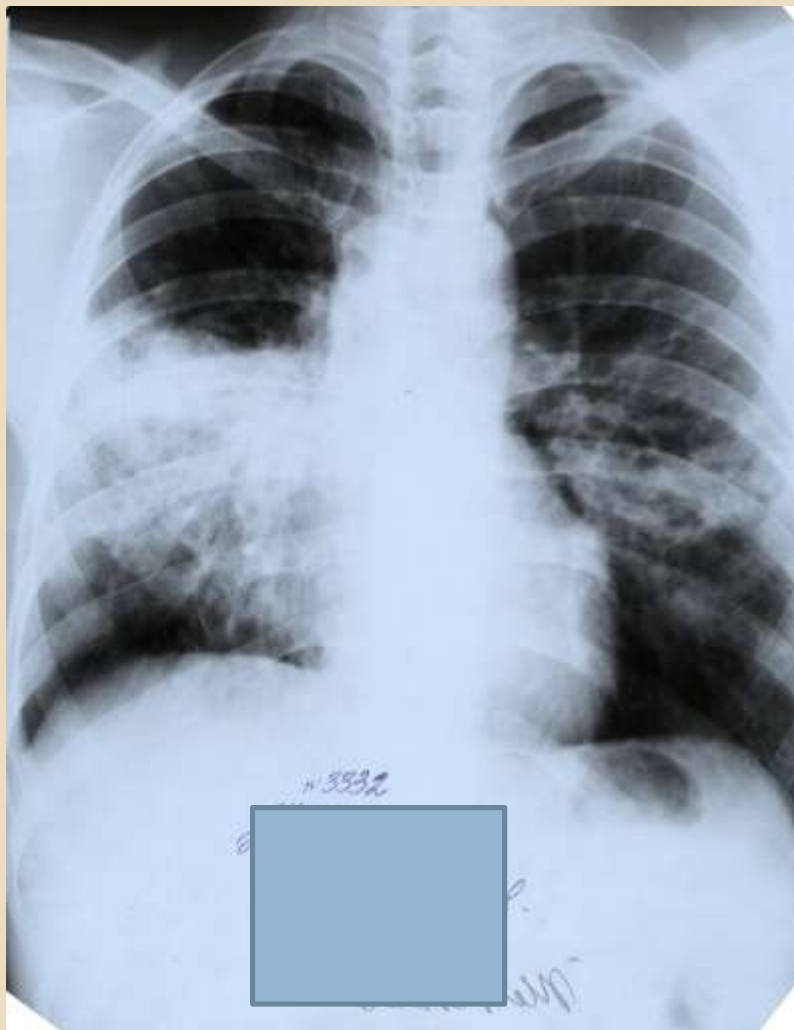
Анамнез заболевания

- Впервые туберкулез легких выявлен 5 лет назад (обз. Rg), получал лечение в стационаре в течение 9 мес по поводу Ds: Казеозная пневмония в/доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), с положительной динамикой.

