



С.О. Черенко, Н.А. Литвиненко, А.І. Барбова,
О.А. Журило, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько,
Н.І. Кібізова, В.В. Давиденко, С.В. Миронченко

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування

Мета роботи — вивчити частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування для встановлення значення протитуберкульозних препаратів I і II ряду у стандартних і індивідуалізованих схемах хіміотерапії.

Матеріали та методи. Обстежено 400 хворих на мультирезистентний туберкульоз і 127 на туберкульоз із розширеною резистентністю, яких лікували в ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» від 2007 до 2012 р. Тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду проводили на рідкому живильному середовищі на мікробіологічному автоматичному аналізаторі, до протитуберкульозних препаратів II ряду — на рідкому і щільному живильному середовищі.

Результати та обговорення. Встановили, що у хворих на мультирезистентний туберкульоз найвищий рівень резистентності МБТ з будь-якої комбінації до стрептоміцину (S) — 88,7 % випадків, на другому місці — до етіонаміду (Et) — 51,2 %, далі — до етамбутолу (E) — 42,5 %, піразинаміду (Z) — 35,7 %, канаміцину (Km) — 28,7 % ($p < 0,05$, крім різниці між показниками резистентності до E і Z). До фторхінолонів (Ofx), капреоміцину (Cm), ПАСК медикаментозну резистентність МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз виявляють із невисокою частотою. Серед хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю найчастіше спостерігається резистентність МБТ до S — у 99,2 % хворих, до Km — у 90,6 %, на другому місці щодо E — у 74,0 % та Et — у 72,4 % хворих. Резистентність до Cm, Z, PAS виявляють у вірогідно меншій кількості випадків — у 48,0, 35,4 та 25,2 % хворих відповідно. У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю порівняно з хворими на мультирезистентний туберкульоз вірогідно вищу частоту резистентності МБТ визначили до S, E, Et/Pt, Km/Am, Cm, Ofx, ПАСК. До Z резистентність визначали з однаковою частотою (відповідно 35,7 та 35,4 %). Частота і профіль медикаментозної резистентності істотно не залежали від випадку захворювання, характеру (застосування протитуберкульозних препаратів II ряду) та тривалості попереднього лікування.

Висновки. Стрептоміцин втрачає значення для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю незалежно від випадку захворювання через високий рівень медикаментозної резистентності МБТ. Етамбутол не слід використовувати в стандартних режимах хіміотерапії для 4-ї категорії через високий рівень медикаментозної резистентності до цього препарату незалежно від випадку захворювання. У разі призначення стандартного режиму за 4-ю категорією із використанням канаміцину слід одночасно визначати медикаментозну чутливість МБТ до туберкульозних препаратів I і II ряду швидкими методами на рідкому живильному середовищі, оскільки у

28,7 % хворих на мультирезистентний туберкульоз виявляють резистентність до цього препарату. Високий рівень медикаментозної резистентності до етіонаміду/протіонаміду незалежно від випадку захворювання у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю (51,2–72,4 %) викликає сумніви щодо ефективності цього препарату в індивідуалізованих схемах хіміотерапії і потребує подальшого контрольованого вивчення ефективності цих препаратів.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, туберкульоз із розширеною резистентністю, профіль медикаментозної резистентності МБТ, нові випадки захворювання, повторне лікування.

На сьогодні в усьому світі простежується тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), який є однією з найнесприятливіших форм захворювання та становить серйозну епідеміологічну небезпеку [10]. Ефективність лікування хворих на МРТБ залежить від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, який можна застосувати у кожного конкретного пацієнта відповідно до тесту медикаментозної чутливості МБТ [3, 5]. Якщо в схемі лікування застосовують не менше 5 ефективних протитуберкульозних препаратів, до яких визначають чутливість МБТ, то результати у хворих на МРТБ достатньо високі — припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази досягають у 75–85 % [6, 8, 9]. Ситуація значно погіршується, якщо виникає резистентність до найефективніших протитуберкульозних препаратів — піразинаміду, фторхінолонів, аміноглікозидів, етіонаміду/протіонаміду. У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) наслідки лікування значно гірші саме через вилучення із арсеналу хіміотерапії найефективніших препаратів. За результатами метааналізу, проведеного на основі багатьох досліджень, встановлено такі результати лікування 560 пацієнтів на РРТБ: вилікувалися 43,7 % хворих, померли 20,8 % [7]. Резистентність до протитуберкульозних препаратів залежить від анамнезу попереднього лікування [4]. Тому у хворих з різними випадками туберкульозу може бути різний профіль медикаментозної резистентності.

