

**Н. А. Литвиненко, Л. М. Процик, М. М. Кужко, Ю. М. Валецький, М. В. Погребна,
Т. В. Тлустова, А. В. Тараненко**
**ЕФЕКТИВНІСТЬ СКОРОЧЕНОГО 9-МІСЯЧНОГО РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ
ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ ДО ІЗОНІАЗИДУ**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Волинське обласне територіальне медичне протитуберкульозне об'єднання*

На сьогоднішній день туберкульоз залишається провідною причиною смерті серед інфекційних захворювань у всьому світі, з 10,4 мільйонами нових випадків та 1,8 мільйонами смертей щорічно [1]. Хоча захворюваність на туберкульоз знижується, останні дослідження вказують на значне зростання хіміорезистентного туберкульозу. Ізоніазид (H) поряд із рифампіцином (R) залишаються самими важливими препаратами I ряду для лікування туберкульозу з урахуванням їх потужної бактерицидної дії. Поширеність монорезистентності до H, незважаючи на значну глобальну відмінність, вище ніж резистентності до R; глобальна середньозважена частота будь-якої резистентності до H становить 13,3 %, а до R — 6,3 % [2, 3]. У Східній Європі резистентність до H виявлена у 1 із 3 випадків туберкульозу та у 1 із 7 випадків у всіх інших регіонах [4].

Систематичні огляди та мета-аналізи підтвердили, що резистентність до H знижує ймовірність ефективного лікування і підвищує ризик резистентності до інших протитуберкульозних препаратів (ППП) [5]. Незважаючи на значну поширеність резистентності до H, оптимальна схема та тривалість лікування даної категорії хворих залишаються не визначеними [6]. Так, Канадські стандарти «Туберкульоз» 7-го видання та Американське торакальне товариство пропонують режим хіміотерапії із включенням рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу з можливим додаванням фторхінолону протягом 6-9 місяців [7, 8]. Проте, обмеженість опублікованих підтверджень ефективності і безпечності цих схем хіміотерапії, вказують на необхідність подальших досліджень у цій сфері.

Матеріали та методи дослідження

У проспективне обсерваційне дослідження було включено 80 хворих на полірезистентний туберкульоз легень із обов'язковою резистентністю МБТ до H. За методом підбору пар, хворих розподілили на 2 групи: основну групу (ОГ), у якій пацієнти отримували скорочений 9-ти місячний режим (2RZKmLfxE 7RZLfxE) із застосуванням етамбутолу (40 хворих), та контрольну групу (КГ), у якій використовували стандартний 12-ти місячний режим (2RZKmLfx 10RZLfx) при резистентності до H (40 хворих).

У кожній групі полірезистентний туберкульоз (ПРТБ) був встановлений з наступних випадків: вперше діагностований туберкульоз — у 38 (95,0 %) та у 37 (92,5 %) хворих в ОГ та КГ відповідно; лікування після перерви — по 1 (2,5 %) пацієнту у кожній із груп; рецидиви специфічного процесу — 1 (2,5 %) випадок в ОГ та 2 (5,0 %) — у КГ.

В обох групах переважали особи до 40 років, найбільш працездатного віку: 31 (77,5 %) пацієнтів в ОГ та 27 (67,5 %) — в КГ; хворих старше 40 років було у тричі менше — 9 (22,5 %) та 13 (32,5 %) осіб в обох групах відповідно. У КГ кількість пацієнтів чоловічої та жіночої статі було однаковою — по 20 (50,0 %) пацієнтів відповідно. В ОГ чоловіків було 21 (52,5 %), жінок — 19 (47,5 %). Середній вік хворих становив — $(37,45 \pm 1,3)$ років у ОГ та $(35,6 \pm 1,4)$ років у КГ.

Клінічні прояви туберкульозу, зокрема інтоксикаційний і бронхо-легеневий синдроми (підвищення температури тіла, схуднення, кашель, задишка і т. д.), встановлені у 17 (42,5 %) хворих ОГ та 18 (45,0 %) — КГ. Бронхо-легеневий синдром без симптомів інтоксикації був наявний однаково — у 4 (10,0 %) осіб в обох групах. Відсутність будь-яких клінічних проявів захворювання спостерігалась у 16 (40,0 %) та 14 (35,5 %) пацієнтів в ОГ та КГ відповідно.