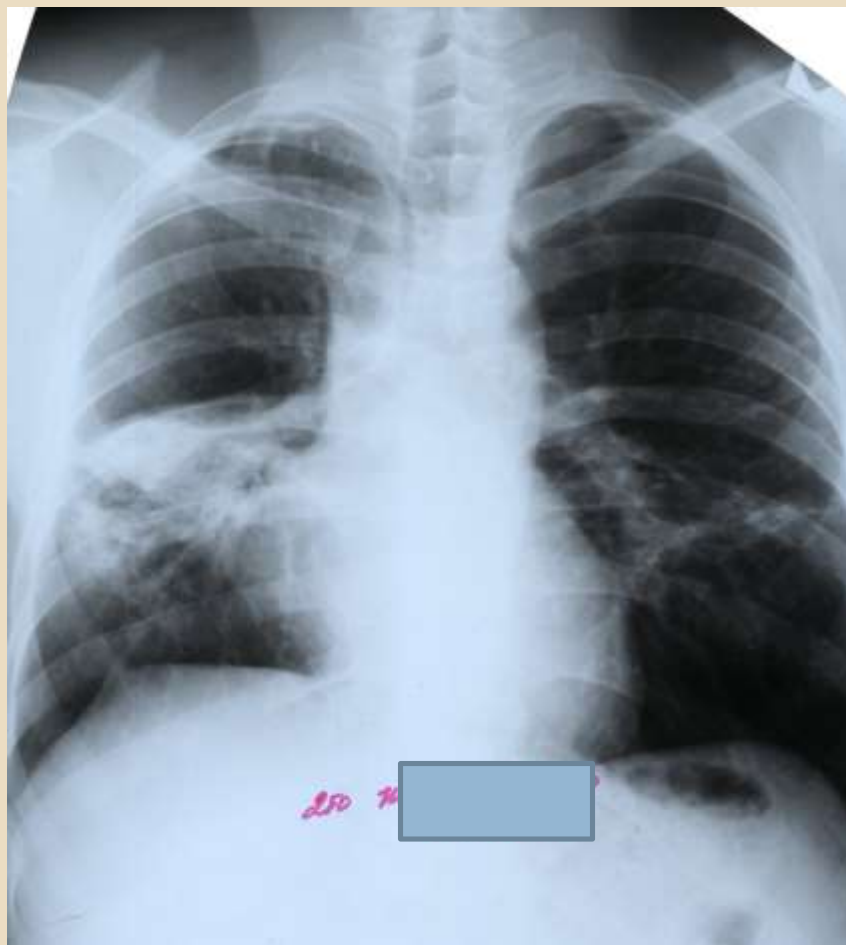




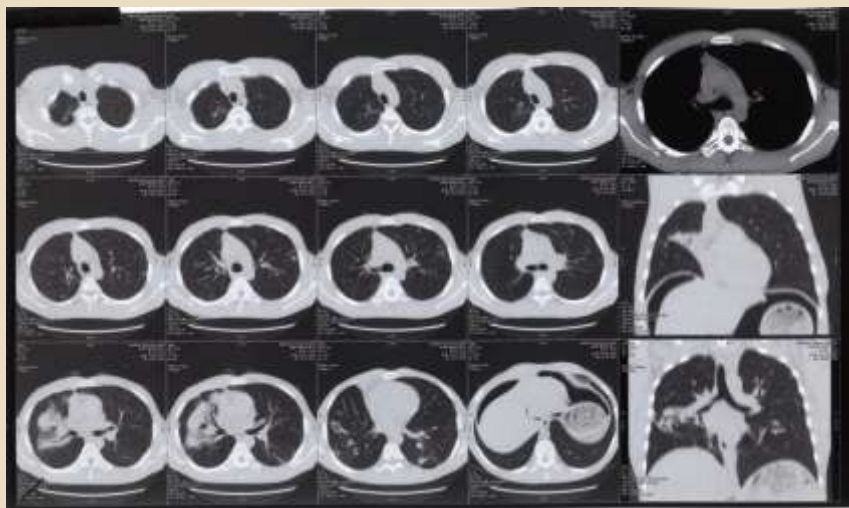
Спустя 2 года переведен в 3 гр. ДУ.