У 2011 р. в Україні уперше діагностовано підтверджений МРТБ у 4305 хворих (у 2010 р. — у 4056, у 2009 р. — у 3329). Із них розпочали лікування за 4-ю категорією 3829 хворих (3859 і 3145 відповідно) [1, 2]. З огляду на велику кількість хворих на сьогодні актуальним є вивчення частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ для встановлення їхнього значення у схемах лікування цих хворих і раціонального планування державних закупівель протитуберкульозних препаратів.

Мета дослідження — встановлення частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ

до протитуберкульозних препаратів (ПТП) у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування для виявлення значення протитуберкульозних препаратів I та II ряду у стандартних та індивідуалізованих схемах хіміотерапії.

Матеріали та методи

Профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у 527 хворих залежно від випадку захворювання вивчали в рандомізованому ретроспективному дослідженні, в якому взяли участь 400 хворих на МРТБ і 127 на РРТБ. Всі вони лікувалися на базі II терапевтичного відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» за період від 2007 до 2012 р. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та проводили тест медикаментозної чутливості МБТ (ТМЧ). Чоловіків було 331 (62,8 %), жінок — 196 (37,2 %). Вік хворих становив $(32,1 \pm 0,8)$ року. У 93,9 % хворих був деструктивний поширений процес із однією або багатьма кавернами та ураженням однієї чи обох легень.

Серед хворих із новими випадками МРТБ визначали такі випадки захворювання: «ВДТБ» — у 77 (18,9 %), «повторне лікування терміном до 2 років» — у 252 (63,6 %), із них «рецидив» був у 84 (21,0 %), «лікування після перерви» — 34 (8,6 %), «лікування після невдачі першого курсу ХТ» — 77 (19,6 %), «лікування після невдачі другого курсу ХТ» — 57 (14,4 %), «повторне лікування терміном 2 та більше років» — у 71 (17,5 %) хворого відповідно.

У хворих на РРТБ визначали такі випадки: «ВДТБ» — у 8 (6,2 %), у 85 (66,3 %) пацієнтів було «повторне лікування до 2 років» з рецидивом у 16 (14,1 %); «лікування після перерви» — у 11 (7,1 %); «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» — у 25 (19,5 %), «лікування після невдачі повторного курсу хіміотерапії» — у 33 (25,7 %). «Неефективне лікування протягом 2 років та більше» було у 34 (27,4 %) хворих.

Отже, серед хворих на МРТБ і РРТБ переважали пацієнти з повторними випадками захворювання до 2 років — відповідно 63,6 та 66,3 %,

188 (55,8 %) раніше лікувалися протитуберкульозними препаратами I та II ряду, решта не лікувалися або отримували протитуберкульозні препарати I ряду. Майже всі хворі з повторними випадками туберкульозу терміном 2 і більше років отримували протитуберкульозні препарати I і II ряду.

Тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду проводили на рідкому живильному середовищі на аналізаторі мікробіологічному автоматичному, II ряду — на рідкому і щільному.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на РРТБ до ПТП I та II ряду наведено у табл. 1.

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у хворих на МРТБ до кожного препарату з будь-якої комбінації окремо, виявили, що найвищий рівень резистентності до стрептоміцину — у 88,7 %, на другому місці — до етіонаміду — 51,2 %, далі — до етамбутолу — у 42,5 %, до піразинаміду — у 35,7 %, до канаміцину — у 28,7 % ($p < 0,05$, крім різниці між показниками резистентності до етамбутолу і піразинаміду). До фторхінолонів, капреоміцину, ПАСК медикаментозну резистентність МБТ у хворих на МРТБ виявляють із невисокою частотою.

