

(ее ухудшение – ведущий симптом когнитивных нарушений, рис. 5).

Суммирующим показателем результатов лечения стала динамика качества жизни по визуальной Шкале опросника EQ-5D. При близкой субъективной оценке состояния здоровья в группах в исходном периоде (соответственно 50 ± 9 и 51 ± 10 баллов) через 6 мес отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение этого показателя в 1-й группе (соответственно $82,0 \pm 12,1$ и $57 \pm 8,0$ балла).

Таким образом, обучение пожилых пациентов с мягкими и умеренными когнитивными расстройствами в сочетании с АГ при использовании препаратов, влияющих на выраженность когнитивных нарушений, приводит к улучшению клинического состояния (снижению частоты головокружения, восстановлению сна, снижению частоты и интенсивности головной боли, снижению утомляемости), т.е. улучшает когнитивную функцию, а следовательно, повышает качество жизни больных.

Полученные данные подтверждают, что наиболее чувствительными показателями качества жизни при АГ являются: когнитивная функция, симптомы заболевания, психологическое состояние, нарушения сна и социальная функция.

Результаты проведенного в 2000 г. мета-анализа 77 контролируемых клинических исследований по изучению эффективности гипотензивной терапии показали, что эффективное немедикаментозное лечение, коррекция избыточной массы тела, увеличение физической активности и улучшение когнитивных функций на фоне контролируемого уровня АД приводят к значительному улучшению качества жизни.

Полученные нами данные показали высокую эффективность проводившегося лечения в улучшении памяти и внимания (напомним, на повышенную забывчивость жалуются не менее 50% людей старше 50 лет и 75% – старше 70 лет). Это способствовало высокой приверженности пациентов лечению и снижению частоты госпитализаций по любым сердечно-сосудистым причинам.

Таким образом, при лечении Пронораном достоверно улучшаются нейропсихологические показатели, что свидетельствует об уменьшении на фоне лечения общей тяжести когнитивных расстройств и улучшении мнестических и психомоторных функций.

Комплексное ведение пожилых пациентов с АГ и мягкими и умеренными когнитивными расстройствами (включающее антигипертензивную терапию, обучение, коррекцию когнитивных расстройств) способствует повышению приверженности больных лечению, формирует у них мотивацию к сохранению своего здоровья и повышает ответственность за здоровье как свою личную собственность.

ENHANCING COMPLIANCE AND QUALITY OF LIFE IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*T. Chernyavskaya, Candidate of Medical Sciences
Russian State Medical University*

The paper analyzes 2 management schemes for elderly patients with arterial hypertension (AH) concurrent with mild and moderate cognitive disorders. The comprehensive approach to managing the patients, which comprises education by an adapted program at school for AH patients and inspection of their learning, as well as antihypertensive therapy and Pronoran use, is shown to promote (unlike a Pronoran-free scheme) increased treatment compliance and hence lower rates of medical advice and admissions.

Key words: cognitive disorders, arterial hypertension, education, compliance, Pronoran.

проблема

ОБШИРНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА – ГЛОБАЛЬНАЯ УГРОЗА ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

О. Комисарова, кандидат медицинских наук, **Р. Абдуллаев**, доктор медицинских наук, **В. Ерохин**, член-корр. РАМН, профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва
E-mail: okriz@rambler.ru

Освещены распространенность лекарственно-устойчивых штаммов возбудителей туберкулеза под влиянием различных биологических, медицинских и социальных факторов и эффективность лечения в разных регионах мира больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, химиотерапия, противотуберкулезные препараты.

Современная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу остается напряженной в большинстве стран мирового сообщества. По последним данным ВОЗ, в 2007 г. в мире зарегистрировано 9,27 млн новых случаев заболевания и 1,3 млн летальных исходов, связанных с туберкулезом [70]. Характерная особенность современной эпидемии туберкулеза – повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя заболевания [71, 72]. При этом настораживает увеличение удельного веса микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – к 2 противотуберкулезным препаратам (ПТП) и более, особенно если 2 из них – это изониазид и рифампицин.

