

М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Л. М. Рак, Г. Д. Штибель ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДОРОСЛИХ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО И С РАШИРЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ

М. И. Сахелашвили, И. Л. Платонова, Л. М. Рак, Г. Д. Штибель

Резюме

Цель исследования — изучить эпидемиологическую ситуацию по мультирезистентному туберкулезу легких и туберкулезу с расширенной резистентностью во Львовской области.

Материалы и методы. Изучена эпидемическая ситуация по мультирезистентному туберкулезу во Львовской области за последние 5 лет (2010–2015 гг.). На основании ретроспективного анализа ежегодных отчетов противотуберкулезных медицинских учреждений Львовской области и ретроспективного анализа медицинской документации 1343 больных (1006 больных мультирезистентным туберкулезом и 337 — туберкулезом легких с расширенной резистентностью), которые лечились в КУ ЛОР «Львовский региональный фтизіопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр».

Результаты и обсуждение. За последние годы во Львовской области констатирован рост в 1,4 раза заболеваемости бактериальными формами туберкулеза, в 3,0 раза — количества случаев мультирезистентного туберкулеза (МР ТБ). В структуре МР ТБ в 4 раза возрастает доля туберкулеза с расширенной резистентностью (РР ТБ) — с 6,8 % в 2011 г. до 27,8 % в 2015 г.

У больных МР ТБ легких преобладают штаммы МБТ, резистентные к HRSE (32,7 %), HRS (28,0 %) и HRE (21,8 %). При РР ТБ удельный вес штаммов МБТ, устойчивых к комбинации АМБП первого ряда, HRES увеличивается в 1,6 раза, HRZS — в 3,1 раза, HREZS — в 1,4 раза, по сравнению с больными МРТБ.

В клинической структуре МР ТБ увеличивается доля диссеминированного и фиброзно-кавернозного туберкулеза. Практически у всех больных рентгенологически выявляются деструкции и массивное бактериовыделение.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, мультирезистентность, расширенная резистентность, взрослые.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 4, С. 13–16.

Сахелашвілі Манана Іванівна

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології, доктор мед наук
вул. Зелена, 477, м. Львів, 79000, Україна

Тел.: +38 032 236-89-42, моб.: +38-098-451-30-86, mananasakh@ukr.net

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF MULTIDRUG RESISTANT AND EXTENSIVELY RESISTANT TUBERCULOSIS IN ADULTS

M. I. Sakhelashvili, I. L. Platonova, L. M. Rak, G. D. Shtybel

Abstract

Aim: to study the epidemiological situation with multidrug resistant (MDR) and extensively resistant (XDR) tuberculosis (TB) in Lviv region.

Materials and methods. Epidemiological indices of MDR TB in Lviv region for the last 5 years (2010–2015) were analyzed, using annual reports of TB institutions and retrospective analysis of medical documentation of 1343 TB patients (1006 patients with MDR TB and 337 patients with XDR TB), registered at Lviv Regional Phthisiopulmonology Clinical and Diagnostic Center.

Results and discussion. In the last few years it is registered 1,4 fold increase of infectious TB incidence and 3 fold increase of MDR TB incidence in Lviv region. In the structure of MDR TB a share of XDR has increased by 4 times from 6,8% in 2011 to 27,8% in 2015.

In MDR TB patients the distribution of isolated *M. tuberculosis* strains was as follows: HRSE-resistant — 32,7 %, HRS-resistant — 28,0%, HRE-resistant — 21,8%. In XDR TB the proportion of strains, resistant to first line antibacterials, was 1,6 times higher to HRES, 3,1 times higher to HRZS and 1,4 times higher to HREZS, compared with MDR TB.

The clinical structure of MDR TB is characterized by the growing prevalence of disseminated and fibro-cavernous tuberculosis. Almost all cases presented with destruction of lung parenchyma and massive bacteria production.

Key words: tuberculosis, epidemiology, multidrug and extensive resistance, adults.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 4:13–16.

