

УДК 616-002.5:576.8

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В 2016 ГОДУ

¹Токтогонова А.А., ¹Муканбаев К.М., ¹Чонорова О.А., ²Ким Т.М.

¹Национальный центр фтизиатрии, Бишкек;

²Международная высшая школа медицины, Бишкек, e-mail: atyrkul7@gmail.com

Проведен анализ распространенности МЛУ ТБ среди новых случаев и ранее леченных случаев ТБ в Кыргызской Республике по данным 2016 года. Были изучены результаты тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя ТБ по данным Национальной референс-лаборатории при НЦФ, бактериологических лабораторий г. Бишкек и г. Ош, проводящие ТЛЧ по регионам Кыргызской Республики в 2016 году. В Кыргызской Республике в 2016 году доля случаев с множественными лекарственно-устойчивыми (МЛУ) штаммами возбудителя туберкулеза (ТБ) среди новых случаев ТБ составляет 21,9%, рецидивов – 49,2%, а среди ранее леченных случаев – 51,8%. Сохраненная чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам составляет 52,2% среди новых случаев ТБ, 28,1%, среди рецидивов ТБ и 17,8% среди ранее леченных случаев ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, штаммы возбудителя туберкулеза, МЛУ ТБ, моно- и полirezистентность, РУ ТБ, ШЛУ ТБ, новые и ранее леченные ТБ

CHARACTERISTICS OF MEDICINAL RESISTANCE OF THE TUBERCULOSIS IN 2016

¹Toktogonova A.A., ¹Mukambaev K.M., ¹Chonorova O.A., ²Kim T.M.

¹National Center for Phthisiology, Bishkek;

²International Higher School of Medicine, Bishkek, e-mail: atyrkul7@gmail.com

The prevalence of MDR TB among new cases and previously treated cases of TB in the Kyrgyz Republic according to 2016 data is analyzed. The results of the drug susceptibility tests (DST) of the TB causative agent were studied according to the National Reference Laboratory at the NCF, bacteriological laboratories in Bishkek and Osh, conducting DST by regions of the Kyrgyz Republic in 2016. In the Kyrgyz Republic in 2016, the proportion of cases with multiple drug-resistant (MDR) strains of the causative agent of tuberculosis (TB) among new TB cases is 21,9%, relapses – 49,2%, and among previously treated cases – 51,8%. The preserved sensitivity of mycobacteria tuberculosis to antituberculosis drugs is 52,2% among new cases of TB, 28,1%, among relapses of TB and 17,8% among previously treated cases of TB.

Keywords: TB, mycobacterium tuberculosis, strains of the causative agent of tuberculosis, MDR-TB, mono- and multidrug resistance, RU TB, XDR TB, new and previously treated TB

В глобальной базе данных Всемирной организации здравоохранения по ТБ (2014 г.) расчетная доля случаев с МЛУ ТБ среди зарегистрированных новых случаев ТБ составила 19% (14–25) и ранее леченных – 49% (40–59) [1]. Самые высокие уровни МЛУ ТБ наблюдались в Восточной Европе и Центральной Азии, где в некоторых странах более 20% новых случаев ТБ и более 50% случаев с предшествующим лечением ТБ имели МЛУ ТБ [2]. По данным ВОЗ, Кыргызстан является одной из 27 стран мира с высоким бременем МЛУ ТБ, занимая в среднеазиатском регионе второе место после Казахстана, и уровень МЛУ ТБ составляет 32% среди новых случаев ТБ и 56% среди ранее леченных ТБ случаев за 2014 год [3]. Согласно данным национальной референс-лаборатории, количество лабораторно подтвержденных случаев МЛУ ТБ увеличилось с 438 в 2012 году до 960 случаев в 2015 году [4].

В связи с этим **цель нашего исследования** – провести анализ распространенности МЛУ ТБ среди новых случаев и ранее леченных случаев ТБ в нашей стране.