Согласно данным ВОЗ, в 2007 г. насчитывалось приблизительно 0,5 млн случаев МЛУ-туберкулеза. При этом на 27 стран (из них 15 – в европейском регионе) приходилось 85% таких случаев [22, 54, 71, 72]. Наибольшее число случаев МЛУ-туберкулеза зарегистрировано в 5 странах – Индии (131 тыс.), Китае (112 тыс.), Российской Федерации (43 тыс.), Южной Африке (16 тыс.) и Бангладеш (15 тыс.) [72]. В РФ удельный вес больных с выделением мультирезистентных форм МБТ (по отношению ко всем бактериовыделителям) возрос с 10,5% в 1999 г. до 21,4% в 2007 г. [8]. В 2008 г. в РФ МЛУ-туберкулез наблюдался у 19,4% всех выявленных больных (у 13,6% – среди впервые установленных и 28,8% – в случае рецидивов) [1, 7].

Больные МЛУ-туберкулезом эпидемиологически более опасны из-за высокой вирулентности МБТ, большей длительности бактериовыделения, высокого уровня контагиозности не только для иммунокомпрометированных, но и для здоровых людей [1, 7, 12, 73]. К группам повышенного риска развития МЛУ-возбудителя туберкулеза относятся лица, ранее неудачно лечившиеся ПТП, больные туберкулезом с остро прогрессирующим течением заболевания, пациенты, находившиеся ранее в контакте с больными МЛУ-туберкулезом, ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом, пациенты с нарушением всасывания ПТП в желудочно-ки-

шечном тракте, мигранты из регионов с высоким уровнем МЛУ-туберкулеза, а также социально дезадаптированные лица (страдающие алкоголизмом, бездомные, безработные, заключенные и др.) [1, 7, 18, 35, 49, 62].

МБТ в случае МЛУ утяжеляют течение заболевания и являются одним из ведущих факторов, снижающих возможности этиотропной терапии [4, 70]. По данным разных авторов, эффективность лечения больных МЛУ-туберкулезом низкая и колеблется от 40,7 до 78,3% [2, 5, 55, 56, 61, 63].

ВОЗ для лечения больных МЛУ-туберкулезом рекомендовал программу DOTS-PLUS [27, 75], одним из основных направлений которой является использование режимов химиотерапии, включающих комбинации резервных ПТП – таких, как фторхинолоны, канамицин (амикацин), капреомицин, циклосерин, протионамид (этионамид) и ПАСК [69]. Однако по ряду причин произошла селекция резистентных МБТ, и появились мутанты с лекарственной устойчивостью как к основным, так и к резервным ПТП. Среди этих причин особенно следует отметить неадекватные режимы химиотерапии резервными ПТП (добавление только одного из этих препаратов в случаях неудачи в лечении и при обострении специфического процесса, что равносильно монотерапии, прерывание курса химиотерапии в связи с развитием побочных реакций, применение сниженных доз резервных ПТП, недостаточный контроль за приемом лекарств и др.) [68, 69].

Сегодня известно, что устойчивость к изониазиду ассоциирована с мутацией в гене *katG*, кодирующем каталазу и пероксидазу, кросс-резистентность к изониазиду и этионамиду – с мутацией в гене *inhA*, устойчивость к рифампицину – с мутацией в гене *rpoB*, кодирующем бактериальную РНК-полимеразу, к стрептомицину, канамицину и амикацину – с мутацией в гене *rpsL*, кодирующем 16S субъединицу рибосомы, к фторхинолонам – с мутацией в генах *gyrA* и *parC*, кодирующих ДНК-гиразу и ДНК-топоизомеразу, к пиперазиду – с мутацией в гене *rpsA*, кодирующем пиперазидазу и никотинамидазу, этамбутолу – с мутацией в гене *embA*, кодирующем арабинозилтрансферазу, циклосерину – с мутацией в гене *algA*, кодирующем D-аланинрацемазу, капреомицину – с мутацией в гене *tlyA*, кодирующем 70S субъединицу рибосомы [26, 50, 57].

