

Тема № 12. Туберкулез с лекарственной устойчивостью (ЛУ ТБ: ПЛУ, МЛУ): определение, выявление, диагностика, схемы противотуберкулезной химиотерапии. Классификация препаратов резерва, применяемых при ПЛУ, МЛУ ТБ.

Определение: Лекарственно - устойчивый туберкулёз (ЛУ-ТБ) – это тип туберкулёза (ТБ), вызванный бактериями *Mycobacterium Tuberculosis* (МБТ), которые развили генетическую мутацию или несколько мутаций, в результате чего определённый противотуберкулёзный препарат (или препараты) перестаёт быть эффективным против этих бактерий.

По своей природе лекарственная резистентность МБТ обусловлена хромосомными мутациями. Она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ

Устойчивость к 2-м и более лекарствам, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего устойчивость к нескольким медикаментам. Мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие ПТП на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов устойчивых к нескольким противотуберкулёзным препаратам

Пациент может заразиться уже устойчивыми бактериями, это – **первичная** лекарственная устойчивость. Или в его организме из чувствительных МБТ может сформироваться устойчивые бактерии. Тогда говорят об **вторичной** или приобретённой лекарственной устойчивости.

С ростом лабораторных возможностей в Кыргызстане улучшается диагностика ЛУ-ТБ, число выявленных больных в период 2010-2018 годы увеличилось более, чем в два раза. Число впервые выявленных лабораторно подтвержденных РУ/ МЛУ/ШЛУ-ТБ пациентов в 2018 г. составляет 1171 человек, из них МЛУ ТБ – 1107, ШЛУ-ТБ – 64. Улучшение охвата и качества лечения пациентов с ЛУ-ТБ является одной из приоритетных целей национального стратегического плана по борьбе с ТБ.

С клинической точки зрения причинами развития ЛУ-ТБ являются:

Поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, после начала химиотерапии.

Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутированный штамм, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента с туберкулезом.

Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.

Незавершенное предыдущее лечение способствует мутациям МБТ.

Использование некачественных ПТП, влечёт за собой низкие концентрации действующих веществ, что позволяет МБТ приспособиться к лекарствам.

Несоблюдение мер инфекционного контроля (ИК), когда возможно первичное заражение лекарственно устойчивым штаммом МБТ.

Выявление ЛУ-ТБ.

Диагностика устойчивых форм МБТ проводится современными, быстрыми молекулярно-генетическими и традиционными, фенотипическими методами.

Для выявления лекарственной устойчивости МБТ выполняются тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Существует два основных способа выполнения ТЛЧ. При первом обнаруживается мутация определенных генов, ответственных за лекарственную устойчивость, при втором - обнаруживается фенотипическая устойчивость к определенным препаратам.

К примерам первой группы можно отнести метод Xpert-MTB/Rif для обнаружения устойчивости к R.

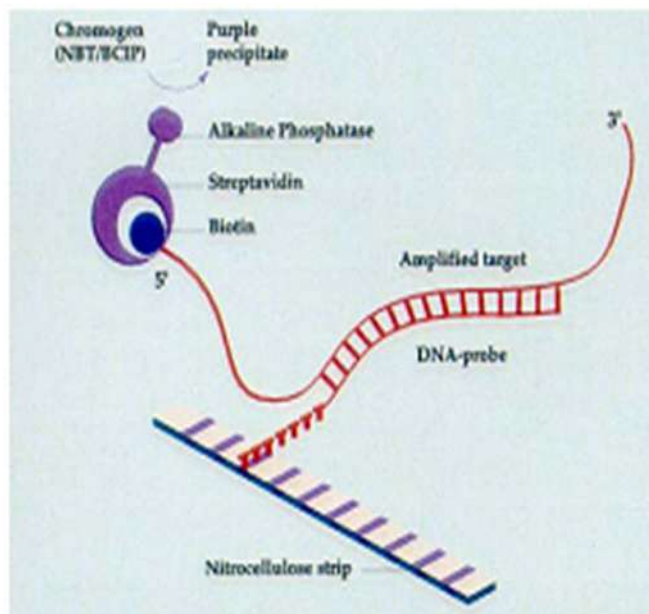
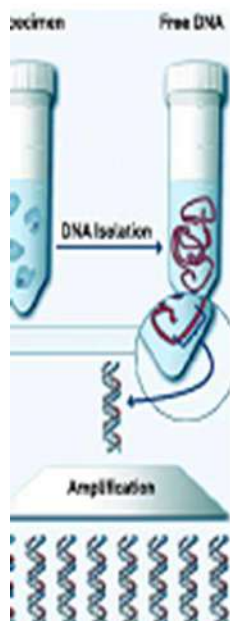


