

УДК:616.24-002.52

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.38>

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ РАЗВИТИИ ПАНДЕМИИ COVID-19 В РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Владислав КОЛОМИЕЦ, доктор мед. наук, профессор,

Елизавета ПАВЛЕНКО, ассистент,

Кирилл РОТЕНКО, ординатор

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Курск, Россия

e-mail: vlacom@mail.ru

Резюме.

При нестабильной эпидемической ситуации по туберкулезу при развитии пандемии другой этиологии возрастает значение эффективного лечения заболевания. Используются результаты наблюдения 326 больных и анализировали влияние отдельных предикторов эффективности, в том числе отдельных полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и приверженности больного лечению. Установлено значение приверженности больного лечению, как предиктора эффективности, оправдано и необходимо его использовать для коррекции основного курса лечения. При консультировании и ведении больных туберкулезом, как мультифакториальным заболеванием, рекомендуется использовать методы тестирования полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью прогнозирования возможных осложнений и эффективности лечения, с последующим назначением индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: предикторы, лечение, туберкулез, пандемия, приверженность.

Summary: Predictors of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients with the development of the COVID-19 pandemic in the region of the Russian Federation.

With an unstable epidemic situation for tuberculosis, with the development of a pandemic of another etiology, the importance of effective treatment of the disease increases. The results of observation of 326 patients were used and the influence of individual predictors of efficacy, including individual gene polymorphisms of xenobiotic biotransformation enzymes and patient adherence to treatment were analyzed. The value of the patient's commitment to treatment as a predictor of effectiveness has been established, it is justified and necessary to use it to correct the main course of treatment. When consulting and managing patients with tuberculosis as a multifactorial disease, it is recommended to use methods of testing the polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes in order to predict possible complications and the effectiveness of treatment, followed by the appointment of individual therapeutic and preventive measures.

Keywords: predictors, treatment, tuberculosis, pandemic, adherence.

Rezumat. Predictorii eficacității tratamentului pacienților cu tuberculoză odată cu dezvoltarea pandemiei COVID-19 în regiunea Federației Ruse.

Într-o situație epidemiologică instabilă pentru tuberculoză, odată cu dezvoltarea unei pandemii de altă etiologie, crește importanța tratamentului eficient al bolii. Am folosit rezultatele observării a 326 de pacienți și am analizat influența predictorilor individuali ai eficacității, inclusiv polimorfismele individuale ale genelor enzimei de biotransformare xenobiotică și aderarea pacientului la tratament. Valoarea aderenței pacientului la tratament ca predictor al eficacității a fost stabilită, este justificată și este necesară utilizarea acesteia pentru a corecta cursul principal de tratament. La consultarea și gestionarea pacienților cu tuberculoză, ca boală multifactorială, se recomandă utilizarea metodelor de testare a polimorfismului genelor enzimei de biotransformare xenobiotică pentru a prezice posibilele complicații și eficacitatea tratamentului, urmată de stabilirea măsurilor terapeutice și preventive individuale.

Cuvinte cheie: predictorii, tratament, tuberculoză, pandemie, aderență.

Введение.

Одним из решающих факторов достижения эпидемического благополучия по туберкулезу (ТБ) является успешное лечение больных, однако и при стабилизации эпидемической ситуации адекватных успехов в лечении ТБ достигать не просто. Так, на начальных этапах выполнения

Национального проекта России отмечается снижение доли случаев успешного лечения больных до 70,6% (при лекарственноустойчивых формах успех достигнут лишь в 54,7% случаев), показатель же клинического излечения снизился до 46,6% при росте одногодичной летальности до 12,0% [1].

Очевидно, что причины здесь могут быть самые разные, к тому же следует учесть появление все новых условий внешней среды (факторов риска), к примеру, разразившаяся пандемия коронавирусной инфекции COVID19 [2]. Отсюда понятна необходимость идентификации приоритетных факторов риска терапевтических неудач – предикторов эффективности, с целью разработки и модификации принятых режимов лечения, прежде всего у больных из групп риска населения [3].

