



О.М. Разнатовська

Хіміорезистентний туберкульоз легень – актуальна проблема фтизіатрії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких.

Key words: drug-resistant a pulmonary tuberculosis.

Метою дослідження стало вивчення проблеми хіміорезистентного туберкульозу легень.

Целью исследования явилось изучение проблемы химиорезистентного туберкулеза легких.

The aim of this study was to analyze the problems of drug-resistant a pulmonary tuberculosis.

За останні роки у багатьох країнах світу, в тому числі й в Україні, туберкульоз став однією з найважливіших і складних проблем, що зумовлено неухильним погіршенням епідеміологічної ситуації [1,2,22]. У сучасних умовах однією з основних причин зростання епідемії туберкульозу є зміна біологічних особливостей мікобактерій туберкульозу (МБТ), найважливішою з яких є розвиток резистентності до протитуберкульозних препаратів (ПТП) [3,4,23,24].

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма туберкульозу, за якої пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості протитуберкульозних препаратів, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості (ТМЧ).

ХРТБ є важким і дуже небезпечним інфекційним захворюванням з високим ризиком летального наслідку й високим рівнем епідемічної небезпеки [3,5]. Тому ХРТБ є суттєвою медичною і соціальною проблемою, що негативно позначається на демографічній ситуації. Частота ХРТБ чітко відповідає попередньо проведеній хіміотерапії. За даними спеціальної літератури, у хворих, які раніше отримували протитуберкульозну терапію, імовірність наявності хіміорезистентності в 4 рази вище, а розширеної медикаментозної резистентності МБТ – в 10 разів вище, ніж у пацієнтів, які отримують лікування вперше [11,12]. Серед країн з високою поширеністю туберкульозу кількість хворих, які раніше лікувалися, коливається від 4,4 до 26,9% загальної кількості пацієнтів [5].

Хворі, у яких розвилася резистентність до одного препарату, більше піддаються подальшому набуттю послідовної резистентності МБТ до декількох препаратів. Пацієнти, у яких розвилася хіміорезистентність, можуть стати джерелом поширення резистентних штамів МБТ, у результаті чого у наступних хворих, у свою чергу, буде виявлена вже сформована або «первинна» медикаментозна резистентність.

Розрізняють наступні види медикаментозної резистентності МБТ [6]:

- монорезистентність (МР) – резистентність МБТ до одного протитуберкульозного препарату I ряду;
- мультирезистентність (МРТБ) – резистентність МБТ, як мінімум, до ізоніазиду (H) й рифампіцину (R), а

часто й до більшої кількості протитуберкульозних препаратів I та II ряду, що підтверджено лабораторним методом у тесті медикаментозної чутливості;

- полірезистентність (ПР) – резистентність МБТ більше ніж до одного протитуберкульозного препарату I ряду, за винятком одночасно до ізоніазиду та рифампіцину;
- розширена медикаментозна резистентність (ХДР) – резистентність МБТ одночасно до H, R і до 2-х груп протитуберкульозних препаратів II ряду – аміноглікозидів і фторхінолонів;
- первинна резистентність – резистентність МБТ, виявлена у вперше діагностованих хворих, які ніколи не лікувались антимікобактеріальними препаратами;
- початкова резистентність – резистентність, виявлена у вперше діагностованих хворих, які лікувались антимікобактеріальними препаратами не більше 4 тижнів;
- вторинна, або набута резистентність – резистентність, виявлена у хворих, які лікувались антимікобактеріальними препаратами більше 4 тижнів.

Аналіз спеціальної наукової літератури показав, що багато фтизіатрів знаходять визначення первинної (початкової) й вторинної (набутої) резистентності неадекватними. Так, якщо дослідження лікарської чутливості не було зроблено на початку лікування, то в багатьох випадках неможливо відрізнити дійсно набуту стійкість від первинної, що призводить до марності цих визначень. Більше того, часто плутають терміни «розширена медикаментозна резистентність» і «полірезистентність» [9,13,15,17].

В Україні первинна медикаментозна резистентність МБТ до основних протитуберкульозних препаратів становить від 7% до 20% хворих у різних регіонах України, а вторинна сягає 75% [7,8,9,16,17].

Поняття нового виду резистентності (розширеної медикаментозної резистентності) введено у 2006 р. Міжнародний термін англійською – extensively drug resistance (ХДР) [24,25]. Уперше термін запропоновано Американським центром з контролю і попередження захворювань (US Centers of Disease Control and Prevention – CDC) у березні 2006 р. – «захворювання, спричинене

видом МБТ, що є резистентним до H та R, а також, як мінімум, до 3-х класів протитуберкульозних препаратів II ряду (аміноглікозиди, поліпептиди, фторхінолони, тіоаміди, циклосерин, парааміносаліцилова кислота). Але Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) змінила термін на такий: «захворювання, спричинене видом МБТ, що є резистентним до H та R, а також, як мінімум, до фторхінолонів та одного з 3-х ін'єкційних протитуберкульозних препаратів II ряду: капреоміцину, канаміцину, амікацину». [24,25,27,28]. Проте, інформацію від країн світу щодо поширення цієї форми хвороби ВООЗ почала збирати лише в 2007 р. [17,20].