Рисунок 1 Xpert-MTB/Rif (Персональный компьютер, Сканнер для штрих-кода, Программное обеспечение, Одноразовые картриджи с реагентами, буфером и промывочным раствором)

Преимущества метод Xpert-MTB/Rif для обнаружения устойчивости к R:

1. Высокая чувствительность метода
2. Высокая специфичность метода
3. Скорость выполнения теста 1-2 дня

и LPA-тест к ПТП 1 ряда (HAIN GenoType MTBDRplus). Это метод позволяет определить устойчивость к H и R. Последнее поколение LPA-тест к ПТП 2 ряда (HAIN GenoType MTBDRsl - вторая версия) позволяет обнаружить устойчивость к ФХ и ИПВР. Таким образом, можно быстро выявить МЛУ/ШЛУ-ТБ.



Линейный зондичный анализ для обнаружения резистентност и к рифампицину и изониазиду

Микроскопия – мазок
положительный и
наличие роста
культуры

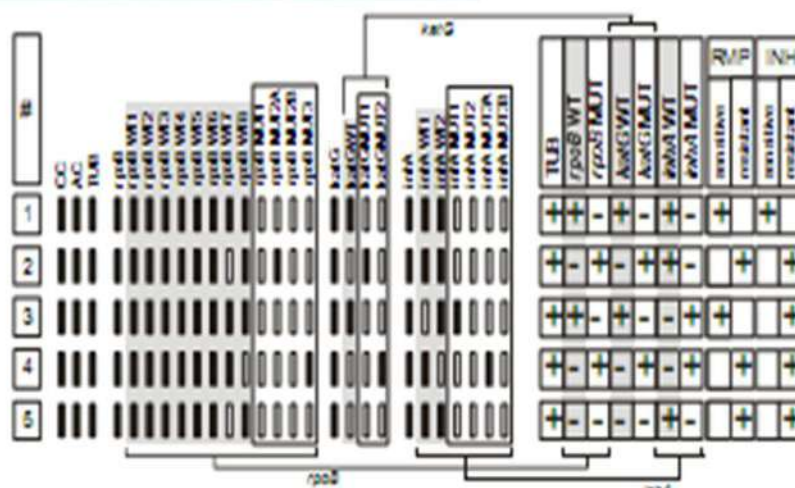


Рисунок 2 Методы линейных зондов LPA (HAIN GenoType).

1. LPA рекомендуется для лабораторий национального и областного уровня
2. Для LPA необходимо, как минимум, 3 отдельных помещения во избежание перекрестной контаминации.
3. Для LPA требуются меры обеспечения биобезопасности от среднего до высокого уровня.
4. Детекция микобактерий ТБ комплекса
5. Определение чувствительности к рифампицину и изониазиду

Фенотипические ТЛЧ основаны на росте штамма МБТ в присутствии антибиотиков. В настоящее время наиболее широко используются методы Левенштейна-Йенсена и MGIT. Эти методы довольно точны при обнаружении устойчивости к Н и R, ФХ и ИПВР на твердой и жидкой средах. При интерпретации данных устойчивости в случае несовпадения результатов к анализу берутся наилучшие результаты.



Рисунок 3 Посев мокроты на среду Левинштейна-Йенсена.



Рисунок 4 Посев мокроты на автоматизированную систему BACTEC MGIT 960.

Поли-лекарственная устойчивость (ПЛУ): устойчивость МБТ к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, кроме устойчивости к изониазиду (H) и рифампицину (R) одновременно.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ): устойчивость МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Противотуберкулезные препараты II ряда



Рисунок 5 ПТП II Ряд.

