

Ю. І. Фещенко, С. О. Черенко, А. І. Барбова, Н. А. Литвиненко, Н. І. Кібізова ЧАСТОТА ОФЛОКСАЦИН- ТА АМІНОГЛІКОЗИД-РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ МБТ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ЧАСТОТА ОФЛОКСАЦИН- И АМИНОГЛИКОЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ МБТ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

Ю. И. Фещенко, С. А. Черенко, А. И. Барбова,
Н. А. Литвиненко, Н. И. Кибизова

Резюме

Цель работы — изучить частоту и профиль лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) в зависимости от случая заболевания, и установить частоту резистентности МБТ к основным противотуберкулезным препаратам II ряда — офлоксацину и аминогликозидам.

Материалы и методы — обследованы 430 больных с МРТБ, лечившихся в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины» за период с 2007 по 2013 годы. Тест лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам I ряда проводили на жидкой питательной среде на анализаторе микробиологическом автоматическом, к противотуберкулезным препаратам II ряда — на жидкой и плотной питательной среде. Из исследования исключены все случаи туберкулеза с расширенной резистентностью.

Результаты. Установлено, что у больных МРТБ определяется высокий уровень резистентности МБТ из любой комбинации к стрептомицину (S) — в 89,3 % случаев, на втором месте — к этионамиду (Et) — 53,7 %, далее — к этамбутолу (E) — 43,5 %, пиперазину (Z) — 34,6 %, к канамицину (Km) — 28,1 % ($p < 0,05$, кроме разницы между показателями резистентности к E и Z, между Z и Km). К фторхинолонам (Ofx), капреомоцину (Cm), ПАСК лекарственную устойчивость МБТ у больных МРТБ обнаруживают с невысокой частотой. Частота и профиль лекарственной устойчивости существенно не зависели от случая заболевания, характера (применение противотуберкулезных препаратов II ряда) и продолжительности предшествующего лечения.

Выводы. У больных с новыми случаями МРТБ (не считая случаи туберкулеза с расширенной резистентностью) лекарственную устойчивость к фторхинолонам определяют в среднем у 13,7 % больных, к аминогликозидам — в 28,1 % случаев. У больных МРТБ уровень резистентности к противотуберкулезным препаратам I и II ряда не зависит от случая заболевания и продолжительности предшествующего лечения кроме увеличения частоты резистентности к фторхинолонам и аминогликозидам при длительном предварительном лечении (более 2 лет).

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, лекарственная устойчивость, фторхинолоны, аминогликозиды.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 3, С. 5–7.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

THE RATE OF OFLOXACIN AND AMINOGLYCOSIDE-RESISTANT STRAINS OF MBT IN PATIENTS WITH MDR TUBERCULOSIS

Yu. I. Feshchenko, S. O. Cherenko, A. I. Barbova,
N. A. Litvinenko, N. I. Kibizova

Abstract

Aim: to examine the rate and profile of drug resistance to tuberculosis (TB) drugs in patients with multidrug-resistant (MDR) TB depending on case of disease and to determine the rate of resistance to 2nd line anti-tuberculosis drugs — ofloxacin and aminoglycosides.

Materials and methods. 430 patients with MDR TB treated in SO "National Institute of phthisiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine " from 2007 to 2013 were examined. Drug susceptibility test to 1st line anti-TB drugs was performed on the liquid culture medium using automatic microbiological analyzer. In order to test 2nd line medications both liquid and solid media were used. All cases with extensive drug-resistance were excluded from the study.

Results. The level of resistance to any combination in patients with MDR TB was high: streptomycin (S) — 89,3%; ethionamide (Et) — 51,4 %; ethambutol (E) — 43,5%; pyrazinamide (Z) — 34,6 %; kanamycin (Km) — 28,1 % ($p < 0,05$, except E and Z, Z and Km). Resistance to fluoroquinolones (Ofloxacin), capreomycin (Cm) and PAS was less frequent. The incidence and profile of drug resistance didn't significantly depend on the cases, use of 2nd line therapy and duration of previous treatment.

Conclusions. In patients with new cases of MDR TB (excluding cases with extensive tuberculosis resistance) resistance to fluoroquinolones was revealed in 13,7 %, and to aminoglycosides — in 28,1 % of patients. The level of resistance to 1st and 2nd line medications did not depend on cases and duration of previous treatment. Exclusionary were only the cases of long-term (2 years and more) fluoroquinolones and aminoglycosides use.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, drug resistance, fluoroquinolones and aminoglycosides.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3: 5–7.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

На сьогодні в усьому світі визначається тенденція до збільшення кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), який є однією з самих несприятливих форм захворювання та представляє серйозну епідеміологічну небезпеку [6]. Ефективність лікування хворих МРТБ залежить від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, який можна застосувати у кожного конкретного пацієнта відповідно до тесту медикаментозної чутливос-

