

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО РЯДА В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Работа выполнена в рамках НИР кафедры фтизиатрии и пульмонологии ХНМУ «Вивчення механізмів та визначення маркерів сприятливого та несприятливого перебігу туберкульозу», № гос. регистрации 0113U002283.

Вступление. Угроза распространения лекарственно устойчивого туберкулеза (ТБ) сегодня рассматривается как очень значительная. Самую серьезную опасность представляет мультирезистентный туберкулёз (МРТБ), который вызывается штаммами, обладающими устойчивостью, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину – двум основным лекарственным препаратам первого ряда, используемым в комбинированной химиотерапии. Несмотря на различное толкование имеющихся данных, распространяемость мультирезистентного туберкулёза была охарактеризована как глобальная пандемия, ещё более смертельная, чем синдром приобретённого иммунодефицита, и потенциально способная дестабилизировать общество [1,2].

Степень опасности велика по двум причинам. Во-первых, количество пациентов-носителей устойчивых форм возросло до таких размеров, что поставило под угрозу контроль ТБ в некоторых частях мира. По оценкам ВОЗ в период между 2011 и 2015 гг., будет выявлено более чем 2 миллиона новых случаев заболевания МРТБ. Согласно последним данным ВОЗ, 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. Менее 5% новых и ранее лечившихся пациентов с туберкулезом были протестированы на МРТБ в большинстве стран мира в 2010 году и зарегистрированное число пациентов, проходящих лечение, достигло только 16% [7].

Лечение лекарственно устойчивых форм заболевания отчасти осложнено тем, что оно связано с использованием дорогостоящих и токсичных медикаментов [2]. При этом страны с низкими доходами, сообщают о дефиците финансирования на 2012 год в 1 млрд. долларов США. Только 5% больных МЛУ-ТБ в мире получают надлежащее лечение. Вторая причина состоит в том, что пациенты с активным ТБ, включая и устойчивую к антибиотикам форму, становятся всё более мобильными в международном масштабе. Глобализация влияет

на распространение инфекционных заболеваний, и сегодня лекарственно устойчивые штаммы могут появиться в любом уголке планеты [5,8].

Феномен лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) имеет важное клиническое значение. Существует тесная взаимосвязь между количественными изменениями бактериальной популяции и изменением ряда биологических свойств микобактерий, одним из которых является лекарственная устойчивость. В большой размножающейся бактериальной популяции всегда имеется небольшое число лекарственно-устойчивых мутантов, которые практического значения не имеют, но по мере уменьшения бактериальной популяции изменяется соотношение между количеством чувствительных и устойчивых МБТ. В этих условиях происходит размножение главным образом устойчивых МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается, достигая критической пропорции, иногда даже превышая ее [5,6]. Следовательно, в клинической практике необходимо исследовать лекарственную чувствительность микобактерий и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса.

Целью данного исследования явилось определить соотношение между чувствительными и устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, выделенными от пациентов с легочной формой туберкулеза в Харьковской области.

Объект и методы исследования. Были проанализированы результаты исследования устойчивости МБТ к антимикобактериальным препаратам у больных туберкулезом легких зарегистрированных в 2011-2012 гг. по Харьковской области. Всего обследовано методом бактериоскопии 3460 человек, из них случаи выявления кислотоустойчивых бактерий составили 47,8%. Методом посева МБТ(+) выявлено в 59,0% случаев (2043 пациентов). Проведен тест на чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда (изониазиду, стрептомицину, рифампицину и этамбутолу) на 1829 выделенных и идентифицированных культур *M. tuberculosis*, что составляет 89,5% от случаев выявления МБТ(+) методом посева. Такой процент обусловлен малым количеством материала для проведения теста лекарственной чувствительности.