У хворих на РРТБ найчастіше (крім Ofx) буває резистентність МБТ до S — у 99,2 %, Km — у 90,6 %, на другому місці E — у 74,0 % та Et — у 72,4 %. Резистентність до Cm Z, PAS виявляють

Таблиця 1. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ з будь-якої комбінації у хворих на МРТБ і РРТБ до ПТП I та II ряду

Препарат	Кількість хворих			
	МРТБ (n = 400)		РРТБ (n = 127)	
	Абс.	%	Абс.	%
S	355	88,7	126	99,2*
E	170	42,5	94	74,0*
Z	143	35,7	45	35,4
Et/Pt	205	51,2	92	72,4*
Km/Am	115	28,7	115	90,6*
Cm	13	3,3	61	48,0*
Ofx	51	12,7	113	100,0*
PAS	18	4,5	32	25,2*

Примітка. *Міжгрупове значення показника вірогідно відрізняється ($p < 0,05$).

у вірогідно меншій кількості хворих — у 48,0, 35,4 та 25,2 % відповідно.

Вірогідну різницю показників у хворих на МРТБ і РРТБ ми виявили за частотою резистентності МБТ до стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду/протіонаміду, канаміцину/амікацину, капреоміцину, офлоксацину, ПАСК. До піразинаміду резистентність визначали з однаковою частотою.

Ми проаналізували профіль медикаментозної резистентності залежно від випадку захворювання — новий випадок без досвіду попереднього лікування і раніше ліковані хворі (табл. 2).

Як свідчать дані табл. 2, частота і профіль медикаментозної резистентності суттєво не залежать від випадку захворювання у хворих як на МРТБ, так і РРТБ, окрім збільшення частоти

Таблиця 2. Частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від випадку захворювання

Препарат, до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Випадки захворювання							
	МРТБ				РРТБ			
	Нові випадки (n = 68)		Повторне лікування препаратами I та II ряду (n = 332)		Нові випадки (n = 8)		Повторне лікування препаратами I та II ряду (n = 119)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
S	61	89,7	294	88,6	8	100,0	118	99,2
E	33	48,5	137	41,3	5	62,5	89	74,8
Z	22	32,4	121	36,4	2	25,0	43	36,1
Et/Pt	32	47,1	173	52,2	5	62,5	87	73,1
Km/Am	12	17,6	103	31,6*	8	100,0	118	99,2
Cm	1	1,5	12	3,6	3	37,5	58	48,7
Ofx	7	10,3	44	13,3	8	100,0	119	100,0
PAS	4	5,9	14	4,2	0	0,0	32	26,9*

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від такого порівняно з нелікованими пацієнтами ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від характеру попереднього лікування (прийом протитуберкульозних препаратів I та II ряду)

Препарат, до якого визначено резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Прийом протитуберкульозних препаратів у анамнезі							
	МРТБ				РРТБ			
	I ряд (n = 142)		I та II ряд (n = 190)		I ряд (n = 24)		I та II ряд (n = 95)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
S	127	89,4	167	87,9	24	100,0	94	98,9
E	54	38,0	83	43,7	15	60,0	74	77,9
Z	58	38,1	63	33,2	10	41,7	33	34,7
Et/Pt	68	47,9	105	55,3	16	66,7	71	74,7
Km/Am	43	30,3	60	31,6	23	95,8	84	88,4
Cm	6	4,2	6	3,2	8	33,3	50	52,6
Ofx	11	7,7	33	17,4*	24	100,0	95	100,0
PAS	2	1,4	12	6,3	4	16,7	28	29,5

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від такого у пацієнтів, лікованих препаратами I ряду ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від тривалості попереднього лікування

Препарат, до якого визначено резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Тривалість попереднього лікування							
	МРТБ				РРТБ			
	Неліковані та повторно ліковані до 2 років (n = 329)		Повторно ліковані понад 2 роки (n = 71)		Неліковані та повторно ліковані до 2 років (n = 93)		Повторно ліковані понад 2 роки (n = 34)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
S	290	88,1	65	91,5	93	100,0	33	97,1
E	143	43,5	27	35,2	66	70,9	28	82,4
Z	124	37,7	19	26,8	31	33,3	14	41,2
Et/Pt	165	50,2	40	56,3	63	67,7	29	85,3*
Km/Am	93	28,3	22	30,9	85	91,4	30	88,2
Cm	13	3,9	0	0,0	41	44,1	20	58,8
Ofx	35	10,6	14	19,7	93	100,0	34	100,0
PAS	15	4,6	3	4,2	22	23,6	10	29,4

Примітка. *Значення показника вірогідно відрізняється від такого у нелікованих та лікованих до 2 років пацієнтів ($p < 0,05$).