Manana I. Sakhelashvili

Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine
MD, professor

Department of tuberculosis and pulmonology
477, Zelena, 79000, Lviv, Ukraine

Тел.: +38 032-236-89-42, моб.: +38-098-451-30-86, mananasakh@ukr.net

В сучасних умовах однією з основних причин зростання епідемії туберкульозу є зміна біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу (МБТ), розвиток медикаментозної резистентності не лише до основних протитуберкульозних препаратів I ряду, а й до антимікобактеріальних препаратів II ряду [1]. Щорічне зростання мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) в Україні набуває некерованого характеру, а лікування хворих пов'язане з великими труднощами, недостатньо ефективно і призводить до зростання резервуару інфекційно небезпечних та маловилікованих випадків хіміорезистентного туберкульозу [3, 4, 8]. Лікування є основною і єдиною керованою ланкою в розриві епідемічного ланцюга туберкульозу, це основа основ програми ВООЗ, усіх націо-

нальних програм із туберкульозу. При поганому лікуванні кількість джерел інфекції збільшується у 2 рази. При ранньому діагностуванні і часно розпочатому лікуванні кількість хворих зменшується на 80 %. Ефективність лікування туберкульозу є характеристикою якості роботи спеціалізованих медичних установ, тісно корелює з перебігом епідемічного процесу, впливає на зниження чи зростання ряду епідеміологічних показників, є основою профілактики захворювання [2, 5, 6, 7]. Тому, вивчення масштабів поширення особливо небезпечних форм туберкульозу, реальна оцінка епідемічної ситуації в окремих регіонах України є вкрай важливою та актуальною, що визначило мету наших досліджень.

Мета дослідження — вивчити епідеміологічну ситуацію щодо мультирезистентного туберкульозу легень і туберкульозу з розширеною резистентністю у Львівській області.

Матеріали та методи

У роботі проаналізована епідемічна ситуація щодо мультирезистентного туберкульозу у Львівській області за останні 6 років (2010–2015 рр.) на підставі ретроспективного аналізу щорічних звітів протитуберкульозних медичних закладів Львівської області (звітної форми №33–здоров («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України»), ф. №33–коротка («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України»)) та ретроспективного аналізу медичної документації 1343 хворих (1006 хворих на мультирезистентний туберкульоз і 337 – на туберкульоз легень з розширеною резистентністю), які лікувались у КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр».

Результати та обговорення

Наші дослідження показали, що за період 2010–2015 рр. у Львівській області спостерігалось незначне зростання захворюваності на туберкульоз з інтервалом щорічного приросту +1,2 %. У 2015 році у порівнянні з 2010 роком констатували зростання захворюваності (нові випадки + рецидив) на 3,6 на 100 тис. населення.

Кількість нових випадків (ВДТБ) за вказаний період зросла на 2,6 на 100 тис. населення і склала 59,9, у порівнянні із загальноукраїнським — 55,9 на 100 тис. населення.

За вказаний період в області мало місце зростання в 1,4 рази захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу легень з 22,8 на 100 тис. населення у 2011 р. до 31,6 на 100 тис. нас. у 2015 р. У структурі бактеріального туберкульозу зростала частка хворих 4-ої категорії, хворих на мультирезистентний туберкульоз. Частота виявлення хворих, зареєстрованих до 4-ої категорії, за один рік зросла в 1,6 рази, з 11,4 на 100 тис. населення в 2014 р. до 18,0 на 100 тис. населення у 2015 р. (рис. 1). В структурі МР ТБ в 4 рази зросла частка туберкульозу з розширеною резистентністю (РР ТБ), з 6,8 % у 2011 р. до 27,8 % у 2015 р.



Рис. 1. Кількість випадків туберкульозу, що були зареєстровані до 4 категорії (на 100 тис. населення).

При проведенні бактеріологічного моніторингу встановлено, що за період 2014–2015 рр. в області зросла в 1,8 рази питома вага первинної мультирезистентності, з 14,7 % до 26,6 % ($p < 0,05$), вторинної — у 1,4 рази, з 44,8 % до 64,7 % ($p > 0,05$), відповідно (рис. 2).



Рис. 2. Моніторинг частоти (%) первинної та вторинної мультирезистентності у Львівській області.

