

Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури)

I.O. Новожилова, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» НАМН України, Київ

У статті розглянуто основні публікації стосовно проблеми медикаментозної резистентності мікобактерії туберкульозу, в тому числі ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень.

Ключові слова: мікобактерії туберкульозу, медикаментозна стійкість, протитуберкульозні препарати.

У 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) висловила стурбованість щодо відсутності надійних відомостей про глобальну розповсюдженість резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) та розробила у співпраці з Міжнародним союзом боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (МСБТЗЛ) набір настанов для національних програм боротьби з туберкульозом з метою допомогти їм сформувати власну політику щодо нагляду за резистентністю до ПТП. Це стало першим кроком у реалізації велико-го проекту щодо глобального нагляду за медикаментозною стійкістю (МС) МБТ, кінцевою метою якого став збір та аналіз даних, отриманих із різних країн світу. ВООЗ та МСБТЗЛ оприлюднили інформацію щодо МС МБТ у хворих на туберкульоз, які отримані у період 1996–1999 рр. із 58 регіонів світу. Ці дані свідчать про те, що МБТ із множинною резистентністю (мультирезистентністю) до ПТП (тобто резистентністю одночасно як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину) є серйозною проблемою, особливо у деяких країнах Східної Європи, а також у Китаї та Ірані (Lazslo A. et al., 2007).

Глобальний огляд поширеності мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) дозволив ВООЗ та МСБТЗЛ вважати це явище проблемою світового масштабу. Другий та третій спільні звіти ВООЗ/МСБТЗЛ за 2000–2002 рр. з охопленням 78 країн світу демонструють суттєве зростання поширеності полірезистентного туберкульозу та МР ТБ (Алексеєва Г.И., Кравченко А.Ф., 2007).

Російські вчені констатують наявність несприятливої тенденції щодо зростання сумарної частоти МС МБТ та обтяження її структури (Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н., 2008). Автори відзначають, що за 2005–2007 рр. сумарна частота стійкості МБТ до ПТП у хворих на туберкульоз

органів дихання зросла з 82,3 до 85,5%, а у хворих із позалегеневим туберкульозом — із 43,4 до 59,3%, частота МР МБТ — з 69,5 до 78,0% та з 20,8 до 35,5% відповідно. МР МБТ, крім стійкості до ізоніазиду та рифампіцину, практично у всіх випадках має резистентність до стрептоміцину, а часто навіть до >1 резервного ПТП. Резистентність МБТ до >4 ПТП виявляється у 73,3% хворих на туберкульоз органів дихання та у 34,6% — на позалегеневий туберкульоз, тотальну резистентність (до 7–8 ПТП) — у 33,0 та 12,6% відповідно. Встановлено також високу перехресну стійкість МБТ між рифампіцином та рифабутином. Чутливість до рифабутину рифампіцинрезистентних штамів МБТ відзначають у 17,3% хворих на туберкульоз органів дихання та лише у 6,2% — на позалегеневий туберкульоз. Показники МС МБТ при позалегеневому туберкульозі знаходяться на більш низькому рівні, однак темпи росту сумарної та МР у цих хворих вищі.

Вивчаючи медикаментозно-стійкий туберкульоз у Республіці Карелія у 2000–2005 рр., російські спеціалісти виявили збільшення числа хворих із бацилярним туберкульозом, яке супроводжується зростанням поширеності полірезистентного та МР ТБ. На думку авторів дослідження, це свідчить про недостатню ефективність хіміотерапії, яка проводиться серед контингенту протитуберкульозних диспансерів. Однією з важливих причин росту туберкульозу із МР до ПТП є високе розповсюдження полірезистентності (68,7%), на фоні якої застосування загальноприйнятого режиму хіміотерапії призводить до ампліфікації МС та формування МР ТБ (Маркелов Ю.М., Дородная И.А., 2007).