Особое внимание целесообразно уделить изучению влияния на эффективность лечения такого предиктора, как степень (уровень) взаимодействия пациента с медицинским персоналом и его психологическое состояние, что в целом проецируется на его приверженность лечению, которая рассматривается как результат или итоговая характеристика взаимодействия этих и других факторов. Значимость этого фактора закреплена и необходимостью, в соответствии с профессиональным стандартом в РФ, осуществлять фтизиатром психологическое сопровождение больного с учетом приверженности больного лечению.

Цель исследования.

Оценить значение и степень влияния отдельных предикторов социально-генетических генеза, в том числе полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), на эффективность реабилитации туберкулеза.

Материалы и методы.

Всего наблюдали 326 больных различными формами ТБ легких, в преобладающем большинстве мужского пола - 272 (82,16%) и в возрастной группе 40-49 - 25,52%, 50-59 - 27,60%. У всех наблюдаемых выявлены деструкция легочной ткани (фаза распада) и бактериовыделение, из них очаговый ТБ и туберкулома диагностированы у 22 (6,25%), инфильтративный - 119 (36,50%), диссеминированный – 115 (35,28%), кавернозный и фиброзно-кавернозный обнаружен у 70 (27,47%) больных. При этом у 172 (52,76%) обнаружены МБТ чувствительные ко всем антибактериальным препаратам, у 19 (5,83%) – устойчивость к одному АБП (кроме изониазида), у 16 (4,91%) – к нескольким АБП (кроме изониазида и рифампицина), у 94 (28,83%) и 25 (7,67%) в процессе лечения диагностирована МЛУ и ШЛУ МБТ, с учетом чего были изменены режимы антибактериальной терапии. 168 (51,53%) принимали антибактериальные препараты в течение интенсивной фазы основного курса (ИФ ОКЛ) по первому, 35 (10,74%) – второму, 32 (9,82%) – третьему, 85 (26,07%) – по четвертому и всего лишь 6 больным (1,84%) назначался пятый режим.

Обследованы и принимали этиотропную терапию в соответствии с федеральными стандартами, утвержденными приказом МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 года. При анализе результатов учитывали возможность сопряженного воздействия различных факторов риска, таких как злоупотребление психотропными веществами и алкоголем, степень социальной дезадаптации, сопутствующие заболевания и другие. Эффективность лечения учитывали после окончания интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) по общепринятым критериям – прекращение бактериовыделения; положительная динамика по данным лучевых методов обследования (ЛМО) и степень ликвидации симптомов интоксикационного и грудного синдромов (иКС).

Перед началом ИФ ОКЛ по специальной методике определяли приверженность пациента лечению и в зависимости от его уровня (низкий, удовлетворительный и высокий) прогнозируется дальнейшая врачебная тактика [4].

При рассмотрении гипотезы о влиянии как предиктора эффективности лечения (ПЭЛТб) вариантов делеционного полиморфизма генов GSTM, GSTT, CYP2E1, NAT2 и других их определяли по общепринятой методике [5]. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением методов статистического описания и проверки статистических гипотез, различие показателей в сравниваемых группах считали статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Изначально, как ПЭЛТб рассмотрены форма и характер процесса у наблюдаемых больных и подтверждены данные об их влиянии на эффективность лечения. Так, наиболее высокий уровень эффективности (ВУЭЛ) достигнут у 85,29% больных с рецидивом, далее при впервые выявленном процессе – у 79, 26% и наиболее низкий – только у 77,33% больных ранее принимавших лечение ($p < 0,05$). ВУЭЛ был неодинаков и у больных с раз личными клиническими формами ТБ легких (ТБЛ): 83,48% - при диссеминированном ТБЛ, 80,67% - при инфильтративном и лишь у 77,14% больных с фиброзно-кавернозным ТБЛ ($p < 0,05$).