С учетом учащения лекарственной устойчивости МБТ к основным и резервным ПТП в 2006 г. в программе ВОЗ «Остановить туберкулез» выделили группу пациентов с **обширной** (*extensively drug-resistance* – XDR) лекарственной устойчивостью (ОЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам. Определение ОЛУ включает устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и 1 из 3 инъекционных противотуберкулезных препаратов: канамицину, амикацину или капреомицину [24, 28, 29, 58, 69]. Тем самым фактически фторхинолоны приравниваются к таким основным ПТП, как изониазид и рифампицин [45]. Кроме того, в отдельную группу объединены больные с выделением МБТ, устойчивых ко всем ПТП (основного и резервного ряда). Такая резистентность определяется как **тотальная** лекарственная устойчивость (*extremely drug-resistance* – XXDR) [41].

На данный момент накоплен определенный объем информации о распространенности и эффективности лечения туберкулеза с ОЛУ МБТ. К концу 2008 г. ОЛУ-туберкулез зарегистрирован в 55 регионах мира [19, 30, 38–40, 63, 72]. Частота его среди больных МЛУ-туберкулезом в мире в среднем составляет 6,6%, в РФ и Восточной Европе – 13,6% [28].

ОЛУ-туберкулез чаще носит приобретенный (вторичный) характер. Методом логистического регрессионного анализа установлено, что факторами риска развития ОЛУ-туберкулеза являются неудачи лечения на предыдущем этапе, ВИЧ, изначальная устойчивость к фторхинолонам, социальные факторы (алкоголизм, наркомания, бездомность, миграция, безработица, прибытие в места лишения свободы и др.) [13, 34, 53, 63, 67]. Данные ряда авторов о развитии ОЛУ-туберкулеза в процессе лечения МЛУ-туберкулеза также свидетельствуют о его приобретенном характере. Так, по материалам С. Hewison и соавт. [25], в процессе лечения больных МЛУ-туберкулезом у 7,1–13,6% из них развивается ОЛУ-туберкулез [25]. По данным Н. Сох [20], этот показатель составляет 16%; при этом сначала резистентность развивается к канамицину (амикацину), далее – к капреомицину, в последнюю очередь – к фторхинолонам.

Вместе с тем, по данным других авторов [15, 16, 55], ОЛУ-туберкулез может развиваться также в результате экзогенной суперинфекции, т.е. носить первичный характер. J. Andrews и соавт. [10] методом сполитотипирования изолятов МБТ установили, что из 23 больных с ОЛУ-туберкулезом 17 заражены из контакта [10].

Данные литературы из разных регионов мира свидетельствуют о низкой эффективности лечения больных с ОЛУ-туберкулезом. Так, G. Migliori и соавт. [42–44] изучали эффективность лечения 64 больных с ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в 1999–2006 гг. в ряде стран Европы (в Италии, Германии и Эстонии). Все больные – ранее леченные. ВИЧ-инфицированных было лишь 2 (3,2%). Лечение проводилось индивидуальными режимами химиотерапии (ХТ), включающими ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ. Прекращения бактериовыделения через 6 мес лечения удалось добиться лишь у 22 (34,4%) больных. Смертность составила 21,9%.

V. Eker и соавт. [21] наблюдали за 7 больными ОЛУ-туберкулезом, лечившимися в 2004–2006 гг. в Германии. Большинство из них (86%) – ранее леченные [21]. Эффективность индивидуальных режимов ХТ по негативации мокроты через 4 мес лечения составила 57,1%, а смертность – 14,3%.