На стаціонарне лікування до встановлення діагнозу МР ТБ, 38,3 % (385) хворих поступали з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), 31,2 % (314) — з рецидивом процесу (РТБ), 3,4 % (34) — перерване лікування (ЛПП), 14,4 % (145) — невдачею лікування (НЛТБ), 7,6 % (77) — ризиком мультирезистентного туберкульозу (РМР ТБ), 3,5 % (35) з іншим туберкульозом (ІТБ) і 1,6 % (16) — з діагнозом МР ТБ. Для РР ТБ розподіл хворих за випадками туберкульозу дещо інший: 30,8 % (104 хворих) з НЛТБ, 13,1% (44) з ЛПП, 12,3 % (41) з МР ТБ. Отже, при поступленні серед категорії МР ТБ переважали особи з вперше діагностованим туберкульозом (38,9 %), а серед РР ТБ — пацієнти з повторним курсом лікуванням (73,3 %, $p < 0,05$ (рис. 3)).

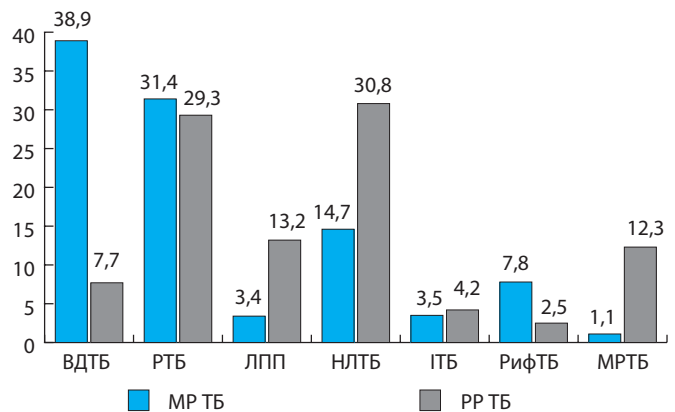


Рис. 3. Розподіл хворих за випадками туберкульозу при поступленні на стаціонарне лікування.

При мультирезистентному туберкульозі у 44,4 % (293) осіб констатували наявність резистентності до АМБП першого ряду без поєднання з препаратами другого ряду. При цьому резистентність до ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) спостерігали у всіх хворих (100 %), до стрептоміцину (S) у 90,5 %, до етамбутолу (E) у 69,0 %, до піразинаміду (Z) у 19,0 %. У 55,6 % (367) хворих на МР ТБ виявляли додатково стійкість до АМБП II ряду.

У хворих на МР ТБ легень найчастіше виявляли резистентність до АМБП у комбінації: HRSE (32,7 %), в 1,2 рази — HRS (28,0 %, $p > 0,05$), в 1,5 рази рідше — HRE (21,8%, $p > 0,05$) в 2,4 рази рідше — HRSEZ (13,4 %, $p < 0,05$), у 25,1 рази — HRSZ (1,3 %, $p < 0,001$). Частка штамів МБТ з резистентністю HR була найменшою і становила 2,0 %, ($p < 0,001$) порівняно з комбінацією HRSE. Отже, найпо-

ширенішими штамами МБТ, які виділяли хворі на МР ТБ були штами з профілем резистентності HRSE (32,7 %), HRS (28,0 %) і HRE (21,8 %). Інші комбінації зустрічались вірогідно рідше порівняно з вказаними (рис. 4).

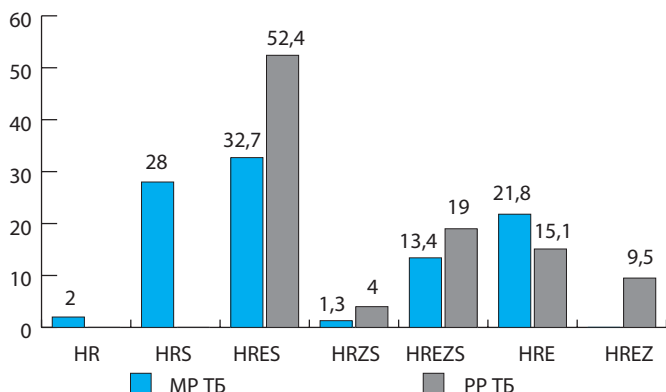


Рис. 4. Частота і профіль мульти- та розширеної резистентності штамів МБТ до комбінацій препаратів I ряду (%).

