

УДК 616.24-0025:579.873.21]-085.8 (47754)

ПРОФИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS* В 2012 ГОДУ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Д-р мед. наук О. С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

*Определено соотношение между чувствительными и устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, выделенными от пациентов с эпидемиологически опасной легочной формой туберкулеза. Проанализированы результаты исследования устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2012 г. по Харьковской области. Анализ показал неблагоприятную тенденцию увеличения суммарной частоты медикаментозной устойчивости микобактерий туберкулеза и утяжеление ее структуры. Особенностью современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу является возрастание частоты первичной лекарственной устойчивости.*

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, эпидемиология.

ПРОФІЛІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ВИДІЛЕНИХ ШТАМІВ *M. TUBERCULOSIS* У 2012 РОЦІ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Д-р мед. наук О. С. Шевченко

*Визначено співвідношення між чутливими і стійкими штамми *M. tuberculosis*, виділеними від пацієнтів з епідеміологічно небезпечною легеневою формою туберкульозу. Проаналізовано результати дослідження стійкості мікробактерії туберкульозу до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легенів, зареєстрованих у 2012 р. по Харківській області. Аналіз засвідчив несприятливу тенденцію збільшення сумарної частоти медикаментозної стійкості мікробактерії туберкульозу й ускладнення її структури. Особливістю сучасної епідеміологічної ситуації з туберкульозу є зростання частоти первинної лікарської стійкості.*

Ключові слова: туберкульоз, лікарська стійкість, епідеміологія.

TYPES OF RESISTANCE OF THE SELECTED CULTURES OF *M. TUBERCULOSIS* IN 2012 IN KHARKOV REGION

O. S. Shevchenko

*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 2012 a test is in Kharkov region. An analysis showed the unfavorable tendency of increase of total frequency of medicinal 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.

Угроза распространения лекарственно устойчивого туберкулеза (ТБ) сегодня рассматривается как очень значительная. Самую серьезную опасность представляет мультирезистентный туберкулез (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 МРТБ была охарактеризована как глобальная пандемия, еще более смертельная, чем синдром приобретенного иммунодефицита, и потенциально способная дестабилизировать общество [1, 5].

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 млн 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 ТБ были протестированы на МРТБ в большинстве стран мира в 2010 г. и зарегистрированное число пациентов, проходящих лечение, достигло только 16 % [6].

Лечение лекарственно устойчивых форм заболевания отчасти осложнено тем, что оно связано с использованием дорогостоящих и токсичных медикаментов [2, 5, 6]. При этом страны с низкими доходами сообщают о дефиците финансирования на 2012 г. в 1 млрд долларов США. Только 5 % больных МРТБ в мире получают надлежащее лечение. Вторая причина состоит в том, что пациенты с активным ТБ, включая и устойчивую к антибиотикам форму, становятся все более мобильными в международном масштабе. Глобализация влияет на распространение инфекционных заболеваний, и сегодня лекарственно устойчивые штаммы могут появиться в любом уголке планеты [4, 6].

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]. Следовательно, в клинической практике необходимо исследовать лекарственную чувствительность микобактерий и результаты этого исследования сопоставлять с динамикой туберкулезного процесса.

Цель работы — определить соотношение между чувствительными и устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*, выделенными от пациентов с эпидемиологически опасной легочной формой ТБ в 2012 г. в Харьковской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты исследования устойчивости МБТ к антимикобактериальным препаратам у больных ТБ легких, зарегистрированных в 2012 г. по Харьковской области. Всего обследовано методом бактериоскопии 1689 человек, из них случаи выявления кислотоустойчивых бактерий составили 47,8 %. Методом посева микобактерии туберкулеза (МБТ (+)) выявлены в 61 % случаев. Проведен тест на чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда (изониазиду, стрептомицину, рифампицину и этамбутолу) на 940 выделенных и идентифицированных культур *M. tuberculosis*, что составляет 90,7 % от случаев выявления МБТ (+) методом посева. Такой процент обусловлен малым количеством материала для проведения теста лекарственной чувствительности. Тестирование проводилось методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна—Йенсена.