I. Sture [64] изучал эффективность лечения 47 больных с ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Латвии с 2000 по 2004 г. Прекращения бактериовыделения удалось добиться у 38% больных; 4 (9%) пациента умерли. По данным K. Kliiman и соавт. [34], эффективность ХТ по негативации мокроты у 54 больных с ОЛУ-туберкулезом, лечившихся в Эстонии в 2003–2006 гг., колебалась от 42,6 до 50%. A. Vilarica и соавт. [67] обследовали 69 больных с ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Португалии в 1999–2007 гг. Большинство были ранее леченные (69,5%) и ВИЧ-инфицированные (65,2%). Смертность составила 33,3%.

N. Shah и соавт. [58] наблюдали за 83 больными с ОЛУ-туберкулезом, лечившимися в США в 1993–2007 гг., из них 31 был ВИЧ-инфицированным. Абацилирование мокроты через 6 мес лечения произошло у 62% больных. Смертность составила 31,3%, большинство умерших (81%) были ВИЧ-инфицированными. S. Ahuja и соавт. [9] изучали эффективность лечения 66 больных с ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных с 1992–2006 гг. в штате Нью-Йорк (США). Из них 43 были ВИЧ-инфицированными. Прекращения бактериовыделения удалось добиться у 63% больных без ВИЧ и только у 23,2% – в группе ВИЧ-инфицированных. Смертность составила соответственно 16 и 77%.

R. Venerjee и соавт. [14] обследовали 18 больных с ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в штате Калифорния (США) в 1993–2006 гг. Эффективность индивидуальных режимов ХТ по негативации мокроты через 7 мес составила 41,2%. Смертность достигала 29,4%.

C. Mitnick и соавт. [47] наблюдали за 48 больными ОЛУ-туберкулезом, лечившимися в Перу в 1999–2002 гг. [47]. Преобладающее большинство из них (97,9%) были ранее лечеными. Прекращения бактериовыделения при применении индивидуальных режимов ХТ через 3 мес лечения удалось добиться у 60,4% больных. Смертность составила 22,9%.

C. Bonilla и соавт. [17] оценили эффективность лечения 119 пациентов ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Перу с 1997 по 2007 г.; ранее лечеными были 88,5% из них. Очищение мокроты от МБТ при применении индивидуальных режимов ХТ произошло у 49% больных. Смертность составила 22%. Схожие данные в Перу получили также L. Asencios и соавт. (2009) [10] и M. Zimic и соавт. (2009) [75].

K. Shean и соавт. [59] изучали эффективность лечения 236 больных ОЛУ-туберкулезом в Южно-Африканской Республике в 1992–2008 гг. [59]. Средний возраст больных составил 36 лет. Большинство пациентов (86%) ранее получали ПТП. ВИЧ-инфицированными были 43% больных. Прекращение бактериовыделения через 2 мес лечения наблюдалось у 18% обследованных, через 12 мес – у 60%. Смертность составила в среднем 25%. Результаты лечения у 53 больных ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных также в Южно-Африканской Республике в 2005–2006 гг., анализировались N. Gandhi и соавт. [23]. У 32 (60,4%) пациентов туберкулез был выявлен впервые. Большинство больных (83%) были ВИЧ-инфицированными. Эффективность лечения оказалась крайне низкой; смертность составила 98,1%. По данным S. Shenoi и соавт. [60], смертность среди больных ОЛУ-туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией в указанном регионе высока – в среднем 49% [60]. По материалам С. Kvasvovskiy и соавт. [36], также касающимся Южно-Африканской Республики, включение в режим химиотерапии моксифлоксацина не повышает эффективность лечения больных с ОЛУ-туберкулезом.

V. Prasad и соавт. [51], обследовав 14 больных ОЛУ-туберкулезом, лечившихся в Индии в 2004–2007 гг., установили, что отрицательных результатов при исследовании мокроты через 15 мес лечения удалось добиться у 2 (14,3%) пациентов; 4 (21,4%) больных умерли.