Таблица

Профили резистентности ТБ штаммов, выделенных в Харьковской области, 2011-2012 г

	Новые случаи		Рецидивы		Лечение после перерыва, неудача лечения, другие случаи повторного лечения		Всего (%)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
	318	51,9	127	20,7	167	27,3	612	100
Устойчивость к одному АМПБ (монорезистентность)								
H	15	2,5	2	0,3	8	1,3	37	6,0
R	12	1,9	0	0	0	0	12	1,9
E	0	0	0	0	0	0	0	0
S	43	7,0	8	1,3	15	2,5	66	10,8
Всего	70	11,4	10	1,6	23	3,8	103	16,8
Устойчивость к H + R (мультирезистентность)								
HR	9	1,5	3	0,5	3	0,5	15	2,5
HRE	9	1,5	2	0,3	2	0,3	13	2,1
HRS	56	9,2	34	5,6	28	4,6	118	19,3
HRSE	125	20,4	59	9,6	75	12,3	259	42,3
Всего	199	32,5	98	16,0	108	17,6	405	66,2
Полирезистентность								
HE	0	0	0	0	1	0,2	1	0,2
HS	34	5,6	9	1,5	16	2,6	59	9,6
HES	11	1,8	4	0,7	11	1,8	26	4,2
RS	10	1,6	5	0,8	6	1,0	21	3,4
RE	0	0	0	0	1	0,2	1	0,2
RES	2	0,3	1	0,2	0	0	3	0,5
ES	1	0,2	0	0	1	0,2	2	0,3
Всего	58	9,5	19	3,1	36	5,9	113	18,5

Тестирование проводилось методом абсолютных концентраций на среде Левенштейн-Йенсена [3,4]. Все данные были обработаны на компьютере при помощи статистической программы STATISTICA.

Результаты исследований и их обсуждение.

При рассмотрении общего количества штаммов мы выявили, что полностью чувствительные штаммы МБТ составляют 66,5% случаев среди всех изолятов, монорезистентные штаммы – 5,6% случаев, полирезистентные штаммы – 6,2% случаев, мультирезистентные штаммы – 22,1% случаев из всей исследованной за 2 года бактериальной популяции.

Выявлена устойчивость к ПТП у 612 больных, что составило 33,5% случаев ТЛЧ, которые были распределены на три группы: в 1-ю группу вошли случаи впервые диагностированного ТБ (ВДТБ) – 318 больных (51,9%), во 2-ю группу вошли случаи рецидива ТБ (РТБ) – 127 больных (20,7%) и 3-ю составили случаи лечения после перерыва, неудача лечения и другие случаи повторного лечения – 167 больной (27,3%). В **таблице** профили резистентности к противотуберкулезным препаратам первого ряда представлены более подробно.

Анализируя приведенные данные, установлено, что **монорезистентных** изолятов было 103 (16,8%) из 721 положительных результатов теста медикаментозной чувствительности, из них резистентных к изониазиду – 37 (6,0%); к рифампицину – 12 (1,9%); к этамбутолу – 0; к стрептомицину – 66 (10,8%). Штаммы, выделенные от «новых» случаев составили 70

(11,4%). Среди этих штаммов монорезистентность к отдельным препаратам распределялась следующим образом: к изониазиду – 15 (2,5%); к рифампицину – 12 (1,9%); к этамбутолу – 0; к стрептомицину – 43 (7,0%). Штаммы, выделенные у больных при рецидивах заболевания, составили 10 (1,6%). Среди них монорезистентность к изониазиду составила – 2 (0,3%); к рифампицину – 0; к этамбутолу – 0; к стрептомицину – 8 (1,3%). Среди штаммов, выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачи лечения и других случаев повторного лечения (23 штамма – 3,8% случаев) монорезистентность выглядела следующим образом: к изониазиду – 8 (1,3%); к рифампицину – 0; к этамбутолу – 0; к стрептомицину – 15 (2,5%).

Полирезистентность была выявлена в 113 (18,5%) штаммах из 721 положительных результатов теста медикаментозной чувствительности. Из них к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) – 1 (0,2%); изониазид + стрептомицин (HS) – 59 (9,6%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) – 26 (4,2%); рифампицин + стрептомицин (RS) – 21 (3,4%); рифампицин + этамбутол (RE) – 1 (0,2%); рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) – 3 (0,5%); этамбутол + стрептомицин (ES) – 2 (0,3%). Среди новых случаев ТБ (всего 58 (9,5%)) полирезистентность распределялась следующим образом. К сочетанию изониазид + этамбутол (HE) – 0; изониазид + стрептомицин (HS) – 34 (5,6%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) – 11 (1,8%); рифампицин +