Полученные данные были обработаны на компьютере при помощи статистической программы Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты теста медикаментозной чувствительности (ТЛЧ), проведенный на 940 культурах *M. tuberculosis* в 2012 г., мы выявили, что полностью чувствительные штаммы МБТ составляют 64,5 %, монорезистентные штаммы — 6,3 % случаев, полирезистентные штаммы — 6,3 % случаев, мультирезистентные штаммы — 22,9 % случаев.

Выявлена устойчивость к ПТП у 325 больных, что составило 35,0 % случаев ТЛЧ, которые были распределены на три группы: в 1 группу вошли случаи впервые диагностированного туберкулеза (ВДТБ) — 168 больных (51,7 %), во 2 группу вошли случаи рецидива туберкулеза (РТБ) — 69 больных (21,2 %) и 3 составили случаи лечения после перерыва, неудача лечения и другие случаи повторного лечения — 88 больных (27,1 %).

Установлено, что монорезистентных изолятов было 59 (18,2%), из них резистентных к изониазиду — 10 (3,1%); к рифампицину — 12 (3,7%); к этамбутолу — 0; к стрептомицину — 37 (11,4%). Штаммы, выделенные от «новых» случаев, составили 43 (13,2%). Среди этих штаммов монорезистентность к отдельным препаратам распределена следующим образом: к изониазиду — 5 (1,5%); к рифампицину — 12 (3,7%); к этамбутолу — 0; к стрептомицину — 26 (8,0%). Штаммы, выделенные у больных при рецидивах заболевания, составили 6 (1,8%) изолятов. Среди них монорезистентность к изониазиду составила — 1 (0,3%); к рифампицину — 0; к этамбутолу — 0; к стрептомицину — 5 (1,5%). Среди штаммов, выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачей лечения и других случаев повторного лечения (10 штаммов — 3,1% случаев) монорезистентность выглядела следующим образом: к изониазиду — 4 (1,2%); к рифампицину — 0; к этамбутолу — 0; к стрептомицину — 6 (1,8%).

Полирезистентность была выявлена в 59 (18,2%) штаммах из 325 положительных результатов теста медикаментозной чувствительности. Из них к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) — 1 (0,3%); изониазид + стрептомицин (HS) — 29 (8,9%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) — 12 (3,7%); рифампицин + стрептомицин (RS) — 13 (4,0%); рифампицин + этамбутол (RE) — 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) — 3 (0,9%); этамбутол + стрептомицин (ES) — 1 (0,3%). Среди новых случаев ТБ (всего 30 (9,2%)) полирезистентность распределилась следующим образом. К сочетанию изониазид + этамбутол (HE) — 0; изониазид + стрептомицин (HS) — 16 (4,9%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) — 5 (1,5%); рифампицин + стрептомицин (RS) — 6 (1,8%); рифампицин + этамбутол (RE) — 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) — 2 (0,6%); этамбутол + стрептомицин (ES) — 1 (0,3%). Штаммы, выделенные в случаях рецидива заболевания, составили 11 (3,4%). Полирезистентность в этой группе распределилась следующим образом: к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) — 0; изониазид + стрептомицин (HS) — 5 (1,5%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) — 2 (0,6%); рифампицин + стрептомицин (RS) — 3 (0,9%);

рифампицин + этамбутол (RE) — 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) — 1 (0,3%); этамбутол + стрептомицин (ES) — не выявлены. Среди штаммов выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачей лечения и других случаев повторного лечения — всего 18 (5,5%); к сочетанию изониазид + этамбутол (HE) — 1 (0,3%); изониазид + стрептомицин (HS) — 8 (2,5%); изониазид + этамбутол + стрептомицин (HES) — 5 (1,5%); рифампицин + стрептомицин (RS) — 4 (1,2%); рифампицин + этамбутол (RE) — 0; рифампицин + этамбутол + стрептомицин (RES) — 0; этамбутол + стрептомицин (ES) — 0.