M. Zhao и соавт. [74] наблюдали 11 больных ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Шанхае (Китай) в 2004–2007 гг. Половина из них – впервые выявленные. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения составила 57%.

По данным E. Toyota и соавт. [66], большинство больных ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Японии в 2006–2007 гг., были ранее лечеными (18 из 25). Негативации мокроты через 1 год лечения удалось добиться у 42,9% больных; смертность составила 42,9%. Близкие данные в Японии получили S. Mitarai [45], а также Y. Kazumi и соавт. [31].

D. Kim и соавт. [33] обследовали 43 больных ОЛУ-туберкулезом, зарегистрированных в Южной Корее в 2000–2005 г. Из них 24 (56%) были ранее леченные. Эффективность ин-

дивидуальных режимов ХТ по прекращению бактериовыделения составила 53,3%, смертность – 14%. Y. Kwon и соавт. (Южная Корея) [37] показали, что эффективность лечения больных ОЛУ-туберкулезом составляет 66,7%.

По данным M. Quelarío и соавт. [52], обследовавших 37 больных ОЛУ-туберкулезом на Филиппинах в 1999–2006 г., эффективность лечения (негативация мокроты) составила 48%, а смертность – 24%.

В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению эффективности лечения ОЛУ-туберкулеза. В частности, ряд исследований проведен в РФ. Так, S. Kesavjee и соавт. [32] оценили эффективность ХТ у 29 больных ОЛУ-туберкулезом, лечившихся в 2000–2004 гг. По данным авторов, прекращения бактериовыделения через 2 мес лечения удалось добиться у 48,3% больных. Смертность составила 7%. По материалам S. Mishustin и соавт. [48], эффективность лечения больных ОЛУ-туберкулезом в Томской области составляет 15,6%, а смертность достигает 28,9% [48]. T. Tonkel и соавт. [65], проанализировав результаты применения индивидуальных режимов ХТ, включающих моксифлоксацин, у 54 больных ОЛУ-туберкулезом (Томская область), установили, что для эффективного лечения этой категории больных препарат необходимо применять не менее 18 мес [65].

По данным В.Ю. Мишина и соавт. [6], эффективность лечения при ОЛУ-туберкулезе (прекращение бактериовыделения) через 3 мес составляет 24,4%, через 6 мес лечения – 68,3% [6].

S. Skorniakov и соавт. [60] установили, что сочетание ХТ с патогенетическими методами, коллапсотерапией, а также хирургическими методами лечения значительно повышает эффективность терапии при ОЛУ-туберкулезе [60].

Приведенные литературные данные показывают, что туберкулез, вызванный МБТ с множественной и обширной лекарственной устойчивостью к ПТП, представляет собой глобальную угрозу для здоровья человечества, распространяясь под влиянием различных биологических, медицинских и социальных факторов повсеместно. Если многие аспекты туберкулеза, вызванного МБТ с МЛУ, представляются более и менее изученными, то данных об особенностях клинического течения и эффективности лечения туберкулеза при ОЛУ МБТ немного и носят они фрагментарный характер. В большинстве публикаций приводятся в основном данные об эффективности лечения этого контингента больных, которая в разных регионах мира, согласно приводимым данным, колеблется от 14,3 до 68,3%.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

EXTENSIVE DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IS A GLOBAL THREAT TO MANKIND

O. Komisarova, Candidate of Medical Sciences; *R. Abdullayev*, MD; Professor *V. Erokhin*, Corr. Member of RAMS
Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper deals with the spread of drug resistant M. tuberculosis strains under the influence of various biological, medical, and social factors and the efficiency of their treatment in different regions of the world for pulmonary tuberculosis patients excreting mycobacteria with extensive resistance to antituberculosis drugs.

Key words: tuberculosis, drug resistance, Mycobacterium tuberculosis, chemotherapy, antituberculosis drugs.