ті МБТ [3, 4]. Якщо в схемі лікування застосовують не менше 5 ефективних протитуберкульозних препаратів, до яких визначають чутливість МБТ, то результати лікування хворих на МРТБ є достатньо високими — припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази досягають у 75–85 % хворих [5, 9, 10]. Ситуація значно погіршується якщо виникає резистентність до найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів — піразінамід, фторхінолонів, аміноглікозидів, етіонамід/протіонамід. У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю результати лікування набагато гірші

саме через виключення із арсеналу хіміотерапії найбільш ефективних ліків. За результатами мета-аналізу, проведеного на основі багатьох досліджень, були встановлені наступні результати лікування 560 пацієнтів на РРТБ: вилікування — у 43,7 % хворих, померло — 20,8 % хворих, відповідно [8]. Резистентність до протитуберкульозних препаратів залежить від анамнезу попереднього лікування [7]. Тому у хворих з різними випадками туберкульозу можна очікувати різний профіль медикаментозної резистентності.

У 2012 році в Україні кількість випадків вперше діагностованого підтвердженого МРТБ становила (в 2001 р. — 4298, у 2010 р. — 4056, у 2009 р. — 3225) [1, 2]. Зважаючи на велику кількість хворих, на сьогодні актуальним завданням є вивчення частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз для визначення їх значення в схемах лікування цих хворих і раціонального планування державних закупівель протитуберкульозних препаратів.

Метою дослідження стало встановлення частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від випадку захворювання та частоти резистентності МБТ до основних протитуберкульозних препаратів II ряду — офлоксацину та аміноглікозидів.

Матеріали та методи дослідження

Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду у 430 хворих на МРТБ залежно від випадку захворювання вивчали у хворих в рандомізованому ретроспективному дослідженні, які лікувались на базі II терапевтичного відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за період з 2007 по 2013 роки. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та проводили тест медикаментозної чутливості МБТ (ТМЧ). Чоловіків було 270 (62,8 %), жінок — 160 (37,9 %). Вік хворих становив $(32,1 \pm 0,8)$ років. У 91,8 % хворих був деструктивний поширений процес з наявністю однієї або численних каверн та ураженням однієї або обох легень.

Серед хворих з новими випадками МРТБ визначали наступні випадки захворювання: «ВДТБ» — у 91 (21,2 %) хворих, «повторне лікування терміном до 2-х років» — у 265 (61,6 %) хворих, із них «рецидив» — 88 (20,5 %), «лікування після перерви» — 36 (8,4 %), «лікування після невдачі I курсу ХТ» — 79 (18,4 %), «лікування після невдачі II курсу ХТ» — 62 (14,4 %), «повторне лікування терміном 2 та більше років» — у 74 (17,2 %) хворих відповідно.

Отже у хворих на МРТБ переважали пацієнти з повторними випадками захворювання до 2-х років, 198 (46,0 %) із них раніше лікувались протитуберкульозними препаратами I і II ряду, решта — не лікувались 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 живиль-

ному середовищі на аналізаторі мікробіологічному автоматичному, до протитуберкульозних препаратів II ряду — на рідкому і щільному живильному середовищі.

Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати та їх обговорення

Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ до ПТП I-II ряду наведений у табл. 1.

Таблиця 1

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

Препарат до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Кількість хворих МРТБ, n = 430	
	абс.	%
S	384	89,3
E	187	43,5
Z	149	34,6
Et/Pt	231	53,7
Km/Am	121	28,1
Cm	15	3,5
Ofx	59	13,7
PAS	22	5,1

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у хворих на МРТБ окремо до кожного препарату з будь-якої комбінації, виявили, що найвищий рівень резистентності є до стрептоміцину — у 89,3 % випадку, на другому місці — до етіонаміду — 53,7 % далі — до етамбутолу — 43,5 %, до піразинаміду — 34,6 % та канаміцину — 28,1 %, ($p < 0,05$, крім різниці між показниками резистентності до етамбутолу і піразинаміду, піразинаміду та канаміцину). До фторхінолонів, капреоміцину, ПАСК медикаментозну резистентність МБТ у хворих на МРТБ виявляють із невисокою частотою.

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

Таблиця 2

Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ і РРТБ залежно від випадку захворювання

Препарат	МРТБ					
	Нові випадки n=91		Повторне лікування до 2-х років n=265		Повторне лікування понад 2 роки n=74	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
S	82	90,1	235	88,7	67	90,5
E	46	50,5	111	41,9	30	40,5
Z	27	29,7	102	38,5	20	27,0
Ofx	12	13,2	32	12,1	15	20,3
Km/Am	19	20,9	80	30,2	22	29,7
Cm	3	3,3	12	4,5	0	0,0
Et/Pt	43	47,3	147	55,6	41	55,4
PAS	6	6,6	13	4,9	3	4,1

Як свідчить дані табл. 2, частота і профіль медикаментозної резистентності суттєво не залежить від випадку захворювання як у хворих на МРТБ, так і у хворих з РРТБ, окрім збільшення частоти резистентності до канаміцину/амікацину у хворих на МРТБ з повторними випадками захворювання, проте значення показників достовірно не відрізняються, що свідчить про те, що основним механізмом формування МРТБ є інфікування мультирезистентними МБТ.