Этионамид
Протионамид
Циклосерин
Канамицин
Амикацин
Каприомицин
ПАСК
Моксифлоксацин
Левифлоксацин

ЛЕЧЕНИЕ ИЗОНИАЗИД УСТОЙЧИВОГО И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Принципы ведения пациентов:

1. Режим лечения для полирезистентного туберкулёза должен содержать не менее 3-х эффективных ТБ препаратов (таблица №3).
2. Левифлоксацин должен быть включён во все режимы лечения изониазид устойчивого и рифампицин чувствительного туберкулёза кроме следующих случаев: непереносимости фторхинолонов, если невозможно исключить или предполагается устойчивость к рифампицину и левифлоксацину, при известном или предполагаемом удлинении интервала QTcF.

3. При невозможности применения фторхинолонов, пациент может получить лечение по схеме 6(H)REZ.
4. Не рекомендуется добавлять в режим лечения изониазид устойчивого и рифампицин-чувствительного туберкулёза инъекционные препараты.
5. В редких случаях (при тесном контакте) возможно назначение эмпирического режима изониазид устойчивого туберкулёза 6 Lfx REZ, но только при исключении лекарственной устойчивости к рифампицину. После получения результатов с сохранённой чувствительностью к изониазиду, из режима лечения исключается левофлоксацин, пациент может продолжить лечение чувствительного ТБ.
6. Если пациент получает лечение чувствительного ТБ, и в процессе лечения выявлена изониазид устойчивость, то продолжается режим (H)REZ. Если пациент находится в поддерживающей фазе лечения, то к режиму вновь добавляются Е Z, а левофлоксацин подключается после исключения устойчивости к рифампицину.
7. Использование в режиме комбинированного 4-х компонентного препарата HREZ потенциально может быть более гепатотоксичным для пациента. Однако, режим может быть более удобным для пациента и ОЗ, так как устраняется необходимость применения монопрепаратов.
8. Учитывая риск развития дополнительной устойчивости к препаратам в процессе лечения, следует избегать добавление других противотуберкулёзных препаратов по одному к режимам лечения пациентов, у которых сохраняется положительный результат микроскопии или посева мокроты после 2 месяцев лечения и тем, у кого не отмечается клиническое улучшение туберкулёзного процесса.
9. При известной или предполагаемой устойчивости к другим препаратам возможно составление индивидуального режима лечения.

Таблица № 1 – схемы лечения для пациентов с изониазид устойчивым и полирезистентным туберкулёзом.

| Устойчивость МБТ | Тип пациента | Схема ПТП |
|------------------|---|-------------------------------------|
| Н | Ограниченный процесс | 6 (H)REZLfx 6 REZLfx 6 REZ |
| | Режим при непереносимости фторхинолонов | |
| | Распространенный процесс | 9 REZLfx |
| | Распространенный процесс, непереносимость фторхинолонов | 9 REZ |
| HE | Новый случай, ограниченный процесс | 9-12 RZLfx |
| | Распространенный процесс или ранее получал лечение | 3-6 RZAmLfxPto(Cs) / 6 RZLfxPto(Cs) |

| | | |
|-----|--------------------------|---|
| HEZ | Ограниченный процесс | 3 RAmLfxPto / 9 RLfxPto Pto может быть заменён на Cs |
| | Распространенный процесс | 6 RAmLfxPto / 6 RLfxPto Pto может быть заменён на Cs |

Мониторинг эффективности лечения ПЛУ-ТБ:

1. Ежемесячно исследование мокроты методом бактериоскопии и посева.
2. При отсутствии клинического улучшения через 2 месяца химиотерапии или при ухудшении состояния необходимо повторить ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину (методом Xpert MTB Rif), а также левофлоксацину и пипразинамиду (методами GenoTypeMTBDRsl и МЖИТ).
3. При амплификации лекарственной устойчивости на любом сроке лечения выставляется исход «неэффективное лечение». Назначается новый режим соответственно ТЛЧ.
4. В случае сохраняющегося или возобновления бактериовыделения на 5 месяце терапии, определяется исход «неэффективное лечение». Назначается новый режим лечения соответственно ТЛЧ.
5. Другие результаты лечения пациентов с ПЛУ ТБ определяются по критериям для чувствительного туберкулёза.
6. За пациентами, находящимися на режимах лечения ПЛУ ТБ необходим тщательный клинический мониторинг и меры предосторожности для своевременного выявления нежелательного явления.
7. Рентгенологическое обследование проводится 1 раз в 3 месяца. Возможен более частый мониторинг при клинической необходимости.