

Поступила в редакцию 07.02.2020 г.

МРНТИ 76.29.53

УДК 616-002-06-085

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Ж.Б. Нуртазина, Н.С. Тәбриз, К. Скак

НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан

Известно, что эпидемиология туберкулеза и лекарственно-резистентного туберкулеза остается проблемой многих стран мира. В статье описывается история развития лекарственно-резистентного туберкулеза и различие его встречаемости на разных территориях. Анализируется влияние лекарственно-резистентного туберкулеза, на лечение и профилактические мероприятия.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, химиотерапия.

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Zh. Nurtazina, N. Tabriz, K. Skak

"Medical University of Karaganda", Karaganda, Republic of Kazakhstan

It is known that the epidemiology of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis remains a problem in many countries of the world. The article describes the history of drug-resistant tuberculosis and the difference in its occurrence in different territories. The influence of drug-resistant tuberculosis on treatment and preventive measures is analyzed.

Keywords: tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, chemotherapy.

КӨПТЕГЕН ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗ ПРОБЛЕМАСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ

Ж.Б. Нуртазина, Н.С.Тәбриз, К.Скак

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Караганда қ., Қазақстан Республикасы

Туберкулездің және дәрілерге төзімді туберкулез эпидемиологиясы әлемнің көптеген елдерінде өзекті мәселе болып қалып отырғаны белгілі. Мақалада дәрі-дәрмекке төзімді туберкулездің даму тарихы және оның әртүрлі аймақтардағы пайда болу айырмашылығы сипатталған. Дәрілік-резистентті туберкулездің емдеу мен алдын алу іс-шараларына әсері талданады.

Кілт сөздер: туберкулез, туберкулез микобактериясы, дәрілік төзімділік, химиотерапия.

Введение

Туберкулез остается одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире на протяжении многих лет. В мире около 30 000 человек умирают от туберкулеза каждую неделю. В настоящее время более 2 миллиардов человек инфицированы туберкулезом, что является основной причиной заболеваемости туберкулезом [1-3]. Смертность от туберкулеза уступает только больным с ВИЧ инфекцией [4].

По имеющимся данным, число больных с лекарственной устойчивостью составляет 85%, из них смертность от резистентности примерно равна 8% [5].

Появление и распространение множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ), вызванного штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, является потенциальной угрозой глобальному контролю над туберкулезом. Лечение длительное, дорогое, более токсичное, чем лечение восприимчивого туберкулеза, и часто безуспешное [6].

МЛУ-ТБ-это летальная форма туберкулеза, вызываемая штаммами микобактерий туберкулеза, которые являются устойчив к рифампицину и изониазиду. Его следует

заподозрить у пациентов, живущих в эндемичных районах с высоким уровнем лекарственной устойчивости, или у тех, кто ранее лечился от туберкулеза [7].

Туберкулез невозможно вылечить одним лекарственным средством, для этого требуется терапия антибиотиками не менее трех различных классов. Проблема туберкулеза с лекарственной устойчивостью, бациллы которого обладают резистентностью к двум и более из доступных антибиотиков, сохраняется и, согласно прогнозам, в будущем станет причиной 25 % смертей от всех устойчивых к лекарствам патогенов [8,9].

Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутант, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента, болеющего туберкулезом [10].

Ранее туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью имел место в регионах, где доступ к лекарствам первого ряда был достаточным, но программы контроля были слишком плохо финансируемыми или недостаточно сильными, чтобы обеспечить приверженность терапии к стандартизированным методам. Как правило, это были страны с низким и средним уровнем дохода (например, бывшие советские республики, Аргентина), где методы лечения сильно различаются, и лечение часто происходит в частном медицинском секторе (например, в Индии) [11].

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) — одна из самых серьезных проблем современной фтизиатрии. Определение ЛУ МБТ является решающим фактором для выбора оптимальной химиотерапии туберкулеза, прогноза и своевременной коррекции лечения, а также служит важным показателем эпидемиологической напряженности по туберкулезу в отдельных регионах или даже в масштабах страны. Проблема лекарственной устойчивости МБТ и, особенно, множественной резистентности (МЛУ) признана ВОЗ глобальной угрозой [12], тем более что в последние годы причиной смерти больных туберкулезом в 98% случаев являются мультирезистентные штаммы.