В Україні та її окремих регіонах не проводились дослідження щодо встановлення частоти XDR, тому зовсім невідома питома вага цих хворих у структурі захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз легень [10].

На думку одних авторів, ефективність терапії залежить від кількості препаратів, до яких визначається резистентність [4,18,28]. За даними інших, мультирезистентність не впливає на ефективність лікування [19].

Хіміорезистентний туберкульоз є причиною зниження ефективності лікування хворих і виникнення рецидивів, що складає проблему, яка до цього часу не має тенденції до покращання. Виникнення резистентності МБТ до препаратів, що використовуються при лікуванні туберкульозу, і поява XDR у багатьох країнах стало серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я, що перешкоджає ефективній боротьбі з цим захворюванням у світі. У ряді країн світу невідомим залишається ступінь хіміорезистентності, у зв'язку з чим лікування цих хворих нерідко виявляється неадекватним [7,12,24,25,27,28].

Розвиток хіміорезистентності в клінічній практиці майже у всіх випадках є наслідком неадекватного лікування [9–12,14,15,28], яке, в свою чергу, може бути зумовлене:

- недотримання хворим режиму лікування;
- неправильним призначенням схеми хіміотерапії;
- відсутністю необхідних асортиментів і кількості ПТП;
- супутніми захворюваннями, що перешкоджають створенню адекватних концентрацій хіміопрепаратів як у крові, так і у вогнищах специфічного запалення;
- організаційними прорахунками протитуберкульозної програми;
- виникненням мутантних МБТ під впливом ПТП на бактеріальну популяцію.

Однією з найбільш широко розповсюджених причин набутої медикаментозної резистентності є недотримання хворим режиму лікування [13]. Найбільш імовірними пе-

редумовами виникнення більшості випадків вторинної, або набутої резистентності МБТ є організаційні недоліки багатьох протитуберкульозних програм, відсутність медикаментів і лікарські помилки.

Хіміорезистентний туберкульоз – це феномен, пов'язаний з втручанням людини, що відбувається спонтанно в процесі їх розмноження. Медикаментозна резистентність з'являється внаслідок генетичних мутацій, що відбуваються з частотою 10^{-7} – 10^{-10} на 1 поділення бактеріальної клітини, що призводить до появи в бактеріальній популяції 1 резистентного мікроба на 10^{6-8} чутливих мікроорганізмів. За даними спеціальних досліджень, якщо генетична мутація відбувається за відсутності антибіотика, до якого вона виникла, то цей штам мікроорганізму не відіграє ніякої ролі в решті мікробної популяції, чутливої до ліків. При застосуванні антибіотиків відбувається селекція саме резистентних штамів, особливо при поширених деструктивних процесах, з дуже великою кількістю мікроорганізмів. За неефективного лікування мікроорганізми продовжують розмножуватись з появою нових резистентних мутантів. При МРТБ відбувається накопичення мутацій, що закріплюються у 2–3 генах, до окремих препаратів при дуже тривалому розмноженні бактерій [8,14,15,18,23,24].

Отже, хіміорезистентний туберкульоз є несприятливою прогностичною ознакою щодо взяття під контроль епідемії туберкульозу, що зумовлює актуальність вивчення режимів хіміотерапії, спрямованих на клінічне подолання феномену резистентності й запобігання виникненню набутої медикаментозної резистентності, особливо появи штаму МБТ, резистентного до всіх ПТП [12,14,15,21,29,30]. До того ж, правильно проведена хіміотерапія у хворих з лікарсько-чутливим туберкульозом і своєчасна ідентифікація ХРТБ з призначенням адекватної схеми хіміотерапії є найбільш вірним способом профілактики розвитку медикаментозної резистентності й попередження первинної передачі інфекції.

Однією з важливих проблем сучасної фтизіатрії є підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, що має не тільки клінічне, але й епідемічне значення, оскільки скорочує резервуар і запобігає поширенню туберкульозної інфекції, резистентної до протитуберкульозних препаратів. Для досягнення цієї мети необхідно вести пошуки й розробки нових методів лікування та режимів хіміотерапії з застосуванням ПТП II ряду, до яких зберігається чутливість МБТ, що дозволить і на початковому етапі, і в процесі лікування запобігти розвитку клінічної хіміорезистентності.

Література

1. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 1997–2008 роки). – К., 2009. – 76 с.
2. Мельник В.М. Туберкулез на Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) / Мельник В.М. // Пробл. туб. – 2000. – №5. – С. 28–32.
3. Лепшина С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе / Лепшина С.М. // Архив клин. и экспер. мед. – 2008. – №1. – С. 77–80.
4. Медников Б.Л. Лекарственная устойчивость Mycobacterium tuberculosis / Медников Б.Л. // Пульмонология. – 2005. – №2. – С. 5–8.

5. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2004. – Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2004.331).
6. Наказ МОЗ України №600 від 22.10.2008 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».
7. *Асмолов О.К.* Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження / О.К. Асмолов, В.В. Ніколаєвський, В.Й. Кресюн та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – №2. – С. 9–15.
8. *Ткач О.А.* Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень / Ткач О.А. // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – №4. – С. 42–46.
9. *Петренко В.М.* Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Н.А. Литвиненко // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – №3. – С. 55–57.
10. *Сливка В.І.* Ефективність лікування хворих з рецидивами деструктивного туберкульозу з невідомою чутливістю збудника до антимікобактеріальних препаратів / Сливка В.І., Шаповалов В.П., Степаненко В.О., Квасницький Б.І. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – №1. – С. 80–84.
11. *Бялик Й.Б.* Результати застосування ПАСК в комплексній терапії хворих деструктивним, раніше неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень / Бялик Й.Б., Циганкова Л.М., Давиденко В.В., Слuch І.В. // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – №1. – С. 56–59.
12. *Бялик Й.Б.* Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Й.Б. Бялик, В.М. Петренко, В.В. Давиденко. // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – №3. – С. 16–17.
13. *Филинчук О.В.* Множественно-лекарственно-устойчивый туберкулез легких: медико-социальные особенности и эффективность стационарного этапа лечения. / О.В. Филинчук, Г.В. Янова, А.К. Стрелис и др. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2008. – №2. – С. 23–28.
14. *Хейфец Л.Б.* Микробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (обзор) / Хейфец Л.Б. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2004. – №5. – С. 3–6.
15. *Журило О.А.* Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О.А. Журило, А.І. Барбова, М.Т. Клименко та ін. // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – №2. – С. 40–41.
16. *Гаєва Г.В.* Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності М. Tuberculosis в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002–2003 роки / Г.В. Гаєва // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – №3. – С. 7–10.
17. *Фирсова В.А.* Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения / В.А. Фирсова, Ф.Г. Полуэктова, А.П. Рыжова и др. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2008. – №5. – С. 17–20.
18. *Соколова Г.Б.* Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза / Г.Б. Соколова, И.В. Богдельникова, М.Г. Бирон и др. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2009. – №2. – С. 50–52.
19. *Исмаилов Ш.Ш.* Контроль над лекарственно-устойчивым туберкулезом в Казахстане / Исмаилов Ш.Ш., Даутова Х.М., Агзамова Р.А. // Сб. научн. трудов. – Алматы, 2001. – С. 41–45.
20. *Балабанова Я.М.* Анализ факторов риска возникновения лекарственной устойчивости у больных туберкулезом гражданского и пенитенциарного секторов в Самарской области России / Я.М. Балабанова, М. Радди, К. Грэм и др. // Пробл. туб. и болезней легких. – 2005. – №5. – С. 25–30.
21. *Бялик Й.Б.* Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Й.Б. Бялик, В.М. Петренко, В.В. Давиденко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – №3. – С. 16–17.
22. *Pardini M.* Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe / M. Pardini, S. Niemann, F. Varaine et al. // Tuberculosis (Edinb). – 2009. – Vol. 89 (4). – P. 317–324.
23. *Plinke C.* Tuberculosis ethambutol resistance: Concordance between phenotypic and genotypic test results / C. Plinke, H.S. Cox, S. Kalon et al. // Tuberculosis (Edinb). – 2009. – Vol. 89 (6). – P. 448–452.
24. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2006. – Vol. 24, №11. – P. 301–305.
25. Addressing the threat of tuberculosis caused by extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis // *Weekly epidemiological record.* – 2006. – №41. – P. 386–387.
26. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control // *Weekly Epidemiol. Rec.* – 2006. – Vol. 81. – P. 430–432.
27. *Madariaga M.G.* Extensively Drug-resistant Tuberculosis / Madariaga M.G., Lalloo U.G. // *Amer. J. Med.* – 2008. – Vol. 121, №10. – P. 835–842.
28. *Migliori G.B.* Risk of mortality зв extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Italy and Germany / Migliori G.B., Ortmann J., Girardi E. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, №5. – P. 780–782.
29. *Sacks L.V.* Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective / L.V. Sacks, R.E. Behrman // *Tuberculosis (Edinb).* – 2008. – Vol. 88 (4). – P. S93–S100.
30. *Mukherjee J.* Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis / Mukherjee J., Rich M., Soccia A. et al. // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 474–481.

Відомості про автора:

Разнатовська О.М., к. мед. н., доцент каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Адреса для листування:

Разнатовська Олена Николаївна. 69035, м. Запоріжжя, вул. Перспективна, 2, КУ «Обласний тубдиспансер» ЗОР, каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Тел.: (061) 236 64 27;

E-mail: raznatovskaya.zp@rambler.ua