Мультирезистентные штаммы — устойчивость к HR, были выявлены у 216 больных, что составило 66,8%. Причем, распределение по набору препаратов выглядело так: изониазид + рифампицин (HR) — 6 (1,8%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) — 7 (2,2%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) — 62 (19,1%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) — 141 (43,4%). Среди штаммов, выделенных от впервые выявленных больных, мультирезистентность к ПТП была определена в 104 пробах, что составило 32,0% случаев. Из них к сочетаниям: изониазид + рифампицин (HR) — 4 (1,2%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) — 5 (1,5%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) — 31 (9,5%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) — 64 (19,7%). Штаммы, выделенные при рецидивах заболевания, составили 52 пробы (16,0%). Мультирезистентность к сочетаниям: изониазид + рифампицин (HR) — 1 (0,3%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) — 1 (0,3%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) — 18 (5,5%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) — 32 (9,8%). Среди штаммов, выделенных у больных с лечением после перерыва, неудачей лечения и других случаев повторного лечения (60 штаммов (18,5%)) распределение устойчивости было следующим: изониазид + рифампицин (HR) — 1 (0,3%); изониазид + рифампицин + этамбутол (HRE) — 1 (0,3%); изониазид + рифампицин + стрептомицин (HRS) — 13 (4,0%); изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутол (HRSE) — 45 (13,8%).

Среди 325 случаев выделенных устойчивых штаммов МБТ мы выявили, что суммарная частота устойчивости к изониазиду составила 82,5% случаев, к рифампицину составила 75,1% случаев, к этамбутолу — 50,8% случаев, к стрептомицину — 91,7% случаев.

С 2009 по 2012 г. суммарная частота устойчивости МБТ к стрептомицину выросла с 86,8% до 91,7%, к изониазиду с 56,8% до 82,5%. Причем, все чаще диагностируется устойчивость ко всем препаратам первой линии (HRES), если в 2009 г. этот показатель составил 41,3% случаев, то в 2012 г. — 43,4% среди всех случаев лекарственной устойчивости.

У больных ВДТБ чаще выявляют мультирезистентный ТБ — в 32,0% случаев, монорезистентность встречается в 13,2% случаев и полирезистентность — в 9,2%. В структуре монорезистентности превалирует устойчивость к стрептомицину. Среди полирезистентных штаммов чаще выявляли устойчивость к изониазиду и стрептомицину, среди мультирезистентных — к комбинации изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол.

ВЫВОДЫ

1. В Харьковской области достаточно высокий уровень первичной резистентности к ПТП. Из всех типов лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных преобладает мультирезистентность.

2. Среди случаев с выделением устойчивых штаммов МБТ наиболее распространены HRES-профили резистентности.

3. Вторичная резистентность, развивающаяся в результате неправильного лечения или преждевременного прерывания курса химиотерапии, как правило, распространяется более чем на один ПТП.

4. Анализ полученных результатов показал неблагоприятную тенденцию увеличения суммарной частоты медикаментозной устойчивости МБТ и утяжеление ее структуры.

Перспективность заключается в необходимости пристального наблюдения за профилями резистентности выделенных штаммов МБТ, учитывая неуклонный рост случаев лекарственной устойчивости к ПТП, для повышения эффективности лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, О. А. Журило, А. І. Барбова [та ін.] // 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 клин. и эксперимент. медицины. — 2008. — Т. 17. — № 1. — С. 77–80.
3. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції: Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002.
4. *Camirero J. A.* Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding / J. A. Camirero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14 (4). — P. 382–390.
5. *Chiang C. Y.* Drug-resistant tuberculosis: bpast, present, future / C. Y. Chiang, R. Centis, G. B. Migliori // Respirology. — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 413–432.
6. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO report 2010. — Geneva: Switzerland, 2010. — 383 p.