Характеризуючи спектр МС рифампіцинрезистентних штамів МБТ до інших препаратів, дослідники відзначають, що стійкі штами частіше діагностують у раніше лікованих хворих, аніж у осіб із вперше

діагностованим туберкульозом. У хворих на вперше діагностований туберкульоз найчастіше виявляють МБТ із резистентністю до 3 ПТП. Стійкість до 4 основних ПТП часто наявна у пацієнтів, які вже отримували лікування. У структурі монорезистентності переважає стійкість до стрептоміцину. Серед полірезистентних штамів частіше відзначають стійкість до ізоніазиду та стрептоміцину, серед мультирезистентних — до комбінації ізоніазид, рифампіцин та стрептоміцин. У 95,1% випадків рифампіцинрезистентні штами також стійкі до ізоніазиду та у 98,7% — до стрептоміцину (Ісакова Ж.Т. и соавт., 2008).

Первинну МС МБТ останнім часом виявляють у кожного третього хворого на вперше діагностований туберкульоз легень із деструкцією. Протягом 2005–2007 рр. зросла поширеність первинної МС до рифампіцину (з 28,8% у 2005 р. до 37,7% — у 2007 р.). За ці роки первинна МС МБТ до стрептоміцину виявлено у 95,0–100% обстежених хворих, що дозволяє виключити стрептоміцин із основного ряду ПТП. Доведена залежність частоти первинної МС МБТ від інтенсивності бактеріовиділення. При рясному бактеріовиділенні первинна МС МБТ визначається у 74,1% бактеріовиділовачів, при мізерному — у 28,3% (Зиновьев И.П. и соавт., 2009).

Напруженою у деяких країнах залишається епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у виправних установах кримінально-виконавчої системи. Зокрема, у Росії за останні роки на перший план висувається проблема захворюваності контингенту кримінально-виконавчої системи на туберкульоз легень із видленням МБТ, які стійкі до ПТП (Кононец А.С., 2008). При цьому слідчі ізолятори, в'язниці, виправні установи виконують роль фільтра, оскільки $>70\%$ пацієнтів із активним туберкульозом легень не знали про свій стан до арешту, а $>50\%$ з них раніше вже хворі-

ли на туберкульоз із МС. Відзначаючи суттєвий вплив розповсюдження МС МБТ на погіршення епідемічної ситуації з туберкульозом в цілому, автор вказує, що на сьогодні кількість хворих із первинною МС становить >50% серед усіх бактеріовідлювачів, а з МР ТБ — >20%.

Під час вивчення інформації щодо поширення МС МБТ, яка включена до державної статистики Росії з 1999 р., науковці виявили значну розбіжність даних у різних суб'єктах Російської Федерації (Нечаєва О.Б., Скачкова Е.І., 2003). Автори припускають недостовірність статистичних даних щодо МС МБТ. На їх думку, практичні лікарі у звітах щодо МР ТБ часто фіксують полірезистентність (стійкість до >2 ПТП, але не до ізоніазиду та рифампіцину в поєднанні), а хто відзначає монорезистентність (стійкість до 1 ПТП). При цьому звітна форма складена таким чином, що наводиться загальна МС, яка складається із первинної (у нелікованих хворих) та вторинної (у хворих, які лікуються протягом >1 міс), МС МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз при такій реєстрації не можна назвати первинною.

Аналізуючи ситуацію щодо туберкульозу із розширою резистентністю (РР ТБ) (тобто резистентністю МБТ одночасно до ізоніазиду, рифампіцину та до 2 груп протитуберкульозних препаратів II ряду — аміноглікозидів та фторхіновонів) у Великобританії у 1995–2000 рр., I. Abubakar та співавтори (2009) зазначили, що виникнення МР ТБ та РР ТБ є загрозою глобальному контролю за туберкульозом. У цьому дослідженні описується чутливість МБТ до ПТП II ряду при РР ТБ та результати лікування цих хворих. Дослідники встановили, що серед ізолятів МБТ із РР ТБ рівні резистентності до амікацину, капреоміцину, цiproфлоксацину, ціклосерину, етіонаміду і пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) становили 5,5; 3,4; 5,6; 5,1; 14,0 та 16,7% відповідно. Таким чином, рівень МР ТБ залишається низьким, а частка РР ТБ — дуже мало в економічно розвинених країнах. Летальність серед випадків РР ТБ була високою незважаючи на низьку частку коінфекції туберкульоз/ВІЛ.