Остальные ПЭЛТб, такие как социально-экономический статус больного, были учтены при определении уровня приверженности (высокий, удовлетворительный и низкий – ВУП, УУП и НУП), который таким образом может рассматриваться как универсальный индикатор при прогнозировании эффективности лечения и необходимости соответствующей коррекции основного курса лечения. Результаты достигнутой эффек-

Таблица 1.

Эффективность лечения при различном уровне приверженности

	ВУ		НУ		НУО		Всего	
	А	%	А	%	А	%	А	%
ВУП	74	78,72	18	19,15	2	2,13	94	100,00
НУП	63	76,83	18	21,95	1	1,22	82	100,00
УУП	122	81,33	21	14,00	7	4,67	150	100,00
итог	259	79,45	57	17,48	10	3,07	326	100,00

тивности в зависимости от уровня приверженности больного представлены в таблице 1.

При изучении возможного влияния на эффективность лечения генетически детерминированных факторов исходили из того, что сейчас резко повысился интерес к исследованиям по экологической генетике для идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов. В разрабатываемых в настоящее время моделях персонализированной медицины ее важнейшей задачей рассматривается разработка и оптимизация индивидуального применения фармакологических препаратов на основе генетического тестирования ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), составляющего основу фармакогенетического подхода к выбору лекарственной терапии.

При изучении связи ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения установлено, но она была статистически значимой ($p=0,046$) у больных с генотипами E/E и D/D гена GSTM1, даже со скоррегированными другими факторами риска (пол, возраст, индекс массы тела, табакокурение и употребление алкоголя) - $p=0,044$. Связь же полиморфизмов других исследуемых нами генов (GSTT1(E/D), NAT2 (G590A), CYP2E1(-1293G>C) и ABCB1(3435C>T)) и эффективностью лечения не установлена ($p =$ от 0,11 до 0,60).

Рассматривая факторы риска неудач антибактериальной терапии (АБТ), кроме уровней приверженности больного лечению и других факторов социального характера, нельзя исключать значение переносимости антибактериальных препаратов и частоты появления нежелательных (побочных) реакций. В проводимых исследованиях связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при применении антибактериальных препаратов была статистически значимой только у больных с полиморфизмами G/G и G/A-A/A гена NAT2 (G590A) - $p = 0,051$ и $0,038$.

Анализ результатов изучения ассоциации полиморфизмов генов ФБК с риском развития побочных реакций у больных ТБ легких при назначении противотуберкулезных препаратов (ПТП) показал, что высокая вероятность риска развития побочных реакций ассоциировалась с полиморфизмом

G590A гена NAT2 (OR=0.39 95% CI 0.14-1.04, $p = 0.051$) и сохранялась после коррекции по полу, возрасту, массе тела, курению и употреблению алкоголя (adjOR=0.36 95% CI 0.13-0.98, $p = 0.038$). Других ассоциаций ДНК – полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при назначении ПТП у больных не было выявлено.

Выводы.

1. Определение приверженности лечению, как ПЭЛТб, оправдано и необходимо по показаниям, с использованием выявленных приоритетных факторов для коррекции основного курса лечения.

2. При консультировании и ведении больных туберкулезом, как мультифакториальным заболеванием, рекомендуется использовать методы тестирования полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью прогнозирования возможных осложнений и эффективности лечения, с последующим назначением индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература.

1. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Русакова Л.И., Пономарёв С.Б., Гордина А.В. *Результаты лечения больных туберкулезом в 2018 году. /Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2019 г., № 3. С. 28-68.

2. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. *Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>*

3. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Ипполитова А.А. Влияние приверженности лечению больных фиброзно-кавернозным туберкулезом на эффективность реабилитации. *Клин. мед.* 2019; 97 (4): 282-286.

4. Патент на изобретение России RU № 2611398 «Способ повышения эффективности лечения больных туберкулёзом» 21.02.2017. / Patent for the invention of Russia RU № 2611398

5. Полоники А. В. *Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям.* Автореф. дисс. докт., М., 2006. 34 с.