

О.А. Воробьева, В.С. Семечкина, Б.Ц. Чимитдоржиев

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ г. ИРКУТСКА И ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

Большое внимание в последние годы уделяется изучению устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Особую проблему представляет туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью — устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам. С ростом множественной лекарственной устойчивости связывают снижение показателей эффективности лечения во всем мире.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, эффективность лечения

MULTIDRUG RESISTANCE OF MICOBACTERIA TUBERCULOSIS ON THE TERRITORY OF IRKUTSK AND IRKUTSK REGION

O.A. Vorobyeva, V.S. Semechkina, B.C. Chimitdorzhiev

Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

It is paid a lot of attention to the problem of mycobacteria tuberculosis resistance to TB-drugs. Special problem is in multidrug resistant tuberculosis, which is resistant to basic antituberculosis drugs. Decrease of the rate of effective treatment in the world is connected with the increase of multidrug resistance.

Key words: micobacteria tuberculosis, multidrug resistance, antituberculosis drug, effective treatment

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России продолжает оставаться напряженной, несмотря на то, что с начала XXI века отмечено некоторое снижение показателей заболеваемости и смертности.

Показатель заболеваемости туберкулезом в 2001 г. составлял 88,2, в 2008 г. — 82,6 на 100 тыс. населения. После длительного периода снижения показателя смертности от туберкулеза, продолжавшегося с начала 70-х до начала 90-х годов, отмечен его быстрый рост с максимумом в 2005 г. В течение последующих четырех лет, отмечено незначительное снижение показателя смертности от туберкулеза с 22,6 в 2005 г., до 16,5 на 100 тыс. в 2009 г. [2, 11].

За эти же годы эффективность лечения впервые выявленных больных продолжает оставаться относительно низкой. Низкие показатели эффективности лечения обусловлены рядом причин, наиболее значимыми из которых являются позднее выявление больных с исходно тяжелыми клиническими формами заболевания, недостатки организации и проведения лечения, распространение лекарственно-устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) на различных территориях [10].

Поскольку заражение ЛУ МБТ уже несет в себе большой риск неэффективного лечения, то этому вопросу в последние годы уделяется особое внимание [5, 9].

ЛУ МБТ — природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнеспособность при воздействии на него лекарственных препаратов. Достоверная идентификация ЛУ возможна лишь при микробиологическом исследовании мокроты от больных туберкулезом.

Рост общей частоты ЛУ, наблюдаемый при всех локализациях туберкулеза, в последние годы сопровождается значительным утяжелением ее структуры за счет снижения монорезистентности и увеличения количества полирезистентных форм [1, 4, 6]. С 1999 г. в официальную государственную статистику впервые были включены сведения о множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). К МЛУ относится устойчивость к сочетанию таких основных ПТП, как изониазид и рифампицин, независимо от наличия или отсутствия устойчивости к другим препаратам. За период с 1999 по 2008 гг. количество вновь выявленных больных туберкулезом, выделяющих МБТ, устойчивые к изониазиду и рифампицину увеличилось в 1,5 раза [10]. С распространением МЛУ туберкулеза связывают рост смертности от этого заболевания во всем мире. Поэтому, с одной стороны полнее объяснимым является тот факт, что все чаще эти два основных бактерицидных препарата исключаются из схем химиотерапии больных туберкулезом. Однако существенным недостатком такого подхода является отсутствие учета степени и порога ЛУ МБТ, а так же данных о концентрации антибактериальных препаратов при различных дозировках и путях введения [7].

Цель работы: изучить распространенность и обосновать рекомендации по мониторингу МЛУ туберкулеза на территории г. Иркутска и Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена структура первичной и вторичной ЛУ у 3196 больных туберкулезом легких с бактери-

овыделением, жителей г. Иркутска и Иркутской области, проходивших курс лечения в стационаре ОПТД г. Иркутска за периоды 2004 – 2005 и 2009 – 2010 гг.