резистентності до канаміцину/амікацину у хворих на МРТБ з повторними випадками захворювання і збільшення частоти резистентності до PAS у раніше лікованих хворих на РРТБ.

Оскільки протитуберкульозні препарати II ряду можуть сприяти збільшенню медикаментозної резистентності до них, ми вивчили частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від анамнезу застосування їх (табл. 3).

У хворих на МРТБ частота резистентності МБТ не залежала від попереднього прийому протитуберкульозних препаратів I або I та II ряду по відношенню до всіх протитуберкульозних препаратів, за винятком фторхінолонів, частота резистентності до яких збільшилася у хво-

рих, для лікування яких застосовували протитуберкульозні препарати II ряду.

У хворих на РРТБ профіль і частота резистентності МБТ не залежали від попереднього прийому протитуберкульозних препаратів.

Позаяк ми не виявили істотного впливу попереднього лікування на частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ, то проаналізували частоту медикаментозної резистентності залежно від тривалості попереднього лікування (табл. 4).

У хворих на МРТБ частота резистентності МБТ не залежала від тривалості попереднього лікування стосовно всіх протитуберкульозних препаратів I та II ряду. Показник збільшився відносно фторхінолонів у хворих, яких лікували понад 2 роки, проте ця різниця не була вірогід-

ною порівняно з показником пацієнтів, яких лікували до 2 років. У хворих на РБТБ частота резистентності МБТ залежно від тривалості попереднього прийому протитуберкульозних препаратів збільшилася лише відносно етіонаміду і протіонаміду. Частота медикаментозної резистентності до інших протитуберкульозних препаратів не залежала від тривалості попереднього лікування.

Отже, в результаті аналізу профілю та частоти медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду залежно від випадку захворювання, досвіду й тривалості попереднього лікування ми не помітили очікуваного зв'язку між рівнем медикаментозної резистентності до цих препаратів і попереднім лікуванням, хоча основним механізмом розвитку медикаментозної резистентності вважають неправильний прийом протитуберкульозних препаратів. Відсутність істотного впливу попереднього прийому протитуберкульозних препаратів та тривалості попереднього лікування на частоту медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів свідчить про те, що основним механізмом захворювання на МРТБ і РРТБ є зараження мультирезистентними мікобактеріями внаслідок внутрішньолікарняного і позалікарняного зараження або контакту з хворими на МРТБ, що засвідчує важливість дотримання вимог інфекційного контролю щодо туберкульозу.

Висновки

Стрептоміцин втрачає значення для лікування хворих на МРТБ і РРТБ незалежно від

випадку захворювання через високий рівень медикаментозної резистентності МБТ ((88,7–99,2) % хворих). Етамбутол не слід використовувати в стандартних режимах хіміотерапії для 4-ї категорії через високий рівень медикаментозної резистентності до нього незалежно від випадку захворювання (у (48,5–62,5) % хворих із новими випадками та (41,3–74,8) % з повторним лікуванням). У разі призначення стандартного режиму за 4-ю категорією із використанням канаміцину слід одночасно визначати медикаментозну чутливість МБТ до туберкульозних препаратів I та II ряду швидкими методами на рідкому живильному середовищі, оскільки у 28,7 % хворих на МРТБ виявляють резистентність до цього препарату.

Високий рівень медикаментозної резистентності до етіонаміду/протіонаміду незалежно від випадку захворювання у хворих на МРТБ і РРТБ ((51,2–72,4) %) викликає сумнів щодо ефективності цього препарату в індивідуалізованих схемах хіміотерапії, тому потрібні подальші контрольовані дослідження щодо вивчення ефективності цих препаратів.