Организация здравоохранения информирует о ежегодной регистрации полмиллиона новых случаев заболевания МЛУ ТБ. Туберкулез с лекарственной устойчивостью характеризуется высокими коэффициентами смертности, сложностью и высокой стоимостью его лечения. Одной из форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью является ШЛУ ТБ, когда у больного МЛУ ТБ определяется устойчивость к самым действенным ПТП второго ряда (по меньшей мере, одному из фторхинолонов и инъекционному препарату) [13-15].

В нынешних условиях неуклонно растет количество случаев МЛУ ТБ. Показатель лекарственной устойчивости является важным индикатором, свидетельствующим о пробелах в реализации Национальных программ борьбы с туберкулезом. Существуют микробиологические, клинические и программно-обусловленные предпосылки развития лекарственной устойчивости МТ, но основной причиной развития данного феномена является человеческий фактор [16].

Миграционные процессы в стране, а также постоянное увеличение числа лиц из групп высокого риска, к которым относятся больные с ТБ/ВИЧ, ПИН, лица, страдающие алкоголизмом, внутренние и внешние мигранты, малообеспеченные, заключенные и лица, освободившиеся из мест лишения свободы, оказывают негативное влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ.

На сегодняшний день глобально отмечается рост случаев ЛУ ТБ и, в частности, МЛУ ТБ. Лекарственная устойчивость отрицательно сказывается не только на результатах лечения, но также повышает экономические затраты на лечение данных форм туберкулеза, в особенности, когда имеется устойчивость к двум основным, наиболее эффективным препаратам (изониазиду и рифампицину). Показатель лекарственной устойчивости является важным индикатором, свидетельствующим о пробелах в реализации Национальных программ борьбы с туберкулезом [17].

Однако еще более серьезной для современной фтизиатрии является проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя туберкулеза [18,19], поскольку является

одним из факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии. Лекарственная устойчивость – природная или приобретенная способность возбудителя заболевания сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных препаратов.

В международной практике выделяют понятия первичной и вторичной лекарственной устойчивости (ЛУ). В первом случае, это устойчивость, обусловленная инфицированием штаммом микобактерий, выделенных больным с приобретенной устойчивостью. Во втором – устойчивость, возникшая в результате нерациональной химиотерапии [20,21].

Уровень устойчивости к рифампицину лишь немногим уступает устойчивости изониазиду, а частая ассоциация лекарственной устойчивости этих двух препаратов делает рифампицин маркером множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [22]. Являясь одним из основных препаратов, воздействующих на активно размножающуюся фракцию МБТ, рифампицин входит в состав всех схем химиотерапии, применяемых для лечения вновь выявленных больных активным туберкулезом, что делает особенно актуальной проблему мультирезистентности [23-26].

Большее эпидемиологическое значение имеет вторичная резистентность. Воздействие противотуберкулезных средств рано или поздно приводит к созданию популяции высокоустойчивых к лекарственному воздействию бактерий. Существует достаточно большая вероятность того, что массивное лекарственное воздействие не приводит к полной элиминации патогена из организма человека, а является дополнительным фактором его направленной эволюции [27].

Влияние характера лекарственной резистентности на течение и исход заболевания является несомненным. Остро текущие формы туберкулеза легких в большинстве случаев развиваются на фоне множественной лекарственной устойчивости [28] и сопровождаются большой распространенностью специфического и неспецифического воспаления в легочной ткани, отставанием темпов репарации очагов поражения и значительными нарушениями в иммунном статусе [29-31].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) – один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза, и является свойством МБТ, позволяющим приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в том числе вырабатывать резистентность к противотуберкулезным препаратам [32,33]. Лекарственная устойчивость определяется как снижение чувствительности до такой степени, что данный штамм микроорганизмов способен размножаться при воздействии на него препарата критической или более высокой концентрации. Развитие у микроорганизмов устойчивости к используемым для борьбы с ними препаратами является одним из проявлений фундаментального биологического свойства всех живых организмов – приспособляемость к изменениям условий внешней среды [34-38].