При определении ЛУ МБТ использовались критерии Всемирной организации здравоохранения. К первичной ЛУ МБТ относили случаи, когда больной до микробиологического исследования не принимал противотуберкулезные препараты или получал специфическую химиотерапию не более 3-х недель. Вторичная ЛУ определялась как ЛУ МБТ, выявленная у больного, получавшего лечение противотуберкулезными препаратами в течение месяца и более. Множественная ЛУ определялась как устойчивость к одновременному сочетанию изониазида и рифампицина не зависимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. За критерий устойчивости МБТ к рифампицину принимали критическую концентрацию 40 мкг/мл, к изониазиду – 1 и 10 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Количественные и качественные результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Из таблицы 1 видно, что у больных туберкулезом легких, жителей г. Иркутска и Иркутской области, проходивших курс лечения по поводу этого заболевания в ОПТД в 2004 г., МЛУ встречалась в 21 % случаев. В 2005 г. доля больных, у которых были выделены штаммы МБТ, устойчивые к изониазиду и рифампицину, одновременно практически не изменилась и составляла 19 %, что соответствовало частоте встречаемости данного вида ЛУ практически у каждого 5-го больного с бацилярной формой туберкулеза. В 2009 – 2010 гг. доля больных, выделяющих МЛУ МБТ, по сравнению с предыдущим

периодом увеличилась более чем в 1,5 раза и составляла уже 36 и 35 % соответственно, т.е. МЛУ штаммы МБТ стали высеваться уже от каждого 3-го бактериовыделителя.

В структуре ЛУ вновь выявленных больных туберкулезом легких частота встречаемости МЛУ в 2004 г. была относительно невысокой и составляла 12 %. В течение следующего 2005 г., уровень устойчивости к изониазиду и рифампицину несущественно снизился до 9 %. При анализе следующих периодов (2009 – 2010 гг.), отмечено нарастание уровня резистентности к этим двум препаратам в 2 раза, и доля вновь выявленных больных выделяющих МЛУ штаммы МБТ стала составлять уже 23 и 25 % соответственно (табл. 2).

По данным литературы, уровень вторичной ЛУ всегда будет выше уровня первичной ЛУ при изучении этих показателей в каждом конкретном регионе [5, 9]. Город Иркутск и Иркутская область не являются в этом случае исключением. Сравнивая два периода, 2004 – 2005 и 2009 – 2010 гг., видно, что и в том и другом периоде доля больных со вторичной МЛУ почти в 2 раза была выше доли больных с первичной МЛУ, что является вполне закономерным, поскольку уровень первичной ЛУ является лишь отражением части микобактериальной популяции, циркулирующей на данной территории.

Одновременно с ростом МЛУ среди вновь выявленных больных, произошло увеличение частоты встречаемости (в 1,7 раза) данного вида устойчивости и среди контингентов. В 2004 – 2005 гг. МЛУ МБТ были выделены от 25 % контингентов, к 2009 и 2010 г. МЛУ штаммы МБТ стали встречаться у 42 и 41 % пациентов с длительно текущим заболеванием (табл. 3).

Таблица 1

МЛУ МБТ у впервые выявленных больных и контингентов туберкулезом легких

Годы	Всего бактериовыделителей	Всего МЛУ		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1 мкг/мл		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1–10 мкг/мл	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2004	782	162	21	115	71	47	29
2005	708	135	19	111	82	23	18
2009	1010	360	36	314	88	46	12
2010	696	242	35	208	86	34	14

Таблица 2

МЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом легких

Годы	Всего впервые выявленных больных	Всего МЛУ		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1 мкг/мл		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1–10 мкг/мл	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2004	256	30	12	22	74	8	26
2005	252	21	9	20	96	1	4
2009	339	78	23	72	93	6	7
2010	248	62	25	54	87	8	13

МЛУ МБТ у контингентов туберкулезом легких

Годы	Всего контингентов	Всего МЛУ		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1 мкг/мл		ЛУ рифампицин 40 мкг/мл; изониазид 1–10 мкг/мл	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2004	526	132	25	93	71	39	29
2005	456	114	25	91	83	23	17
2009	671	282	42	242	86	40	14
2010	448	180	41	154	86	26	14

С учетом того, что изониазид и рифампицин, являясь препаратами основного ряда, используются в режимах химиотерапии большинства больных туберкулезом, увеличение уровня резистентности к сочетанию этих двух препаратов одновременно, следует рассматривать как одну из приоритетных проблем современной фтизиатрии.

Однако следует отметить, что, несмотря на пристальное внимание к данной проблеме в современных источниках, всеми авторами рассматривается устойчивость к такому препарату, как изониазид, лишь как факт, без учета степени или порога его ЛУ.