Материалы и методы исследования

Нами были изучены результаты тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) возбудителя ТБ по данным Национальной референс-лаборатории при НЦФ, бактериологических лабораторий г. Бишкек и г. Ош, проводящие ТЛЧ по регионам Кыргызской Республики в 2016 году. Результаты тестов лекарственной устойчивости МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2016 году представлены в таблице. Из 6377 больных легочным ТБ зарегистрированных за указанный период времени, 4282 (67,1%) больных были с новыми случаями туберкулеза, 1211 (19%) – с рецидивами, а ранее леченные – 884. Данные 2774 (43,5%) случаев с результатами посева были включены в исследование (у больных с новыми случаями ТБ – 1912/44,6%, рецидивами – 449/37,1% и ранее леченых – 413/46,7%), а у остальных исследования не проводились по различным причинам. Число случаев с результатами тестов лекарственной чувствительности составило 2642, т.е. охват тестами лекарственной чувствительности был равен 95,2%. С внелегочным туберкулезом были 1596 больных, среди них с культуральным исследованием были 693 (43,4%). Из них посев дал рост на твердых и жидких средах микобактерий туберкулеза в 268 случаях (38,7%), а тесты лекарственной чувствительности были проведены – в 250 (93,3%) случаях.

Статистическую обработку результатов выполнили с использованием пакета прикладных программ SPSS-16.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 2642 больных с легочным туберкулезом имевших результаты теста лекарственной чувствительности у 1138 (43,1%) пациентов имело место сохранение чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) и у 1504 (56,9%) различные виды штаммов с лекарственной устойчивостью.

Среди всех случаев ТБ наибольший удельный вес составляют штаммы возбудителя ТБ с сохраненной чувствительностью (43,1%), затем с МЛУ (32,7%) (таблица). Результаты тестов с монорезистентностью, полирезистентностью, рифампициноустойчивостью (РУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) штаммов возбудителя туберкулеза составляют небольшое количество (12,5%, 11,4%, 0,4% и 2,7% соответственно штаммам). При сравнении значений статистически значимое различие было выявлено между чувствительными штаммами возбудителя ТБ и всеми типами лекарственной устойчивости (ЛУ) ($P = 0,001$), за исключением МЛУ ТБ ($P > 0,05$). Получена значительная прямая статистически значимая корреляционная связь ($r < 0,7$, при $P < 0,01$) между штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ) с сохраненной чувствительностью и монорезистентностью возбудителя ТБ: чем больше количество штаммов с сохраненной чувствительностью, тем больше штаммов с монорезистентностью. Между чувствительными штаммами ТБ и с множественной лекарственной устойчивостью установлена обратная очень сильная корреляционная связь: $[r] < -0,996$ при $P < 0,01$. Это значит, что при снижении количества чувствительных штаммов возбудителя к ПТП, наоборот, увеличивается количество МЛУ штаммов: этот факт подтверждает повышение уровня МЛУ. Удельный вес монорезистентных и полирезистентных штаммов при сравнении с множественной лекарственной устойчивостью достоверно отличаются ($P < 0,05$), между ними также имеется значительная обратная причинно-следственная связь: $[r] < -0,999$, при $P = 0,001$. Это значит, что при снижении уровня вышеуказанных штаммов увеличивается уровень МЛУ штаммов в связи с отсутствием лечения поли-ЛУ ТБ случаев, которое создало условие для амплификации данных штаммов в штаммы с МЛУ.

Таким образом, имеет место тревожное для НТП явление – переход моно- и полире-

зистентного ТБ в МЛУ ТБ, которое доказывает амплификацию штаммов, тем самым объясняя причины увеличения МЛУ штаммов. Монорезистентный ТБ достаточно легко преодолевается отменой устойчивого препарата, успешность лечения таких больных не уступает ТБ с сохраненной чувствительностью к ПТП.

При анализе данных ТЛЧ, проведенных в 2016 году, удельный вес МЛУ штаммов среди новых случаев ТБ в КР равен 21,9%, самый высокий в Баткенской области и ГСИН (35,1% и 29,8%), низкий в Ошской (15,3%), полирезистентные изоляты 21,2% в Нарынской области и 2,3% в г. Ош.