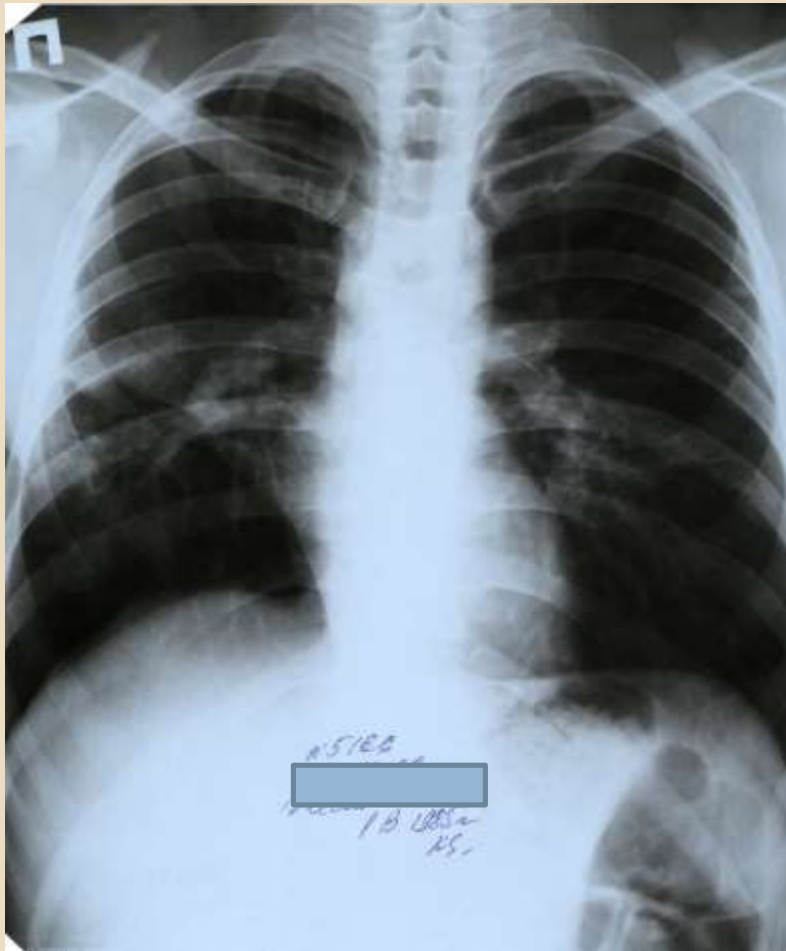
Рецидив заболевания выявлен еще через 2 года при плановом обследовании в ПТД, начал лечение в туберкулёзной больнице, выявлена МЛУ (H,R,S,K)



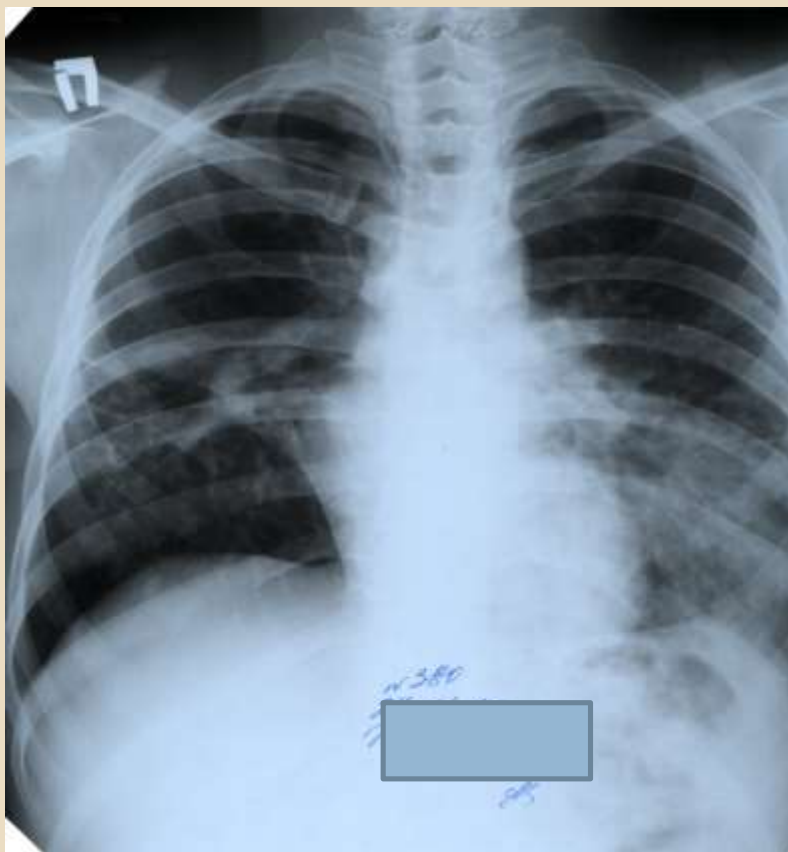
На фоне терапии по IV режиму сохранялись деструктивные изменения, рентгенологически процесс носил распространенный характер, в связи с чем пациент был госпитализирован в ННИИТ (на 8 мес). При поступлении был выставлен Ds: Казеозная пневмония правого легкого, фаза распада и обсеменения, МБТ+, МЛУ (H,R,S,K). Рецидив. Осложнения: ДН 0-1. Сопутствующий: Сахарный диабет 1 тип, тяжелой степени, декомпенсация. Осложненная катаракта обоих глаз.