У хворих на МРТБ і РРТБ рівень резистентності до протитуберкульозних препаратів I та II ряду не залежить від випадку захворювання та тривалості попереднього лікування, окрім збільшення частоти резистентності до фторхінолонів за тривалого попереднього лікування (понад 2 роки) у хворих на МРТБ та збільшення частоти резистентності до Et/Pt у хворих на РРТБ з повторним лікуванням, що свідчить про те, що основним механізмом формування МРТБ і РРТБ є інфікування мультирезистентними МБТ.

Список літератури

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 2.— С. 7–13.
2. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник/ За ред. О.К. Толстанова.— Кіровоград: Поліум, 2012.— 97 с.
3. Caminero J.A. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment // *Eur. Respir. J.*— 2005.— Vol. 25.— P. 928–936.
4. Cavanaugh J.S. et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002–2005 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16, N 8.— P. 1069–1074.
5. Chang K.Ch., Yew W.W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // *Respirology.*— 2013.— Vol. 18.— P. 8–21.
6. Grosset J.H., Singer T.G., Bishai W.R. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16, N 8.— P. 1005–1014.
7. Jacobson K.R. et al. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Infectious Diseases.*— 2010.— Vol. 51, N 1.— P. 6–14.
8. Johnston J.C. et al. Treatment Outcomes of MDR Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.*— 2009.— Vol. 4, N 9.— P. 6914.
9. Kim D.H. et al. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*— 2010.— Vol. 182.— P. 113–119.
10. Migliori G.B., Richardson M.D., Sotgiu G., Lange Ch. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control // *Clin. Chest Med.*— 2009.— Vol. 30.— P. 637–665.
11. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis // WHO.— Geneva: WHO, 2008.— P. 47.

С.А. Черенько, Н.А. Литвиненко, А.И. Барбова, А.А. Журило, М.В. Погребная, Ю.А. Сенько, Н.И. Кибизова, В.В. Давыденко, С.В. Миронченко
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Частота и профиль лекарственной резистентности МБТ у больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью в зависимости от случая заболевания, характера и продолжительности предшествующего лечения

Цель работы — изучить частоту и профиль лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных МРТБ и РРТБ в зависимости от случая заболевания, характера и продолжительности предыдущего лечения для определения значения противотуберкулезных препаратов I и II ряда в стандартных и индивидуализированных схемах химиотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 400 больных МРТБ и 127 больных РРТБ, лечившихся в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины» за период с 2007 по 2012 г. Тест лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам I ряда проводили на жидкой питательной среде на микробиологическом автоматическом анализаторе, к противотуберкулезным препаратам II ряда — на жидкой и плотной питательной среде.

Результаты и обсуждение. У больных МРТБ определяют высокий уровень резистентности МБТ из любой комбинации к стрептомицину (S) — в 88,7 % случая, на втором месте — к этионамиду (Et) — 51,2 %, далее — к этамбутолу (E) — 42,5 %, пипразинамиду (Z) — 35,7 %, к канамицину (Km) — 28,7 % ($p < 0,05$, кроме разницы между показателями резистентности к E и Z). К фторхинолонам (Ofx), капреомицину (Cm), ПАСК лекарственную устойчивость МБТ у больных МРТБ обнаруживают с невысокой частотой. У больных РРТБ чаще всего встречается резистентность МБТ к S — у 99,2 %, к Km — у 90,6 %, на втором месте к E — у 74,0 % и Et — у 72,4 %. Резистентность к Cm, Z, PAS встречается в достоверно меньшем количестве случаев — у 48,0, 35,4 % и 25,2 % больных соответственно. У больных РРТБ по сравнению с больными МРТБ достоверно более высокую частоту резистентности МБТ определили к S, E, Et/Pt, Km/Am, Cm, Ofx, ПАСК. К Z лекарственную устойчивость определяли с одинаковой частотой (соответственно 35,7 и 35,4 %). Частота и профиль лекарственной устойчивости существенно не зависели от случая заболевания, характера (применение противотуберкулезных препаратов II ряда) и продолжительности предшествующего лечения.