Стрептоміцин втрачає своє значення для лікування хворих на МРТБ і незалежно від випадку захворювання через високий рівень медикаментозної резистентності МБТ (у 88,7–99,5 % хворих). Етамбутол не слід використовувати в стандартних режимах хіміотерапії для 4 категорії через високий рівень медикаментозної резистентності до цього препарату незалежно від випадку захворювання (хворих з новими випадками — в 40,5–50,5 % випадку, у хворих з повторним лікуванням — в 41,3–74,8 % випадку). У разі призначення стандартного режиму за 4 категорією із використанням канаміцину слід одночасно визначити медикаментозну чутливість МБТ до туберкульозних препаратів I і II ряду швидкими методами на рідкому живильному середовищі, оскільки у 20,9 % хворих з новими випадками МРТБ визначають 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 сумніви у ефективності цього препарату в індивідуалізованих схемах хіміотерапії і потребує проведення подальших контрольованих досліджень щодо вивчення ефективності цих препаратів.

Резистентність до фторхінолонів визначається у 12,1–13,2 % хворих на МРТБ, які встановлені у хворих з новими і повторними випадками ТБ. Рівень резистентності до фторхінолонів збільшується до 20,3 % у хворих, які лікуються від туберкульозу більше 2-х років із застосуванням протитуберкульозних препаратів I і II ряду.

Висновки

У хворих з новими випадками МРТБ (не враховуючи випадки туберкульозу із розширеною резистентністю) медикаментозну резистентність до фторхінолонів визначають у 13,7 %, до аміноглікозидів — у 28,1 % хворих. У хворих на МРТБ рівень резистентності до протитуберкульозних препаратів I і II ряду не залежить від випадку захворювання та тривалості попереднього лікування, окрім збільшення частоти резистентності до фторхінолонів та аміноглікозидів при тривалому попередньому лікуванні (понад 2 роки).

ЛІТЕРАТУРА

1. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз. Легеневі захворювання. ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2. — С. 7–13.
2. Туберкульоз в Україні [Текст] / під ред. О. К. Толстанова. Аналітично-статистичний довідник. — Кіровоград: Поліум, 2012. — 97 с.
3. Caminero, J. A. Management of multidrug — resistant tuberculosis and patients in retreatment [Text] / J. A. Caminero // Eur. Respi. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 928–936.
4. Chang, K-Ch. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 [Text] / K-Ch. Chang, W-W. Yew // Respiriology. — 2013. — Vol. 18. — P. 8–21.
5. Grosset, J. H. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality [Text] / J. H. Grosset, T. G. Singer, W. R. Bishai // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16, № 8. — P. 1005–1014.
6. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the West Europe and United States: epidemiology, surveillance, and control [Text] / G. B. Migliori, M. D. Richardson, G. Sotgiu, Ch. Lange // Clin. Chest Med. — 2009. — Vol. 30. — P. 637–665.
7. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002–2005 [Text] / J. S. Cavanaugh [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2012. — Vol. 16, № 8. — P. 1069–1074.
8. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug — Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / K. R. Jacobson [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 6–14.
9. Treatment Outcomes of MDR Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / J. C. Johnston [et al.] // PLoS One. — 2009. — Vol. 4, № 9. — P. 6914.
10. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug — resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — Vol. 182. — P. 113–119.
11. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug — resistant tuberculosis [Text] / WHO. — Geneva: WHO, 2008. — p. 247.

REFERENCES

1. Aleksandrina TA. Osoblyvosti epidemiyi tuberkulozu v Ukraini (Features of the TB epidemic in Ukraine). *Tuberkuloz. Legenevi zakhvoryuvannya. VIL-infektsiya*. 2012;No 2:7–13.
2. Tolstanov OK. *Tuberkuloz v Ukraini. Analitychno-statystychnyy dovidnyk* (Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical information). Kirovograd: Polium, 2012. 97 p.
3. Caminero JA. Management of multidrug — resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur. Respi. J.* 2005;25:928–936.
4. Chang K-Ch, Yew W-W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012. *Respirology*. 2013;18:8–21.
5. Grosset JH, Singer TG, Bishai WR. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1005–1014.
6. Migliori GB, Richardson MD, 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;30:637–665.
7. Cavanaugh JS, et al. Outcomes and follow-up of patients treated for multidrug-resistant tuberculosis Orel, Russia, 2002–2005. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(8):1069–1074.
8. Jacobson KR, et al. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug — Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(1):6–14.
9. Johnston JC, et al. Treatment Outcomes of MDR Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2009;4(9):6914.
10. Kim DH, et al. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug — resistant Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182:113–119.
11. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug — resistant tuberculosis. WHO. Geneva: WHO, 2008:247.