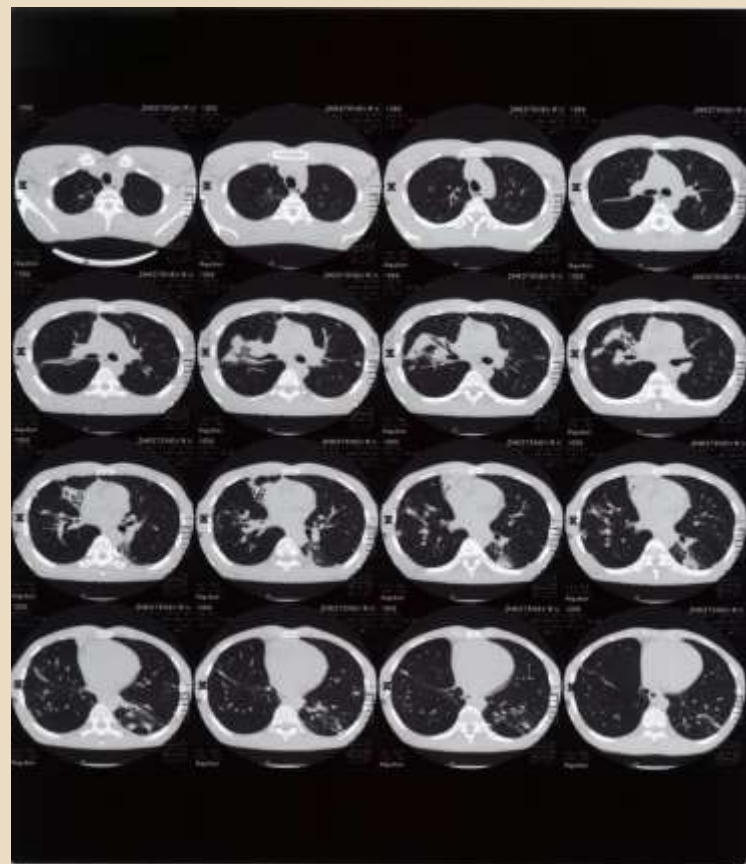
На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде прекращения бактериовыделения через 6 мес., рентгенологически получено частичное рассасывание очагово-инfiltrативных изменений, закрытие части деструкций, но через 8 мес. лечения отмечена отрицательная динамика в виде появления множественных мелких очагов с деструкциями в обоих легких. В связи с прогрессированием туберкулёзного процесса в виде появления новых очагов в легких хирургическое лечение было не показано. Пациент настаивал на выписке и был выписан, после чего прекратил лечение.