Поширеність МР ТБ в усьому світі набула некерованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національній безпеці. У зв'язку з такою ситуацією боротьба з цим негативним явищем стала глобальною, про що свідчить поява численних настановчих та рекомендаційних видань. Серед документів, опублікованих за останні роки під егідою ВООЗ, слід відзначити настанову з епідеміологічного нагляду за туберкульозом із МС (van Gemert W. et al., 2009). У цьому виданні викладено принципи боротьби із медикаментозно-стійким туберкульозом у глобальному проекті та основні рекомендації щодо проведення обстежень для виявлення МС. Фактично ця публікація містить рекомендації щодо спостереження за туберкульозом із МС, а також висновки експертів Комітету з боротьби із резистентним туберкульозом, оприлюднені в Женеві у 2008 р. Крім керівних засад,

у публікації презентовані останні досягнення в галузі лабораторної діагностики МС, у тому числі для препаратів II ряду.

Рекомендації, опубліковані ВООЗ та МСБТЗЛ, описують глобальний проект боротьби із МС МБТ. У цій публікації представлені спостереження за медикаментозно стійким туберкульозом у період 2002–2007 рр. (Wright A., Zignol M., 2008). Оскільки останнім часом все більше занепокоєння ВООЗ викликає зростання поширення РР ТБ у багатьох країнах світу, розроблено план боротьби з такими формами хвороби (LoBue Ph. et al., 2009).

Спробам розв'язати проблеми РР ТБ також присвячені роботи інших дослідників. В одній із публікацій, яка характеризує ситуацію щодо РР ТБ у Великобританії у 1995–2007 рр., автори відзначають відсутність інформації про довгострокові результати лікування всіх випадків МР ТБ, щоб провести порівняння із РР ТБ. Дослідження, яке містить результати 24-місячного клінічного спостереження, виявило високу летальність серед пацієнтів із РР ТБ. Розроблено національну програму взяття під контроль всіх випадків МР ТБ, яка включає також консультаційну допомогу лікарям у виборі ПТП обізнаними у цій проблемі експертами, що дозволить зменшити появу нових випадків та оперативно взяти під контроль вже виявлені випадки (Abubakar I. et al., 2009). Ще одна робота присвячена питанням комплексного лікування при РР ТБ (Mitnick C.D. et al., 2008). Наступна публікація містить міркування щодо запобігання епідемії туберкульозу із МС (Dye C., 2009). Автор дослідження дійшов висновку, що з клінічної точки зору метою лікування хворих на МР ТБ та РР ТБ є досягнення високих показників вилікованості. Однак необхідно визначитися, який поріг ефективності лікування з точки зору епідеміологів гарантує зниження захворюваності на МР ТБ — 50 чи 75%, як пропонується у попередніх аналізах. На думку С. Dye, будь-яка країна з налагодженою програмою керування може зупинити поширення МР ТБ, на що вказують успіхи Естонії, Гонконгу та США. Водночас наддаючи пріоритетне значення у боротьбі з МС лікуванню хворих, автор не наводить інших дієвих організаційних заходів, які б допомогли взяти під контроль ситуацію з МР ТБ. Уроботі J.A. Samitiego (2010) висвітлюються питання епідеміології та виявлення випадків МР ТБ, детально аналізуються чинники ризику виникнення МС МБТ.

Важливою для розуміння ситуації із діагностуванням МС МБТ є публікація, автори якої наголошують на тому, що з появою МР ТБ необхідність тестів для його швидкого визначення відчувається у всьому світі. Наведено короткий огляд найважливіших методів визначення МС МБТ, обговорюються їх переваги та недоліки. Особливу увагу приділено розгляду генотипових методів визначення МС МБТ як більш перспективних і точних. Автори вважають, що для епідеміологічного моніторингу слід застосовувати звичайні повільні методи (van Deun A. et al., 2010).

Характеризуючи минуле, сьогодення та майбутнє туберкульозу із МС, автори ще однієї публікації наводять структурні показники розповсюдженості МР ТБ, а саме: серед нових випадків захворювання — 1,6%, серед раніше лікованих хворих — 11,7% (Chiang C.Y. et al., 2010). Відзначається, що серед ≈500 тис. випадків МР ТБ, виявлених у 2000 р., 50% припадає на Індію та Китай. Акцент зроблено на суттєвому впливі неефективного лікування хворих із МР ТБ та РР ТБ на загальний показник ефективності лікування пацієнтів із туберкульозом. Зроблено висновок, що запобігання розвитку МС є пріоритетним у сучасних умовах.