При вивченні структури розширеної резистентності (РРТБ — 337 хворих) встановлено, що найчастіше у 52,4 % (173) пацієнтів спостерігали резистентність МБТ до препаратів першого ряду з формулою HRES, в 2,7 рази рідше (у 19,0 %, $p < 0,001$) профіль HRESZ, в 3,3 рази (у 15,1 %, $p < 0,001$) — HRE, ніж HRES. Спектр резистентності HREZ і HRSZ спостерігали у 9,5 % і 4,8 % випадків відповідно. Отже при РР ТБ, у порівнянні з МР ТБ, достовірно збільшується частка штамів МБТ стійких до комбінацій АМБП I ряду: HRES в 1,6 разу (52,4 % проти 32,7 %, $p < 0,05$), HRZS — в 10,5 разу (9,5 % проти 0,8 %, $p < 0,001$), HREZS — в 1,4 разу (19,0 % проти 13,4 %, $p < 0,05$).

Вивчення спектру резистентності МБТ до препаратів II ряду, виділених від хворих на МР ТБ та РР ТБ, та їх міжгруповий порівняльний аналіз показав, що стійкість до амікацину (Am), канаміцину (Km), капріоміцину (Cm), офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx), пара-аміносалицилової кислоти (PAS), етіонаміду (Et) вірогідно частіше наявна у хворих з РР ТБ. При цьому резистентність до Km виявляли у 52,3 % (172), до Cm — у 47,5 % (156), до Am — у 23,7 % (78), до Ofx — у 61,8 % (203), до Lfx — у 28,5 % (94), Et — у 56,9 % (188) і PAS — у 33,2 % (109).

У хворих на туберкульоз з розширеною резистентністю, порівняно з мультирезистентним, достовірно збільшується частота резистентності до комбінацій Km+Cm ($p < 0,001$), Am+ Km+Cm ($p < 0,001$) Km+Cm+Ofx ($p < 0,001$), Lfx+Mfx ($p < 0,001$), що ускладнює вибір оптимальної

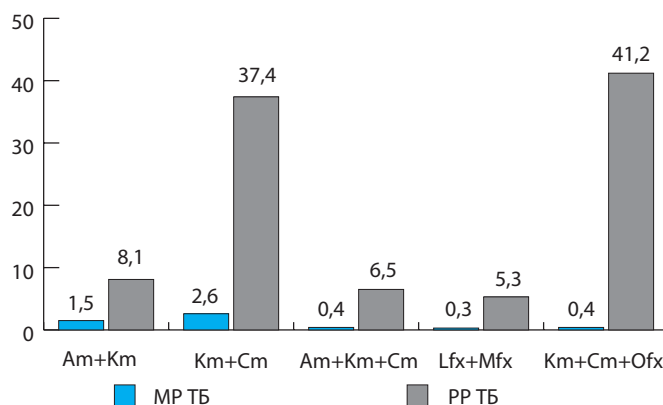


Рис. 5. Порівняльна частота резистентності до комбінацій препаратів II ряду (%) у хворих на МР ТБ та РР ТБ.

схеми лікування, особливо у хворих на РР ТБ (рис. 5).

При РР ТБ найчастіше визначалася резистентність до 3-х (47,6 %) і 4-х АМБП (33,4 %). Рідше до двох (у 9,5 %) та п'яти (9,5 %) АМБП II ряду. Таким чином можливість призначення 4-х АМБП II ряду, до яких була збережена чутливість, наявна у 47,6 % (158) осіб.

За вказаний період у клінічній структурі мультирезистентного туберкульозу збільшилась у 1,5 та у 1,8 разів частка дисемінованого і фіброзно-кавернозного туберкульозу, його інфільтративну форму діагностували у 2 рази рідше. Практично у всіх хворих рентгенологічно виявляли деструкцію, приблизно у половини обстежених мікроскопічно — МБТ.