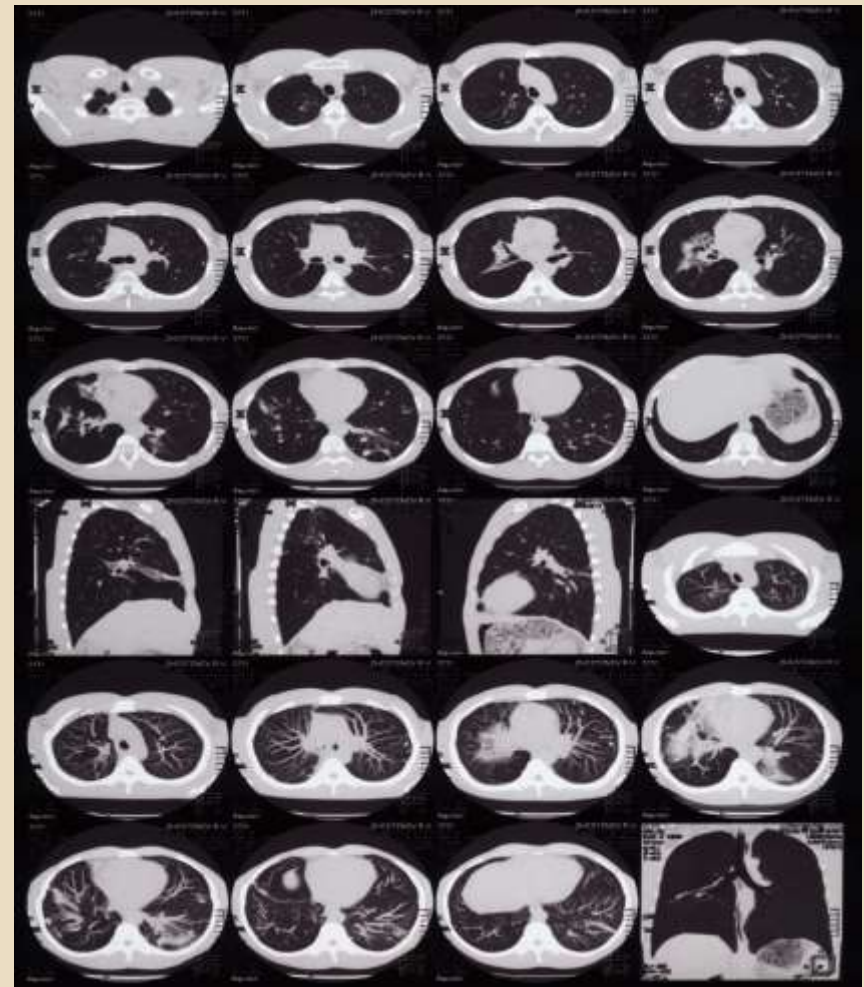
Обзорная рентгенограмма спустя год после выписки изменений не показала, хотя на МСКТ были видны новые очаги в левом легком. Был назначен противорецидивный курс лечения двумя ПТП, после окончания которого определен исход «излечен»



Госпитализирован в ННИИТ через 1,5 года после последней выписки с Дз: Фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения. МБТ(+). ШЛУ (H,R,S,K, A, OfI). II A гр. ДУ. Обострение. Сопутствующий: Сахарный диабет 1 типа, тяжелой степени тяжести, лабильное течение. Нephropatia, ст. микроальбуминурии. Стеатогепатоз. Липодистрофии в местах инъекций инсулина. Диабетическая полинейропатия с вялым рефлекторным тетрапарезом. Диабетическая непролиферативная ангиоретинопатия обоих глаз. Артифакция обоих глаз. Хронический гепатит С умеренной активности воспаления. Вторичный деформирующий обструктивный бронхит в стадии ремиссии. ДН1.



Через месяц установлен клапанный бронхоблокатор в правый V8 - без эффекта, через 2 месяца клапан удален, повторно установлен в ПНДБ



Бактериовыделение прекратилось через 1 месяц. Закрытие полости распада по данным МСКТ ОГК (23.01.12.) отмечено через 11 месяцев после установки КББ в ПНДБ. Учитывая срок закрытия полости распада, характер течения туберкулезного процесса, сопутствующую эндокринную патологию, решено продлить КББ на 6 месяцев, КББ удален через 17 мес. Лечение ПТП завершено через 21 месяц от момента последней госпитализации, срок лечения пациента с МЛУ (ШЛУ) ТБ составил 5,5 лет.

Анализ истории пациента Н. с МЛУ (ШЛУ) туберкулёзом и тяжелой сопутствующей патологией

1. Выявлены ошибки ведения пациента с МЛУ (ШЛУ) туберкулёзом - Нерегулярность лечения (самовольный отрыв через год от начала лечения МЛУ ТБ); при возобновлении лечения – неадекватная терапия (противорецидивный курс) с преждевременным ее окончанием (исход – «излечен») без проведения полного рентгенологического обследования
2. При невозможности проведения хирургического лечения необходимо рассматривать другие дополнительные методы лечения (клапанную бронхоблокацию в сочетании с пневмоперитонеумом, внутривенное введение ПТП)
3. При волнообразном течении туберкулёзного процесса, наличии тяжелого сопутствующего заболевания целесообразно продление сроков лечения больного с МЛУ (ШЛУ) туберкулёзом



**Благодарю за
внимание!**