Выводы. Стрептомицин теряет значение для лечения больных МРТБ и РРТБ независимо от случая заболевания из-за высокого уровня лекарственной устойчивости МБТ. Этамбутол не следует использовать в стандартных режимах химиотерапии для 4-й категории из-за высокого уровня лекарственной устойчивости к препарату независимо от случая заболевания. При назначении стандартного режима по 4-й категории с использованием канамицина нужно одновременно определять лекарственную чувствительность МБТ к туберкулезным препаратам I и II ряда быстрыми методами на жидкой питательной среде, поскольку у 28,7 % больных МРТБ определяют устойчивость к этому препарату. Высокий уровень лекарственной устойчивости к этионамиду/протионамиду независимо от случая заболевания у больных МРТБ и РРТБ (51,2–72,4 %) вызывает сомнения в эффективности этого препарата в индивидуализированных схемах химиотерапии. Необходимо провести контролируемые исследования по изучению эффективности этих препаратов.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, туберкулез с расширенной резистентностью, профиль лекарственной чувствительности.

S.O. Cherenko, N.A. Litvinenko, A.I. Barbova, O.A. Zhurilo, M.V. Pogrebna, Yu.O. Senko,
N.I. Kibizova, V.V. Davydenko, S.V. Mironchenko

Yanovsky National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Medical Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Drug resistance incidence and pattern in patients with MDR TB and XDR TB depending on the case of disease, previous treatment profile and duration

Objective: to examine the incidence and pattern of drug resistance in patients with MDR TB and XDR TB depending on the case of disease, the profile and duration of previous treatment in order to determine the value of the first and second-line TB drugs in standard and individualized regimens.

Materials and methods. The study included 400 patients with MDR TB and 127 patients with XDR TB who underwent treatment in Yanovsky National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Medical Academy of Sciences of Ukraine for the period from 2007 to 2012. Drug susceptibility test to the first-line anti-TB drugs was performed on the liquid culture medium with the use of microbiological automatic analyzer, to the second-line anti-TB drugs – on the liquid and solid medium.

Results and discussion. The study results revealed high level of resistance in any combination in MDR TB patients to the next drugs: streptomycin (S) in 88.7 % of cases, ethionamide (Et) in 51.2 %, ethambutol (E) in 42.5 %, pyrazinamide (Z) in 35.7 %, kanamycin (Km) in 28.7 % ($p < 0,05$, except for the difference between E and Z resistance). Drug resistance to fluoroquinolones (Ofx), capreomycin (Cm), PAS was detected rarely. The most common resistance among patients with XDR TB was to S – in 99.2 % of patients, Km – 90.6 %, E – in 74.0%, and Et – in 72.4 % of patients. Resistance to Cm, Z, PAS occurs in significantly fewer cases – in 48.0 %, 35.4 %, 25.2 %, respectively. XDR TB patients showed significantly higher incidence of resistance to S, E, Et/Pt, Km/Am, Cm, Ofx, PAS in comparison with MDR TB patients. Z drug resistance was of the same frequency in both MDR and XDR cases (35.7 % and 35.4 % respectively). The incidence and pattern of drug resistance does not significantly depend on the case, profile (the use of second-line anti-TB drugs) and duration of previous treatment.

Conclusions. Streptomycin is losing its role in the treatment of patients with MDR TB and XDR TB regardless of case due to the high level of drug resistance. Ethambutol should not be used in standard chemotherapy regimens for the fourth category due to the high levels of resistance to the drug regardless of the case. While prescribing the standard 4th category regimen including kanamycin one should simultaneously determine drug susceptibility to the first and the second-line drugs using fast liquid medium methods, since 28.7 % of MDR TB cases are diagnosed resistant to this drug. The high level of resistance to ethionamide/protonamide regardless of case in MDR TB and XDR TB patients (51.2–72.4 %) casts doubt on the effectiveness of this drug in individualized regimen and requires further controlled studies on the effectiveness of these drugs.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis and tuberculosis with extensive drug resistance, drug susceptibility profile.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2013 р.