За даними проведеного рентгенологічного дослідження органів грудної клітки обмежений специфічний процес (1 доля легені) було діагностовано у 16 (40,0 %) пацієнтів ОГ та 19 (47,5 %) — КГ. Поширений односторонній процес у легенях (більше 1 долі легені) виявлено майже у половини пацієнтів ОГ та КГ — у 16 (40,0 %) і 15 (37,5 %) випадках. Поширений двобічний деструктивний туберкульоз був тільки у 8 (20,0 %) пацієнтів ОГ групи та 6 (15,0 %) — КГ. Деструкції у легенях були виявлені у 33 (82,5 %) осіб в обох групах. Великі порожнини деструкції (більше 4 см) діагностували у невеликій кількості пацієнтів — у 6 (15,0 %) і 4 (10,0 %) осіб ОГ та КГ. Каверни середнього розміру (2-4 см) — по 5 (12,5 %) випадків у кожній із груп. Найбільш часто виявляли порожнини розпаду невеликих розмірів (до 2 см) — у 22 (55,0 %) та у 24 (60,0 %) пацієнтів в обох групах.

У всіх хворих, які були включені у дослідження, у мокротинні визначали МБТ. У більшості половини пацієнтів у всіх групах бактеріовиділення було масивним, визначалося методами мікроскопії мазка і засіву — по 29 (72,5 %) осіб у ОГ та КГ відповідно; тільки культуральним методом (посів на рідке та щільне середовище) бактеріовиділення виявили лише у третини хворих — по 11 (27,5 %) пацієнтів у кожній із груп.

Таким чином, хворі не відрізнялись за віком, статтю, рентгенологічними характеристиками, масивністю бактеріовиділення, встановленим випадком туберкульозу, що дозволило отримати вірогідні дані стосовно ефективності режимів хіміотерапії, що досліджувались, між групами порівняння. Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювались та обчислювались за допомогою ліцензійних

програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596.

Результати та їх обговорення

Побічні реакції різного ступеня тяжкості у досліджуваних хворих реєстрували в різні періоди проведення інтенсивної фази хіміотерапії (ІФ ХТ) — з перших тижнів до її завершення (табл. 1). Тяжкими побічними реакціями вважали такі, які проявлялись клінічними симптомами, зміненими лабораторними показниками, що вимагало відміни препарату або всього режиму хіміотерапії без подальшого відновлення прийому препарату або продовження його прийому у зміненому режимі (дозування, кратність прийому). Під час прийому ПТП, в одного хворого могли реєструвати одну та більше побічних реакцій.

Таблиця 1

Частота та вид побічних реакцій

Вид побічних реакцій	Групи хворих			
	Основна		Контрольна	
	абс.	%	абс.	%
Гепатотоксичні	3	7,5	4	10,0
Вестибулярні	3	7,5	4	10,0
Алергічні	1	2,5	2	5,0
Артралгії	3	7,5	1	2,5
Кардіоваскулярні	1	2,5	–	–
Неврологічні	1	2,5	1	2,5
Всього	12	30,0	14	35,0

При застосуванні протитуберкульозної хіміотерапії у хворих із резистентністю до Н, побічні дії зустрічалися доволі часто — у 12 (30,0 %) та 14 (35,0 %) хворих в ОГ та КГ відповідно. Призначення препаратів II ряду (левофлоксацин, канаміцин та ін.), які характеризуються гіршою переносимістю, ніж препарати I ряду, призвело до зростання частоти побічних реакцій. Побічні реакції із тяжкими проявами зустрічалися лише в поодиноких випадках — у 1 (2,5 %) хворого ОГ та у 2 (5,0 %) — КГ ($p > 0,05$), тобто додаткове призначення етамбутолу до стандартного режиму ХТ не призвело до збільшення кількості побічних реакцій.

Серед ПТП тимчасово відміняли рифампіцин при виникненні гематологічних побічних реакцій, левофлоксацин при виникненні безсоння, тахікардії, відчуття серцебиття, піразинамід і рифампіцин при виникненні важких диспепсичних, гепатотоксичних реакцій, що супроводжуються блювотою і діареєю, що не усувалися симптоматичними засобами. Канаміцин при виникненні вестибуло-ототоксичних побічних реакцій скасовували без поновлення в схемі лікування. Тому важливо налагодити комплайнс з пацієнтом, щоб мати можливість раннього застосування симптоматичних засобів для ліквідації симптомів побічної реакції, збереження схеми лікування і підвищення шансу на видужання.