Таким чином, проблема МС МБТ надзвичайно актуальнана в усьому світі. Оскільки достовірні статистичні дані щодо поширення МС МБТ відсутні, ВООЗ та МСБТЗЛ розпочали проект глобального нагляду за цією патологією, першим кроком у реалізації якого став збір даних про МС МБТ із різних країн світу за стандартною схемою. У більшості вивчених нами робіт закордонних авторів, у тому числі російських, обговорюються питання частоти і структури МС МБТ у регіонах або адміністративних територіях різних країн. Особлива увага при цьому приділяється вивченю поширеності МР ТБ та РР ТБ. Деякі публікації присвячені питанням виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Зіростанням поширеності МС МБТ у всьому світі відчувається необхідність використання тестів для її швидкого визначення. В інших роботах аналізуються причини зростання поширеності МС МБТ, відзначено суттєвий вплив неефективного лікування хворих із МР ТБ та РР ТБ на загальний показник ефективності лікування пацієнтів із туберкульозом. Отже, важливим завданням світової медичної спільноти є взяття під контроль хіміорезистентного туберкульозу, перш за все в тих країнах, де його поширення набуло особливо загрозливого масштабу. З метою запобігання подальшому розповсюдження хіміорезистентного туберкульозу у рамках глобального проекту розроблено низку рекомендацій для національних програм боротьби із туберкульозом, спрямованих на допомогу у формуванні власної політики щодо нагляду за МС МБТ. Більшість закордонних публікацій, присвячених проблемі хіміорезистентного туберкульозу, пронизує думка, що лише об'єднані зусилля та досвід світової медичної спільноти здатні подолати цю вкрай небезпечну недугу.

Список використаної літератури

- Алексеєва Г.І., Кравченко А.Ф. (2007) Моніторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Республике Саха (Якутия). Пробл. туберкулеза и болезней легких, 7: 30–33.
- Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. (2008) Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 12: 5–8.
- Зиновьев И.П., Эсаулова Н.А., Новиков В.Г., Коковихина И.А. (2009) Первая лекарственная устойчивость микобактерий тубер-

кулеза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких, 4: 37–38.

Исакова Ж.Т., Гончарова З.К., Алдашев А.А. (2008) Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифампицин-резистентных штаммов *M. tuberculosis* к другим противотуберкулезным препаратам первого ряда. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 11: 39–42.

Конюниц А.С. (2008) Лекарственно-устойчивый туберкулез легких в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 12: 60–63.

Маркалов Ю.М., Дородная И.А. (2007) Лекарственно-устойчивый туберкулез в Республике Карелия (2000–2005 гг.). Пробл. туберкулеза и болезней легких, 8: 8–10.

Нечеева О.Б., Сачковская Е.И. (2003) Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 9: 6–9.

Abubakar I., Moore J., Drobisewald F. et al. (2009) Extensively drug-resistant tuberculosis in the UK: 1995 to 2007. Thorax, 64(6): 512–515.

Camilleri J.A. (2010) Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 14(4): 382–390.

Chang C.Y., Centis R., Migliori G.B. (2010) Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Respiratory, 15(3): 413–432.

Dye C. (2009) Doomsday postponed? Preventing and reversing epidemics of drug-resistant tuberculosis. Nat. Rev. Microbiol., 7(1): 81–87.

Lazdins A., Rahmat M., Eapen M., Ravaglioli M. (2007) Программа обеспечения качества при проведении тестов на лекарственную чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сети международных референс-лабораторий ВОЗ/МСБТБЛ: пять раундов исследования

качества работы лабораторий, 1994–1998 гг. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 4: 49–55.

LoBue Ph., Sizemore C., Castro K.G. (2009) Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. Morbidity and Mortality Weekly Report, vol. 58, 43 p.