Однако известно, что относительная устойчивость МБТ к большинству препаратов начинается со сравнительно небольших концентраций препаратов по отношению к пикам их концентраций в крови после введения средних доз. В частности наличие устойчивости к изониазиду в концентрации до от 1 до 5,0 мкг/мл, что соответствует низкой степени ЛУ к этому препарату, сопровождается его бактериологической эффективностью в очаге поражения при стандартных дозах и путях введения. При ЛУ к изониазиду в диапазоне критических концентраций > 5, но < 10 мкг/мл, возможно преодоление порога устойчивости путем создания более высоких концентраций данного препарата в очаге поражения путем увеличения дозы препарата на кг веса больного, изменением способов доставки (в/м или в/в путь введения) [7] или при достижении синергического эффекта с другими противотуберкулезными препаратами (изопаск — сочетание изониазида и ПАСК) [3, 8]. Поэтому, исключение из схем химиотерапии такого препарата основного ряда как изониазид, обладающего бактерицидным действием, по одному формальному признаку ЛУ МБТ, без учета степени устойчивости является необоснованным.

Нами изучена степень порога ЛУ МБТ к такому препарату как изониазид (табл. 1, 2, 3). За изучаемые периоды, несмотря на увеличение частоты встречаемости ЛУ штаммов МБТ, несущих в себе ген устойчивости к изониазиду, порог устойчивости к этому препарату у абсолютного большинства вновь выявленных больных (74–96 %) и контингентов (71–86 %) остается минимальным (1 мкг/мл). Лишь 12–29 % больных имели устойчивость к этому препарату, превышающую средний порог устойчивости (> 10 мкг/мл).

С учетом полученных данных, при определении ЛУ к изониазиду целесообразно использовать метод абсолютных концентраций, позволяющий определить порог резистентности к данному препарату, поскольку при устойчивости > 1, но < 10 мкг/мл изониазид может быть сохранен в схеме лечения больных, как один из наиболее эффективных препаратов первого ряда, с учетом коррекции доз или путей его доставки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. За период с 2004 до 2010 г. произошло увеличение доли больных туберкулезом, выделяющих ЛУ МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина одновременно с 21 до 35 % соответственно, что дает основание считать проблему МЛУ туберкулеза одной из приоритетных проблем фтизиатрии.

2. Получение ответа из лаборатории в короткие сроки с помощью ускоренных методов выявления ЛУ (микрочипы, системы Bactec) не является основанием для исключения изониазида из схем лечения больных туберкулезом, поскольку не позволяет определить порог ЛУ к данному препарату.

3. У абсолютного большинства вновь выявленных больных и контингентов (71–96 %) порог ЛУ к изониазиду, за изучаемые периоды, продолжает оставаться минимальным, что позволяет сохранять данный препарат, при коррекции способов его доставки в очаг воспаления, в режимах химиотерапии таких больных до получения сведений о пороге ЛУ к этому препарату.

4. Основанием для исключения изониазида из схем лечения больных туберкулезом выделяющих устойчивые к этому препарату МБТ, является порог устойчивости > 10 мкг/мл, который может быть определен с помощью метода абсолютных концентраций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Основные тенденции распространения туберкулезной инфекции на территории Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. — 2009. — № 3 (27). — С. 104–106.
2. Белиловский Е.М. и др. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации 2009 г.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу,

используемых в Российской Федерации. — М., 2010. — С. 22–60.

3. Борисов С.Е. Изопаск: новый комбинированный противотуберкулезный препарат. — М., 2010. — 20 с.

4. Зиновьев И.П., Эсаулова Н.А., Новиков В.Г., Коковихина И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 4. — С. 37–39.

5. Мишин В.Ю. и др. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 208 с.

6. Мишин В.Ю., Комисарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии тубер-

кулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 2. — С. 50–52.

7. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашова, Ю.М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 516 с.

8. Соколова Г.Б., Лазарева Я.В. Изопаск новый комбинированный противотуберкулезный препарат. — М., 2009. — 12 с.

9. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. — Женева, 2004. — 387 с.

10. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 г. — М., 2009. — 143 с.

11. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2010. — № 5. — С. 14–21.

Сведения об авторах

Воробьева Ольга Александровна – доцент кафедры туберкулеза, к. м. н. (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, д. 20, кв. 21; тел.: 89500510888).

Семечкина Вера Сергеевна – аспирант кафедры туберкулеза (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 16В, кв. 19; тел.: 89500714445).

Чимитдоржиев Баир Циванович – ординатор кафедры туберкулеза (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д. 16В, кв. 20; тел.: 89085966202).