стрептомицин (RS) – 10 (1,6%); рифампицин + этамбутол (RE) – 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) – 2 (0,3%); этамбутол + стрептомицин (ES) – 1 (0,2%). Штаммы, выделенные при рецидиве заболевания, выявлены в 19 случаях (3,1%). Полирезистентность в этой группе распределилась следующим образом: к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) – 0; изониазид + стрептомицин (HS) – 9 (1,5%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) – 4 (0,7%); рифампицин + стрептомицин (RS) – 5 (0,8%); рифампицин + этамбутол (RE) – 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) – 1 (0,2%); этамбутол + стрептомицин (ES) – не выявлены. Среди штаммов выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачи лечения и других случаев повторного лечения – всего 36 (5,9%) – к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) – 1 (0,2%); изониазид + стрептомицин (HS) – 16 (2,6%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) – 11 (1,8%); рифампицин + стрептомицин (RS) – 6 (1,0%); рифампицин + этамбутол (RE) – 1 (0,2%); рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) – 0; этамбутол + стрептомицин (ES) – 1 (0,2%).

Мультирезистентные штаммы – устойчивость к HR, была выявлена у 405 больных, что составило 66,2%. Причем, распределение по набору препаратов выглядело так: изониазид + рифампицин (HR) – 15 (2,5%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) – 13 (2,1%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) – 118 (19,3%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) – 259 (42,3%). Среди штаммов, выделенных от впервые выявленных больных, мультирезистентность к противотуберкулезным препаратам была определена в 199 пробах, что составило 32,5% случаев. Из них к сочетаниям: изониазид + рифампицин (HR) – 9 (1,5%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) – 9 (1,5%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) – 56 (9,2%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) – 125 (20,4%). Штаммы, выделенные при рецидивах заболевания, составили 98 проб (16,0%). Мультирезистентность с сочетаниями: изониазид + рифампицин (HR) – 3 (0,5%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) – 2 (0,3%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) – 34 (5,6%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) – 59 (9,6%). Среди штаммов, выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачи лечения и других случаев повторного лечения (108 штаммов (17,6%)) распределение устойчивости было следующим: изониазид + рифампицин (HR) – 3 (0,5%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) – 2 (0,3%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) – 28 (4,6%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) – 75 (12,3%).

Анализируя данные по распределению типов резистентности среди штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от ранее не леченных больных туберкулезом

мы выявили, что полностью сохраненная чувствительность ко всем четырем противотуберкулезным препаратам встречается в 73,6% всех «новых» случаев. Монорезистентные штаммы выявлены в 5,8% случаев, полирезистентные штаммы – в 4,8% случаев, а мультирезистентные штаммы выделены в 16,5% случаев среди проведенных ТЛЧ в группе ВДТБ. Это свидетельствует о том, что в Харьковской области достаточно высокий уровень первичной резистентности. Из всех типов резистентности у впервые выявленных больных преобладает мультирезистентность.

В группе РТБ характер распределения типов резистентности среди штаммов *M. tuberculosis* характеризовался снижением количества случаев с полностью сохраненной чувствительностью ко всем препаратам до 50,6%. Монорезистентные штаммы выявлены в 3,9% случаев, полирезистентные штаммы – в 7,4% случаев, и значительное увеличение выявления мультирезистентных штаммов до 38,1% случаев по сравнению с показателями первой группы.

В группе лечения после перерыва, неудачи лечения и других случаев повторного лечения также выявлены низкий процент сохраненной чувствительности к ПТП – 54,2%. При этом, наблюдается рост монорезистентности – до 6,3% (по сравнению с группой РТБ), полирезистентные штаммы выявлены в 9,9% случаев, а мультирезистентные штаммы – в 29,6% случаев. Это свидетельствует о том, что вторичная резистентность, развивающаяся в результате неправильного лечения или преждевременного прерывания курса химиотерапии, как правило, распространяется более, чем на один противотуберкулезный препарат. В случае выделения от ранее леченного больного чувствительной культуры, можно предположить недавнюю реинфекцию.

Проведя анализ, мы можем констатировать неблагоприятную тенденцию увеличения суммарной частоты медикаментозной устойчивости (МУ) МБТ и утяжеление ее структуры. За 2011-2012 гг. суммарная частота устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных легочным туберкулезом выросла: к стрептомицину с 89,2% до 91,7%, к рифампицину с 69,0% до 75,1%, по изониазиду и этамбутолу ситуация стабилизировалась на уровне 84% и 50% соответственно. Суммарная частота выявления мультирезистентных штаммов ТБ также имеет тенденцию к росту за один год с 65,9% до 66,5% случаев. Причем, все чаще диагностируется устойчивость ко всем препаратам первого ряда (HRES), если в 2011 году этот показатель составил 62,4% случаев, то в 2012 году – 65,3% случаев среди всех случаев МРТБ.