Mitnick C.D., Shin S.S., Seung K.J. et al. (2008) Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. N. Engl. J. Med., 359(6): 563–574.

van Deun A., Martin A., Palomino J.C. (2010) Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 14(2): 131–140.

van Gemert W., Zignol M., Falzon D. et al. (2009) Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis – 4th ed. WHO, Geneva, 83 p.

Wright A., Zignol M. (2008) Anti-tuberculosis drug resistance in the world, report 4. WHO, Geneva, 151 p.

Мировые тенденции роста резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам (обзор литературы)

И.А. Новожилова, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич

Резюме. В статье рассмотрены основные публикации по проблеме медикаментозной резистентности микобактерии туберкулеза, в том числе инициативы Всемирной

организации здравоохранения и Международного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, медикаментозная устойчивость, противотуберкулезные препараты.

Global trends of growth of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs (literature review)

I.O. Novozhilova, V.M. Melnyk, V.G. Matusevych

Summary. The article describes the main publications on *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance, including those by the World Health Organization and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

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

Адреса для листування:

Новожилова Ірина Олексіївна
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
ДУ «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського»
НАМН України, відділ епідеміологічних
та організаційних проблем
фтизіопульмонології

Реферативна інформація

Риск возникновения случаев легочной эмболии повышается при бронхиальной астме



В ходе нового исследования ученые из Департамента терапии заболеваний дыхательной системы при Академическом медицинском центре (Department of Respiratory Medicine, Academic Medical Centre) в Амстердаме,

Нидерланды, доказали, что бронхиальная астма (БА), как и другие хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, стимулирует коагуляцию и повышает риск возникновения венозной тромбоэмболии. Результаты этого исследования опубликованы в «European Respiratory Journal».

Его участниками стали 648 пациентов с БА в возрасте 18–88 лет. У 365 из них (средний возраст — 50 лет) наблюдалась умеренная или легкая форма заболевания, у 283 (средний возраст — 51 год) — тяжелая форма заболевания. Все они отвечали на вопросы анкеты о наличии случаев тромбоза глубоких вен и легочной эмболии в прошлом, протекании БА, применении лекарственных препаратов, присутствии дополнительных факторов риска. При оценке результатов исследователи принимали во внимание пол участников, их индекс массы тела, статус курения, объем форсированного выдоха и жизненную емкость легких. В ходе исследования (31 889 человеко-лет) учеными диагностировано 35 случаев венозной тромбоэмболии (16 случаев тромбоза глубоких вен и 19 — легочной эмболии). Средний

возраст их возникновения составил 39 лет (20–63 года). Частота возникновения инцидентов легочной эмболии у пациентов с тяжелой формой БА составила 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–1,44), у пациентов с легкой формой БА и БА умеренной тяжести — 0,33 (95% ДИ 0,07–0,80), в общей популяции — 0,18 (95% ДИ 0,03–0,33) на 1000 человеко-лет. Ученые установили, что тяжелая форма БА и пероральный прием кортикостероидов являются независимыми факторами риска возникновения легочной эмболии (относительный риск 3,33 (95% ДИ 1,18–9,93) и 2,85 (95% ДИ 1,09–7,30) соответственно). Взаимосвязь между тромбозом глубоких вен и БА не выявлено. Однако исследователи обратили внимание на то, что фактором риска развития тромбоза глубоких вен являются избыточная масса тела и ожирение (ОР 1,09; 95% ДИ 1,01–1,16).

Авторы исследования отмечают, что данная работа имеет некоторые ограничения. Так, данные о случаях венозной тромбоэмболии получены из анкет, заполняемых участниками, и могли содержать неправдивые сведения. Однако подтверждений наличия необъективных исходных данных ученые не приводят.

Учитывая относительно молодой возраст возникновения первых случаев венозного тромбоза среди пациентов с БА, ученые рекомендуют врачам с настороженностью относиться к таким больным, особенно тем, кто дополнительно применяет кортикостероиды, с целью своевременного предотвращения наступления серьезных осложнений.

MacReady N. (2012) Asthma associated with pulmonary embolism. Medscape, Dec. 20 (www.medscape.com/viewarticle/776545).

Meijor C.J., Kamphuisen P.W., Zwinderman A.H. et al. (2012) Risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. Eur. Respir. J., Dec. 20 [Epub ahead of print].

Юлия Конюкова