Наличие резистентности к 1-2 препаратам практически не отражается на результатах лечения [39,40]. Устойчивость к 3 и более препаратам, а особенно МЛУ, затрудняет процесс лечения и снижает его эффективность [41-48]. Это выражается в замедлении темпов негативации мокроты, рассасывания инфильтративных и ликвидации деструктивных изменений, в связи с чем, наблюдается большая нуждаемость в хирургическом лечении. Проблема повышения эффективности профилактических мероприятий, для предотвращения заражения лекарственно-устойчивым туберкулезом вызывает широкий интерес. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в семьях больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, в 2 раза выше по сравнению с заболеваемостью контактов в семьях бактериовыделителей лекарственно-чувствительных МБТ [48]. Предпринимаются попытки совершенствования профилактических и лечебных мероприятий. Подтверждено совпадение спектра ЛУ МБТ заболевших из контакта детей и взрослых с источником инфекции [49,50]. Дальнейшее изучение проблемы лекарственной устойчивости создает перспективные возможности для ее решения лечения и профилактики.

Заклучение

Обзор литературы показал, что туберкулез как социально обусловленное заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой в Казахстане и в целом мире, занимая первое место в структуре причин смертности от инфекционных заболеваний в настоящее время. Одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от туберкулеза явилось широкое распространение множественной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Список литературы

1. European commission. World Tuberculosis Day 2015: Together we must address the social inequalities that allow Tuberculosis to spread. Statement -24 march 2015.
2. National action plan for combating multidrug-resistant tuberculosis. The White House. – Washington. – December, 2015. – P. 3-4.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report. - Geneva, Switzerland, 2015. - P. 1-2.
4. Скак К., Нуртазина Ж.Б. Туберкулез және иммунитет // Медицина и экология. – 2016. - № 1. С. – 8-15.
5. Скак К., Мұтайхан Ж. Қазіргі заманғы туберкулезді зерттеу әдістері // Медицина и экология. – 2017. - № 1. – С. 8-14.
6. Drugs for preventing tuberculosis in people at risk of multiple-drug-resistant pulmonary tuberculosis Cochrane Systematic Review – Intervention / Version published: 19 April 2006.
7. Simon Tiberi, Alimuddin Zumla, Giovanni Battista Migliori / Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment Infectious Disease Clinics of North America Volume 33, Issue 4, December 2019, Pages 1063-1085.
8. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
9. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя [Электронный ресурс] / Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 208 с.
10. Мистрикова Н. Г. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью // Молодой ученый. — 2019. — № 47. — С. 171-173.
11. Multidrug-Resistant Tuberculosis Christopher Edward Spitters, in Netter's Infectious Diseases, 2012.
12. Вишневский Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 2017. - С. 29-35.
13. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза//Всемирная Организация Здравоохранения, 2007. – 208 с.
14. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. - Алматы, 2013. – 74 с.
15. Francis J. Curry. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. - San Francisco, National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004.
16. Нуртазина Ж.Б., Скак К. Современные проблемы лекарственно-устойчивых форм туберкулеза//Фундаментальная и прикладная наука: основные итоги 2016 г. - Санкт-Петербург - Северный Чарльстон, 15-16 декабря 2016 г. - С. 39-48.
17. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Баренц -регионе России и Норвегии/ Марьяндышев А.О., Тугнусова О.С., Каузан Д., Сандвен П. // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 2. –С. 41-43.
18. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 1998. – Vol. 2, № 1. – P. 72-89.
19. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: современные аспекты патогенеза, клиники и лечения // IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тез. докл. – М. Йошкар-Ола, 1999. – С. 71.
20. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980. – С. 114-132.
21. Lourenco Maria Cristina da Silva, da Silva Marlei Gomes, Fonseca Leila de Souza. Multidrugresistant tuberculosis among male inmates in Rio de Janeiro, Brazil // Braz. J. Microbiol. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 17-19.
22. Outcomes of treatment of 187 patients with multidrugresistant pulmonary tuberculosis in Brazil/ Fortes A., Dalcolmo M., Seiscento M. et al. // Abstr. 30th IUATLD World Conf. lung Health, Madrid, 14-18 Sept., 1999 // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 1999. – Vol. 3, № 9, Suppl. 1. – P. 84.
23. Nosocomial multidrugresistant tuberculosis outbreak // Abstr. 30th IUATLD World Conf. lung Health, Madrid, 14-18 Sept., 1999/Garcia"Martos P., Mira J., Puerto J.L. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 1999. – Vol. 3, № 9, Suppl. 1. – P. 170.
24. Kewley C. The prevalence of drugresistant tuberculosis in the South Care // Abstr. 30th IUATLD World Conf. lung Health, Madrid, 14-18 Sept., 1999 // Int. J. Tuberc. and Lung Disease. – 1999. – Vol. 3, № 9, Suppl.1. – P.118.
25. Murray J.F. Tuberculosis multiresistans // Rev. Pneumol. Clin. – 1994. – Vol. 50. – P. 260-267.
26. Пальцев М.А. Значение биомедицинских фундаментальных исследований для фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 2. – С. 3-7.
27. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у больных с остропрогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 8. – С. 3-5.

