

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФИЛЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ M. TUBERCULOSIS

О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Введение

Одной из основных причин, затрудняющих контроль ситуации по туберкулезу в мире и в том числе на Украине, является быстрое распространение устойчивых штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным лекарственным средствам. Впервые официальная информация ВОЗ по резистентному туберкулезу появилась в 1997 году, а в 1999 году, учитывая масштабы проблемы, была опубликована программа «ДОТС-плюс для мультирезистентного туберкулеза» и в структуре эпидемии туберкулеза появился термин – мультирезистентный туберкулез (МРТБ). Среди стран Восточного региона Европы Украина по показателям распространенности мультирезистентного туберкулеза занимает одно из неблагоприятных мест. Удельный вес этой формы туберкулеза среди новых случаев бактериовыделителей и повторных случаев лечения составил: в Болгарии - 2,0 и 24%, Армении - 9,4 и 43%, Грузии - 9,5 и 31%, Латвии - 10 и 24%, Литве - 11 и 52%, Кыргызстане - 14 и 39%, Казахстане - 14 и 45%, Узбекистане - 14 - 49%, Украине - 16 и 44%, Таджикистане - 17 и 62%, Эстонии - 18 и 44%, Российской Федерации - 18 и 46%, Молдове - 19 и 65%, Азербайджане - 22 и 56% соответственно (по данным ВОЗ за 2010-2011гг.) [5, 6, 7].

По оценкам ВОЗ в период между 2011 и 2015 гг., будет выявлено более чем 2 миллиона новых случаев заболевания МРТБ. Согласно последним данным, ежегодно в мире выявляют около 450 000 новых случаев МРТБ, причем на такие страны, как Китай, Индия и Россия приходится более 50% всех случаев в мире. В большинстве стран мира в 2011 году менее 5% новых и ранее лечившихся пациентов с туберкулезом были протестированы на МРТБ и только 20 % среди зарегистрированных пациентов получают адекватную терапию [7].

Лечение лекарственно устойчивых форм заболевания отчасти осложнено тем, что оно связано с использованием дорогостоящих и токсичных

медикаментов [3]. При этом страны с низкими доходами, сообщают о дефиците финансирования на 2012 год в 1 млрд. долларов США [4].

Официальная регистрация случаев МРТБ на Украине введена с 2010 года. Мультирезистентность среди случаев впервые диагностированного туберкулеза составляет около 10%, среди случаев повторного лечения – достигает 40%. С каждым годом все больше данных ретроспективных и проспективных исследований, констатирующих расширение профиля резистентности к противотуберкулезным препаратам I и II ряда [1, 2].

Целью данного исследования явилось установить профили медикаментозной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам I и II ряда у больных с МРТБ зарегистрированных в 2011-2012 гг. в Харьковской области.

Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное исследование среди 445 больных легочным туберкулезом, у которых установлен диагноз МРТБ, зарегистрированных в базе данных кабинета регистрации и ведения случаев химиорезистентного туберкулеза за 2011-2012 гг. в ОПТД№1 г. Харькова.

Анализируя регистрационные группы (согласно приказу МОЗ Украины от 22.10.2008 №600) [3], согласно анамнезу предыдущего лечения или опираясь на результаты кагортного анализа предыдущего лечения больные распределились следующим образом: по первой категории – «новый случай» зарегистрировано 151 больной (33,9%), по второй категории – «рецидив туберкулеза» – 79 больных (17,7%), по третьей категории – «прерванное лечение» – 50 больных (11,2%), по четвертой категории – «неудача первого курса химиотерапии» – 39 больных (8,8%), по пятой категории – «неудача повторного курса химиотерапии» – 48 больных (10,8%), по шестой категории – «переведенные» – 13 больных (2,9%), и по седьмой категории – «другие» - 65 больных (14,6%).

У всех больных бактериовыделение подтверждено методом посева. Тест на медикаментозную чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (ППП) I и II ряда проводили из колоний, которые выросли на стандартных жидких и твердых питательных средах [4].

Полученные данные были обработаны на компьютере при помощи статистической программы STATISTICA. Ниже представлены

результаты исследований профилей резистентности культур *M.tuberculosis* у больных МРТБ за период 2011-2012 гг.

Полученные результаты и их обсуждение

При рассмотрении общего количества штаммов выделенных у больных легочным туберкулезом за период 2011-2012 гг., мы выявили, что полностью чувствительные штаммы МБТ составляют 65,1% случаев, мультирезистентные штаммы составляют 23,2% случаев из всей исследованной за 2 года бактериальной популяции.

В группе МРТБ с медикаментозной устойчивостью только к препаратам первого ряда - 208 больных (46,7%), чаще встречались штаммы устойчивые к 4 препаратам (HRES) и составили 68,7% случаев (143 пациента), почти в 2,5 раза реже встречались штаммы устойчивые одновременно к 3 препаратам (HRS) – в 27,9 % случаев (58 пациентов). Суммарная частота устойчивости МБТ к стрептомицину составила 96,6% случаев, к этамбутолу – 70,2% случаев.

У 237 больных МРТБ (53,3%) выявлены штаммы устойчивые к препаратам I и II ряда одновременно, среди них 46 пациента (10,3% от 445 больных МРТБ) имели широкую лекарственную устойчивость.

Штаммы устойчивые к 4 препаратам (HRES) выявлены в 71,7% случаев (170 пациентов), а штаммы устойчивые к 3 препаратам (HRS) – в 28,3% случаев (67 пациентов). Суммарная частота устойчивости МБТ к стрептомицину составила 97,0% случаев, к этамбутолу – 64,9% случаев. Анализируя 445 случаев МРТБ мы выявили, что суммарная частота выявления штаммов устойчивых к амикацину составила 18,6% случаев, к канамицину составила 35,5% случаев, к капреомицину – 14,8% случаев, ко всем инъекционным препаратам одновременно (AmKm-Cm) – 12,4% случаев, к фторхинолонам в 14,2% случаев. Суммарная частота выявления устойчивости штаммов к этионамиду составила 19,8% случаев, к протионамиду – 14,2% случаев, к PAS – 7,9% случаев.