Висновки

За останні роки у Львівській області на тлі відносної стабілізації захворюваності на туберкульоз констатовано зростання в 1,4 рази захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу, у 3,0 рази кількості випадків мультирезистентного туберкульозу. У структурі МР ТБ в 4 рази зростає частка туберкульозу з розширеною резистентністю (РР ТБ), з 6,8 % у 2011 р. до 27,8 % у 2015 р.

При МРТБ легень переважають штами МБТ резистентні до HRSE (32,7 %), і HRS (28,0 %) HRE (21,8 %), а при РР ТБ питома вага штамів МБТ стійких до комбінацій АМБП першого ряду HRES збільшується в 1,6 разу, до HRZS — в 3,1 разу, до HREZS — в 1,4 разу, порівняно з хворими на МРТБ.

У клінічній структурі МР ТБ збільшується частка дисемінованого і фіброзно-кавернозного туберкульозу. Практично у всіх хворих рентгенологічно виявляються деструкції і масивне бактеріовиділення.

ЛІТЕРАТУРА

- Новожилова ІО, Мельник ВМ, Матусевич ВГ. Світові тенденції зростання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів (огляд літератури). Укр. медичний часопис. 2012;(6):26–28.
- Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Матусевич ВГ, та ін. Організаційні підходи до виявлення і лікування хворих на туберкульоз із резистентністю до антимікобактеріальних препаратів (методичний посібник). Available at: http://ifp.pulm/ftp1/metoddoc/posibnyk_2_2013
- Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Зайков СВ, та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні. Укр. пульмонолог. журн. 2016;(1):5–9.
- Нізова НМ, Павлова ОВ, Щербінська АМ, та ін. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. МОЗ України, ДУ «Український центр контролю за соціально-небезпечними хворобами МОЗ України», Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ: Бланк-Прес, 2015;116 с.

REFERENCES

- Novozhylova IO, Melnyk VM, Matusевич VH. *Svitovi tendentsiyi zrostannya rezystentnosti mikobakteriy tuberkulozu do protytuberkuloznykh preparativ (onlyad literatury)* (World trends of resistance of mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs (review of literature)). *Ukr. medychnyy chasopys*. 2012;(6):26–28.
- Feshchenko Yul, Melnyk VM, Matusевич VH, et al. *Organizatsiyni pidkhody do vyavlyennya i likuvannya khvorykh na tuberkuloz iz rezystentnistyu do antimikobakterialnykh preparativ (metodychnyy posibnyk)* (Organizational approaches to the detection and treatment of patients with tuberculosis with resistance to antimycobacterial drugs (methodical manual)). Available at: http://ifp.pulm/ftp1/metoddoc/posibnyk_2_2013
- Feshchenko Yul, Melnyk VM, Zaykov SV, et al. *Osoblyvosti suchasnoyi sytuatsiyi z tuberkulozu v Ukraini* (Features of the current situation of tuberculosis in Ukraine). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2016;(1):5–9.

5. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу. Укр. пульмонолог. журн. 2013;(2):5–14.
 6. Lunnroth K, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care and social development. *Lancet*. 2010;375:1814–1829.
 7. Anibarro L, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(6):701–707.
 8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WNO. 2015.
 4. Nizova NM, Pavlova OV, Shcherbinska AM, et al. *Tuberkuloz v Ukraini. Analitichno-statystychnyy dovidnyk* (Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical guide). Ministry of Health of Ukraine, State Enterprise "Ukrainian Center for the Control of Socially Dangerous Diseases of the Ministry of Health of Ukraine", State institution "Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine". Kyiv: Blank-Pres. 2015;116 p.
 5. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Matusyevych VH, Novozhylova IO. *Naukovi pidkhody do vyrishennya problem tuberkulozu* (Scientific approaches to solving tuberculosis problems). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2013;(2):5–14.
 6. Lunnroth K, et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care and social development. *Lancet*. 2010;375:1814–1829.
 7. Anibarro L, et al. Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(6):701–707.
 8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WNO. 2015.
-