

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*Каха Вачарадзе, Доктор медицинских наук, профессор;*

*Профессор департамента фтизиатрии Тбилисского Государственного Медицинского Университета;*

Ежегодно на Земле туберкулезом заболевает 10 млн. человек, от туберкулеза погибает 3 млн., среди которых ежедневно число умерших составляет 8000. Это далеко не полный статистический материал. По данным ВОЗ 1/3 населения земного шара заражена туберкулезной палочкой. Ожидается, что к 2010 году число повторно зараженных превысит 1 миллиард человек, число заболевших - 200 млн., а 70 млн. погибнет от этой инфекции. Такая угрожающая статистика дает нам основание обратить особое внимание на эпидемиологию и методы лечения этой страшной болезни, тем более что лекарственная резистентность микобактерий является главной причиной, ограничивающей эффективность антитуберкулезной терапии. Показатель медикаментозной резистентности в различных странах разный. В Грузии в 2004 году на каждые 100 000 жителей было зарегистрировано 134,2, а в 2005 году – 146,5 новых случаев туберкулеза. Предполагаемое число случаев мультирезистентного (MRD-TB) туберкулеза основывается на предварительных данных (2005-2006 гг), полученных в результате исследования лекарственной устойчивости (DST), и составляет 6,8% новых случаев и 27,4% - ранее леченных. В общей популяции резистентность выявлена у 515 ранее леченных пациентов, тогда как в нововыявленных случаях резистентность выявлена у 799 пациентов.

Клиническая эффективность противотуберкулезных препаратов определяется многими факторами, среди которых главными являются:

- массивность микобактериальной популяции;
- чувствительность или резистентность находящихся в ней микобактерий к применяемым препаратам;
- способность отдельных особей к быстрому размножению;
- уровень создаваемой бактериостатической концентрации;
- степени проникновения препаратов в участки поражения и активности в них;
- способности препаратов действовать на вне- и внутриклеточные (фагоцитированные) микробы;
- переносимость больными лекарств.

Когда речь идет о резистентном туберкулезе, возникает необходимость в разработке дефиниции, классификации и терминологии заболевания:

- резистентный туберкулез (DR-TB) – возбудитель заболевания характеризуется природной (первичной) или вторичной резистентностью в отношении противотуберкулезных препаратов;
- монорезистентный туберкулез ( SDR-TB) - возбудитель заболевания устойчив в отношении одного противотуберкулезного препарата;
- полирезистентный туберкулез – (PDR-TB) - возбудитель заболевания устойчив в отношении двух или более противотуберкулезных препаратов, но не к изониазиду и рифампицину одновременно;

- мультирезистентный туберкулез (MRD-TB) - возбудитель заболевания устойчив как минимум к изониазиду и рифампицину;
- экстенсивный туберкулез (XDR-TB) - возбудитель заболевания устойчив к: изониазиду, рифампицину, одному из фторхинолонов и некоторым инъекционным препаратам (канамицин, амикацин, капреомицин).

Основные противотуберкулезные препараты: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин высокоактивны в отношении микобактерий.

Несколько сложнее обстоит дело с этиотропным лечением резистентных форм туберкулеза легких, когда клиническую эффективность химиотерапии определяет частота и характер лекарственной резистентности. Особенно тяжело протекают специфические поражения легких у больных с множественной лекарственной резистентностью микобактерий туберкулеза.

Основным фактором риска развития резистентных форм туберкулеза является неэффективная стартовая терапия, и особенно, прерванное и незавершенное лечение. В этом плане, в целях предупреждения развития лекарственной резистентности микобактерий основная задача состоит в правильном лечении первичного туберкулеза с применением современных научно-обоснованных и апробированных методов химиотерапии. Исходя из различного состояния популяции микобактерий на разных этапах заболевания, целесообразно, разделить химиотерапию на 2 этапа или фазы. Начальная или интенсивная фаза направлена на подавление быстро размножающейся и активно метаболизирующей микобактериальной популяции и содержащихся в ней лекарственно-резистентных мутантов, уменьшение ее количества и предотвращение развития вторичной резистентности.