Проведя анализ, мы можем констатировать неблагоприятную тенденцию увеличения суммарной частоты медикаментозной устойчивости (МУ) МБТ и утяжеление ее структуры. С 2009 г. по 2012 г. суммарная частота устойчивости МБТ к ПТП у больных мультирезистентным туберкулезом выросла: к стрептомицину с 86,8% до 91,7%, к этамбутолу с 55,3% до 63,8%. Причем, все чаще диагностируется устойчивость ко всем препаратам первой линии (HRES), если в 2009 году этот показатель составил 67,5% случаев, то в 2012 году – 72,9 % случаев среди всех случаев МРТБ.

Интересно, что больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ в исследуемой группе зарегистрировано 25 человек (5,6%), среди них в 96% случаев выявлены штаммы устойчивые к 3 ПТП (HRS), случаи широкой лекарственной устойчивости к ПТП не выявлены.

Анализируя эффективность лечения среди больных, находящихся на учете по МРТБ за 2011-2012 гг. выявлено, что в остаточные изменения после перенесенного туберкулеза переведены 5 пациентов, что составило 1,1% случаев, летальный исход зафиксирован у 46 пациентов (10,3% случаев).

Проведя анализ профилей мультирезистентного туберкулеза, мы можем констатировать факт высокой частоты встречаемости в нашей популяции первичной лекарственной устойчивости, о чем свидетельствует 33,9 % случаев зарегистрированных больных по первой категории – «новый случай». Среди факторов, способствующих возникновению вторичной резистентности МБТ, наиболее распространены случаи рецидивов туберкулеза, хронического туберкулеза и случаи неудачи повторного курса химиотерапии. Такая угрожающая статистика объясняется трудностями в ранней диагностике МРТБ, недисциплинированностью и несознательностью больных, по разным поводам уклоняющихся от систематического приема противотуберкулезных препаратов, а также с трудностями приобретения качественных препаратов второго ряда в полном объеме.

Выводы

1. Сегодня основной контингент больных с верифицированным МРТБ составляют больные с впервые диагностированным туберкулезом и рецидивами туберкулеза, при этом первичная резистентность *M.tuberculosis* наблюдается в 33,9% случаев.

2. Среди больных МРТБ наиболее распространены штаммы *M.tuberculosis* с HRES-профилем резистентности как при сохраненной чувствительности к препаратам II ряда, так и при наличии дополнительной устойчивости к различному количеству ПТП II ряда.

4. Распространенность широкой лекарственной устойчивости среди больных МРТБ составила 10,3%.

5. У больных МРТБ кроме устойчивости к изониазиду и рифампицину наиболее часто встречалась устойчивость к стрептомицину – 96,8% случаев, к этамбутолу – 67,4% случаев, к канамицину - 35,5% случаев, к этионамиду 19,8% случаев, к амикацину составила 18,6% случаев, к капреомицину – 14,8% случаев, к фторхинолонам в 14,2% случаев.

Література

1. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні / І.В. Ліскіна, С.Д. Кузовкова, О.А. Журило, А.І. Барбова [и др.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 5-10.
2. Лепшина С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе / С.М. Лепшина // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – Т 17, № 1. – С. 77-80.
3. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».
4. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 № 45 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції».
5. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding / J.A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14(4). – P. 382-390.
6. Chiang C.Y. Drug-resistant tuberculosis: present, future / C.Y. Chiang, R. Centis, G.B. Migliori // Respirology. – 2010. – Vol. 15(3). – P. 413-432.
7. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO report 2010. – Geneva: Switzerland, 2010. – 383 p.

Резюме

Шевченко О.С. Мультирезистентний туберкульоз: характеристика профілей резистентності виділених штамів *M. tuberculosis*.

Метою дослідження було визначити профілі медикаментозної стійкості штамів МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у хворих на МРТБ зареєстрованих в 2011-2012 рр. в Харківській області. Аналіз показав несприятливу тенденцію збільшення сумарної частоти медикаментозної стійкості МБТ і ускладнення її структури. Особливістю сучасної епідеміологічної ситуації по туберкульозу є зростання частоти первинної лікарської стійкості.

Ключові слова: туберкульоз, лікарська стійкість, епідеміологія.

Резюме

Шевченко О.С. Мультирезистентний туберкульоз: характеристика профілей резистентності выделенных штаммов *M. tuberculosis*.

Целью данного исследования явилось установить профили медикаментозной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам I и II ряда у больных с МРТБ зарегистрированных в 2011-2012 гг. в Харьковской области. Анализ показал неблагоприятную тенденцию увеличения суммарной частоты медикаментозной устойчивости МБТ и утяжеление ее структуры. Особенностью современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу является возрастание частоты первичной лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, эпидемиология.

Summary

Shevchenko O.S. Multi-drug-resistant tuberculosis: profiles of resistance of the isolated strains of *M. tuberculosis*.

It was to set the types of drug resistant of AFB the purpose of this research to anti-tuberculosis drugs I and the II row for patients with MDR incorporated in 2011-2012 in the Kharkov region. An analysis showed the unfavorable tendency of increase of total frequency of drug resistant of AFB and making of her structure heavier. The feature of modern epidemiology situation on tuberculosis is growth of frequency of primary medicinal stability.

Key words: tuberculosis, drug resistance, epidemiology.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовий

ЕКОЛОГІЧНА І КЛІНІЧНА ІМУНОЛОГІЯ ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