Выводы.

1. У больных ВДТБ чаще выявляют мультирезистентный туберкулез – в 32,5% случаев, монорезистентность встречается в 11,4% случаев и полирезистентность в 9,5% случаев. В структуре

монорезистентності превалирует устійчивість к стрептомицину. Среди полірезистентних штаммов чаще виявляли устійчивість к ізоніазиду і стрептомицину, среди мультирезистентних – к комбінації ізоніазид, рифампіцин, стрептомицин, етамбутол.

2. У больних РТБ монорезистентність зустрічається рідко (1,6%), в структурі монорезистентності устійчивість к стрептомицину. Среди полірезистентних штаммов чаще виявляли устійчивість к ізоніазиду і стрептомицину і к рифампіцину і стрептомицину, среди мультирезистентних – ко всім 4 препаратам (HRES).

3. У больних с неудачей лічення или ліченням после перерыва в структурі монорезистентності превалируют устійчивість к стрептомицину і ізоніазиду. Среди полірезистентних штаммов чаще виявляли устійчивість к ізоніазиду і стрептомицину і к ізоніазиду, етамбутолу і стрептомицину, среди мультирезистентних преобладал HRES-профіль.

4. Особенностью современной епідеміологічної ситуації по туберкульозу в мирі являється зростання частоти первинної лікарської устійчивості, і Харківська область не являється виключенням.

Перспективи дальнейших исследований.

Особенностью современной епідеміологічної ситуації по туберкульозу в мирі являється зростання частоти первинної лікарської устійчивості, і Харківська область не являється виключенням. Масштабы развития лікарської устійчивості к протитуберкульозним препаратам с каждым годом растут и уже влияют на епідеміологічну ситуацію в стране. Несмотря на успехи в диагностике и лічении туберкульоза, динамика снижения захворюваності и распространенности захворювання не столь существенна, чтобы говорить о решении проблемы епідемії туберкульоза на Україні. Поэтому анализ и изучение механизмов формирования резистентності к терапии является важнейшей задачей в успешной борьбе с туберкульозом.

Литература

1. Ліска І. В. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні / І. В. Ліска, 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. Проблеми хіміорезистентного туберкульоза на сучасному етапі / 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: bpast, present, future / C. Y. Chiang, R. Centis, G. B. Migliori. // Respiriology. – 2010. – Vol. 15(3). – P. 413-432.
7. van Deun A. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection / A. van Deun, A. Martine, J. C. Pelomino // Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2010. – Vol. 14(2). – P. 131-140.
8. Wright A. Anti-tuberculosis drug resistance in the world, report 4 / A. Wright, N. Zignol. – WHO, Geneva, 2008. – 151 p.

УДК 616. 24-0025:579. 873. 21]-085. 015. 8(47754)

ЛІКАРСЬКА СТІЙКІСТЬ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕРШОГО РЯДУ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Шевченко О. С.

Резюме. Метою дослідження було визначити співвідношення між чутливими і стійкими штамми *M. tuberculosis*, виділеними від пацієнтів з епідеміологічно небезпечною легеневою формою туберкульозу. Були проаналізовані результати дослідження стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих туберкульозом легень зареєстрованих в 2011-2012 рр. по 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.

УДК 616. 24-0025:579. 873. 21]-085. 015. 8(47754)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО РЯДА В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Шевченко О. С.

Резюме. Целью данного исследования явилось определить соотношение между чувствительными и устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, выделенными от пациентов с эпидемиологически опасной легочной формой туберкулеза. Были проанализированы результаты исследования устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом легких зарегистрированных в 2011-2012 гг. по 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.

UDC 616. 24-0025:579. 873. 21]-085. 015. 8(47754)

Resistance to Antituberculosis Drugs of the First Line in Kharkov Region

Shevchenko O. S.

Summary. It was to define a between's the purpose of this research by the sensible and steady cultures of *M. tuberculosis*, selected from patients with the epidemiology dangerous pulmonary form of tuberculosis. The results of research of stability of AFB were analyses to anti-TB drugs for patients by a tuberculosis registered in 2011-2012 a test is in Kharkov region. An analysis showed the unfavorable tendency of increase of total frequency of medicament stability 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.

Стаття надійшла 28. 02. 2013 р.

Рецензент – проф. Ярешко А. Г.