Найчастіше в обох групах визначали гепатотоксичні та вестибулярні побічні реакції — відповідно по 7,5 % та 10,0 % в ОГ та КГ. Поєднання декількох видів побічних реакцій зустрічалися однаково — у 2 (5,0 %) випадках відповідно.

У переважної більшості пацієнтів ІФ ХТ була ефективною — за медичними показаннями були виписані 38 (95,0 %) пацієнтів в ОГ та 36 (90,0 %) — у КГ; інші хворі на протязі ІФ ХТ були виписані за порушення режиму (зловживання алкоголем, сімейні обставини і т. і.) — 4 (10,0 %) та 2 (5,0 %) відповідно в ОГ та КГ.

Ефективність скороченого 9-ти місячного режиму не поступалася стандартному режимові хіміотерапії (табл. 2). Клінічні прояви захворювання (кашель, підвищення температури тіла, слабкість та ін.) повністю зникли у 20 (50,0 %) та 21 (52,5 %) хворих ОГ та КГ. Зменшення зазначених вище симптомів (зберігався незначний кашель, задишка при фіз. навантаженні) спостерігалось лише у 6 (15,0 %) хворих у кожній із досліджуваних груп.

При додатковому застосуванні етамбутолу частота припинення бактеріовиділення по завершенню ІФ ХТ збільшувалася, але достовірної різниці не було виявлено — на 5,0 % при бактеріоскопічному та 10,0 % при культуральному дослідженні мокротиння, $p > 0,05$. Загоєння та зменшення розмірів каверн (регресія) у легенях відбулося у більшості випадків — у 30 (75,0 %) осіб в обох групах.

Таблиця 2

Ефективність лікування хворих на момент / завершення ІФ ХТ

Показник ефективності лікування		Групи порівняння			
		Основна		Контрольна	
		абс.	%	абс.	%
Клінічні прояви	Не було	14	35,0	13	32,5
	Зменшення	6	15,0	6	15,0
	Зникнення	20	50,0	21	52,5
Припинення бактеріовиділення	Скопія	35	87,5	32	82,5
	Посів	33	82,5	29	72,5
Інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях	Зменшення	35	87,5	32	82,5
	Зникнення	5	12,5	8	20,0
Наявність порожнини деструкції	Не було	7	17,5	7	17,5
	Збільшення	1	2,5	–	–
	Регресія	23	57,5	24	60,0
	Без змін	2	5,0	1	2,5
	Загоєння	7	17,5	6	15,0

У хворих, що отримували скорочений 9-місячний режим хіміотерапії із включенням етамбутолу (2RZKmLfxE 7RZLfxE), ефективність на кінець ІФ ХТ не поступалася, порівняно зі стандартним 12-ти місячним: МБТ(-) Кав(-) досягнуто у майже у кожного третього пацієнта — у 14 (35,0 %) в ОГ та 13 (32,5 %) — у КГ; МБТ(-) Кав(+) у 26 (65,5 %) проти 27 (67,5 %) хворих, МБТ(-) взагалі — у 33 (82,5 %) та 29 (97,5 %) хворих відповідно у досліджуваних групах; «невдач лікування», «помер», «вибув / результат невідомий» — не було як в ОГ, так і в КГ (табл. 3).

Таким чином, у хворих на туберкульоз легень із резистентністю МБТ до ізоніазиду, яким застосовувався 9-ти місячний скорочений режим антимікобактеріальної терапії, не відмічається зниження ефективності лікування на момент завершення ІФ ХТ у порівнянні із стандартним 12 міс. режимом лікування.