28. Клинико- лабораторная характеристика туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ/ Буйнова Л.Н., Стрелис А.К., Янова Г.В. и др. // Проблемы туберкулеза и современные пути их решения. – Томск, 2004. – С. 81-82.
29. Особенности морфологии лекарственно-устойчивого туберкулеза/ Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н. и др. // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М.: Бином, 2003. – С. 66.
30. Чуканов В.И., Кузьмина Н.В. Состояние иммунитета у больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1996. – № 1. – С. 17-19.
31. ВОЗ ЕРБ. Обзор национальной программы по туберкулезу в Казахстане. <http://www.euro.who.int/ru/countries/kazakhstan/news/news/2012/07/review-of-the-national-tuberculosis-programme-in-kazakhstan> - 09-07-2012.
32. Левофлоксацин в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2013. – № 19. – С. 973.
33. Борисов С. Е., Соколова Г. Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций// *Consilium Medium*. – 2001. – № 12. – С. 1–19.
34. Самойлова А. Г., Марьяндышев А. О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии// Туберкулез и болезни легких. – 2005. – № 7. – С. 3–8.
35. Эффективность стандартных режимов химиотерапии туберкулеза в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя / А. Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 23–25.
36. Jakubowiak W. Reducing default rates in Russia requires support for providers and patients / W. Jakubowiak [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, (Suppl. 1). – P. 24.
37. Multidrug-Resistant Tuberculosis / H.S. Cox [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 27. – P. 2398.13.
38. Томан К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980. – С. 114-132.
39. Течение туберкулеза легких у подростков в зависимости от разной степени лекарственной резистентности/Фирсова В.А., Русакова Л.И., Полуэктова Ф.Г. и др. // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 23-25.
40. Подходы к комплексной терапии туберкулеза легких у подростков, выделяющих устойчивые к химиопрепаратам микобактерии туберкулеза/ Фирсова В.А., Русакова Л.И., Григорьева З.П. и др. // Пробл. туберкулеза. – 2001. – № 1. – С. 28-30.
41. Ходашова М.Л., Юдицкий М.В., Семенова О.В. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у социально адаптированных больных // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 3. – С. 26-28.
42. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Пробл. туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 9-11.
43. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Корнеев А.А. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями // Пробл. туберкулеза – 1996. – № 6. – С. 42-44.
44. Evans Jon. Structural differences bring hope of new tuberculosis drugs // *Chem. World*. – 2004. – Vol. 1, № 2. – С.10.
45. A nosocomial outbreak of multidrugresistant tuberculosis/ Kenyon T.A., Ridzon R., Luskin" Hawk R., et al.// *Abstr. APIC 25th Annual Educational Conference and International Meeting, San Diego, Calif, May 10-14, 1998* // *Amer. J. Infec. Contr.* – 1998. – Vol. 26, № 2. – P. 190.
46. From multidrugresistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: Making the most of a paradigm shift/ Kim Jim Yong, Mukherjee Joia S., Rich Michael L. et al. // *Tuberculosis*. – 2003. – Vol. 83, № 1&3. – P.59-65.
47. Tuberculosis management in Europe/Migliori G.B., Raviglione M.C., Schaberg T. et al. // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 978-992.
48. Жукова М.П., Пунга В.В., Волошина Е.П. Эпидемическая опасность больных туберкулезом бактериовыделителей лекарственно устойчивых и чувствительных штаммов микобактерий туберкулеза // IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: тез. докл. – М. Йошкар-Ола, 1999. – С. 18.
49. Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 25-28.
50. Аксенова К.И., Баронова О.Д., Семенова Е.А. Характеристика очагов туберкулеза у взрослых // Туберкулез сегодня: Материалы VII Российского съезда фтизиатров. – М.: Бином, 2003. – С. 5-6.

Автор для корреспонденции: Нуртазина Жанара Богдатовна PhD докторант 3 – го года обучения, по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Караганды».
E-mail: zhanara_1984_kz@mail.ru. Тел: 8701 537 31 97, 8700 322 83.