Для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями, применяются 4 противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин в течение 2-х месяцев и затем 2 препарата – изониазид и рифампицин в течение 4-х месяцев. Изониазид, рифампицин и пиразинамид составляют ядро начальной фазы лечения. При этом, необходимо подчеркнуть, что изониазид и рифампицин, одинаково эффективно воздействуют на все популяции микобактерий, находящиеся в очаге туберкулезного воспаления. В то же время, изониазид бактерицидно воздействует на всех чувствительных к обоим препаратам микобактерий и убивает рифампицин-резистентных возбудителей. В то время как рифампицин также убивает микобактерии, чувствительные к двум этим препаратам, и, что особенно важно, бактерицидно воздействует на изониазид-резистентные микобактерии.

Вторая фаза лечения – это воздействие на оставшуюся медленно размножающуюся и медленно метаболизирующую микобактериальную популяцию, в большинстве своем находящуюся внутриклеточно, в виде персистирующих форм микобактерий. На этом этапе главной задачей является предупреждение размножения оставшихся микобактерий, а также стимуляция репаративных процессов в легких. Проведения полного курса лечения требует от пациента особого терпения и выдержки, так как именно точное следование рекомендациям врача дает основание прогнозировать благоприятный исход.

Режим антибактериального лечения туберкулеза, то есть выбор оптимальной комбинации противотуберкулезных препаратов, их доз, путей введения (внутрь, внутривенно, внутримышечно, ингаляционно и т.д.), продолжительность и ритм применения (однократно или интермиттирующим методом), определяется с учетом:

- эпидемиологической опасности (заразности) больного;
- характера заболевания (впервые выявленный случай, рецидив, хроническое течение);
- распространенности и тяжести специфического процесса;
- лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

При лечении мультирезистентного туберкулеза (MRD-TB) в интенсивной фазе используют комбинацию следующих препаратов: амикацин ( Меркацин), изониазид, рифампицин (рифабутин), этамбутол, пипразинамид, фторхинолонов.

Меркацин является аминогликозидом III поколения и по всем практическим гайдлайнам рекомендован в качестве противотуберкулезного средства II ряда. Качество Меркацина полностью соответствует строгим требованиям современной фармакопеи, его можно применять как в подтвержденных случаях резистентного туберкулеза, так и при подозрении на него в виде эмпирической схемы. Меркацин как бактерицидный антибиотик широкого спектра приобретает еще большее значение в случае пациентов с резистентным туберкулезом, так как специфический процесс часто сопровождается тяжелой госпитальной суперинфекцией (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и др.), намного осложняющей течение патологического процесса. С этой точки зрения, целесообразно активное использование именно Меркацина в схеме лечения, что обеспечивает быструю элиминацию бактерий и стимуляцию репаративных процессов в пораженной ткани. Кроме этого, Меркацин не утрачивает активность под воздействием бактериальных ферментов, в отличие от других аминогликозидов, и сохраняет эффективность даже в случае резистентности к ним (гентамицин, канамицин, нетилмицин, сизомицин). Примечательно также, что биодоступность Меркацина составляет 100%, его концентрация в плевральной жидкости достигает 80% от плазменной, а высокую бактерицидную концентрацию в крови Меркацин сохраняет в течение 12 часов. Режим дозирования Меркацина у пациентов с резистентной формой туберкулеза подразумевает 1 г в сутки в два приема. Максимальная суточная доза 1,5 г. Однократное введение Меркацина возможно 3 раза в неделю после того, как пациент станет культуронегативным. Интенсивная фаза стандартного режима химиотерапии мультирезистентной формы туберкулеза (MRD-TB) составляет 3 месяца, фаза продолжения - 9 месяцев. Общая длительность лечения зависит от темпа инволюции процесса. Столь интенсивное лечение служит ликвидации бактериовыделения и предотвращению развития рецидивов и хронизации процесса.

#### **Литература:**

1. Мишин В.Ю. Современные режимы химиотерапии туберкулеза легких, вызванного лекарственно-чувствительными и лекарственно-резистентными микобактериями
2. Варен Ф., Аргулаин Э., Гиулсон К., Салакаия А. Гайдлайн резистентного туберкулеза. 2006.