Таблиця 3
Результати лікування хворих на кінець ІФ ХТ

Показники ефективності лікування	Групи порівняння			
	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
МБТ(-) Кав(-)	14	35,0	13	32,5
МБТ(-) Кав(+)	26	65,0	27	67,5
МБТ(-) взагалі	33	82,5	29	72,5
Лікування перерване, МБТ-	1	2,5	2	5,0
Лікування перерване МБТ(+)	1	2,5	2	5,0
Невдача лікування МБТ (+)	–	–	–	–
Помер	–	–	–	–
Вибув / результат невідомий	–	–	–	–

Ефективність лікування у хворих, що отримували скорочений 9-ти місячний режим хіміотерапії (2RZKmlfxE 7RZLfxE) із включенням етамбутолу (табл. 4) на кінець основного курсу хіміотерапії (ОК ХТ) не поступалася стандартному 12-ти місячному режимові (2RZKmlfx 10RZLfx): «ефективне лікування» досягнуто у 39 (97,5 %) хворих ОГ та КГ; «невдач лікування» — не було як в ОГ так і в КГ. Побічні ефекти були зареєстровані у однакової кількості хворих груп порівняння — у 30,0 % проти 35,0 %.

Отже, у хворих на туберкульоз легень із резистентністю МБТ до ізоніазиду, яким застосовувався 9-ти місячний скорочений режим антимікобактеріальної терапії, не відмічається зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартним 12 міс. режимом, як на момент завершення ІФ ХТ, так і ОК ХТ.

Проведений розрахунок вартості-ефективності досліджуваних режимів хіміотерапії, за яким загальна вартість хіміотерапії одного ефективно пролікованого хворого скороченим 9-місячним режимом (2RZKmlfxE 7RZLfxE) становила 10494,0 грн порівняно з 12186,0 грн в результаті застосування стандартного 12-місячного режиму (2RZKmlfx 10RZLfx). Враховуючи, що ефективність лікування в обох групах становила 97,5 %, вартість-ефективність скороченого 9-ти місячного

Таблиця 4
Результати лікування хворих на кінець ОК ХТ

Результати лікування		Групи порівняння			
		Основна		Контрольна	
		абс.	%	абс.	%
Ефективне лікування (вилікування + лікування завершене)		39	97,5	39	97,5
Неефективне лікування	Невдача лікування	–	–	–	–
	Перерване лікування	–	–	–	–
	Помер	–	–	–	–
	Вибув/результат невідомий	–	–	–	–
Рецидив		1	2,5	1	2,5

режиму для лікування хворих на ПРТБ становила 107,6 грн проти 125,0 грн при стандартному режимові ХТ. Тобто, застосування розробленого режиму ХТ (2RZKmlfxE 7RZLfxE), дозволяє не зменшуючи ефективності ХТ, зменшити загальну вартість лікування у 1,2 рази.

У 1 (2,5 %) пацієнта, як в ОГ, так і в КГ на протязі 2-х років після завершення ОК ХТ виник рецидив специфічного процесу. Це доводить необхідність подальшого вивчення ефективності лікування хворих із моно- та полірезистентністю МБТ. Чітка тенденція щодо кращої ефективності лікування хворих із монорезистентністю до ізоніазиду доводить необхідність розробки диференційованого підходу до призначення хіміотерапії хворим на полірезистентний туберкульоз, як за складом режиму хіміотерапії, так і за її тривалістю.

Висновок

Таким чином, у хворих на туберкульоз легень із резистентністю МБТ до ізоніазиду, яким застосовувався 9-місячний скорочений режим терапії, не відмічається зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартним 12 міс. режимом, як на момент завершення ІФ ХТ, так і ОК ХТ. Розроблений режим хіміотерапії дозволяє досягти показника «ефективне лікування» у 97,5 % випадках, зменшуючи загальну вартість лікування у 1,2 рази.

ЛІТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- Romanowski et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. BMC Inf. Dis. 2017;17: 2–7.
- Smith SE, Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Cegielski JP. Global isoniazid resistance patterns in rifampin-resistant and rifampin-susceptible tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2012;16(2):203–205.
- Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994–2009. PLoS One. 2011; 6(7):e22927.
- Menzies D et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2009; 6(7): e1000150.
- Yuri F van der Heijden et al. Isoniazid mono-resistant tuberculosis is associated with poor treatment outcomes in Durban, South Africa. J. Tuberc. Lung Dis. 2017; 21(6): 670–676.
- American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Available at: <http://www.cdc.gov/mwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>.
- The Public Health Agency of Canada, Canadian Thoracic Society. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition 2013. Canadian Respiratory Guidelines. Available at: <http://www.respiratoryguidelines.ca/tb-standards-2013>.