В целом монорезистентность среди НС ТБ по КР составляет 13,6%. Несмотря на высокий уровень резистентных штаммов возбудителя ТБ (47,8%), микобактерии ТБ с сохраненной чувствительностью к ПТП среди новых случаев ТБ имели место у 52,2% больных. При анализе частоты различных штаммов возбудителя ТБ среди рецидивов легочного ТБ доля чувствительных штаммов составила меньшую часть – 28,1%, МЛУ ТБ встречался у половины (49,2%), моно и ПЛУ ТБ были диагностированы в каждом десятом случае, т.е. 11,0% – 11,3%, а доля ШЛУ ТБ у малой части – 3,5%. Высокий уровень МЛУ ТБ среди случаев рецидива ТБ наблюдается в г. Ош и Таласской области (по 71,4%), затем в Джалал-Абадской (57,4%).

Таким образом, среди рецидивов легочного ТБ 49,2% составляют МЛУ ТБ штаммы, затем чувствительные – 28,1%, а доля моно- и полирезистентных – каждый 10-й штамм. По сравнению с новыми случаями ТБ чувствительные штаммы встречаются в 1,8 раза реже ($P = 0,000$, 95% ДИ 0,28 (0,24–0,33)), МЛУ – в 2,2 раза чаще ($P = 0,000$, 95% ДИ 0,49 (0,44–0,54)), а моно- и ПЛУ штаммов – статистических различий нет.

Доля чувствительных штаммов среди случаев ранее леченного ТБ составляет только 17,8%, а МЛУ штаммы – больше половины случаев (51,8%) и имеет высоко статистические различия с долей МЛУ ТБ среди НС ТБ ($P = 0,000$, 95% ДИ 0,64 (0,59–0,68)). Удельный вес моно- и ПЛУ находится на уровне ниже 10%, т.е. 9% и 8,5%.

Таким образом, МЛУ ТБ среди ранее леченных случаев ТБ статистически чаще встречаются ($P = 0,000$, 95% ДИ 0,64 (0,59–0,68)), чем среди новых случаев ТБ. Аналогичная картина по штаммам возбудителя ТБ, как выше было описано, наблюдается и среди случаев с внелегочным ТБ, как по новым случаям, так и по рецидиву, по ранее леченым случаям ТБ.

Результаты тестов лекарственной устойчивости МБТ среди случаев с легочным ТБ по регионам республики в 2016 году

1	Случаи ТБ	всего случаев		из них: число случаев с рез-м ТЛЧ (положительный, отрицат.) методом Л-Й, MGITиHain-test								
		легочного ТБ	с (+) посевом	Всего	из них							
					с сохран-й чувств-ти МБТ	с устойчивыми формами ТБ, из них:						
						Всего	моно	к ES (ПЛУ ТБ)	к H, но не к R (ПЛУ ТБ)	к R, но не к H (РУ ТБ)	МЛУ ТБ	ШЛУ ТБ
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
г. Бишкек	НС ТБ	760	428	398	198	200	43	1	70	1	85	3
	%			93,0	49,7	50,3	10,8	0,3	17,6	0,3	21,4	0,8
	Рецидив	110	61	60	13	47	6	0	16	0	25	2
	%			98,4	21,7	78,3	10,0	0,0	26,7	0,0	41,7	3,3
	РЛ ТБ	149	109	107	9	98	5	0	11	1	81	17
	%			98,2	8,4	91,6	4,7	0,0	10,3	0,9	75,7	15,9
	Общее	1019	598	565	220	345	54	1	97	2	191	22
%			94,5	38,9	61,1	9,6	0,2	17,2	0,4	33,8	3,9	
Чуйская область	НС ТБ	931	396	385	156	229	46	0	75	2	103	3
	%			97,2	40,5	59,5	11,9	0,0	19,5	0,5	26,8	0,8
	Рецидив	285	121	119	28	91	9	1	15	1	57	8
	%			98,3	23,5	76,5	7,6	0,8	12,6	0,8	47,9	6,7
	РЛ ТБ	176	87	87	10	77	6	0	9	0	47	15
	%			100,0	11,5	88,5	6,9	0,0	10,3	0,0	54,0	17,2
	общее	1392	603	590	193	397	61	1	99	3	207	26
%			97,8	30,6	67,3	10,3	0,2	16,8	0,5	35,1	4,4	
Нарынская область	НС ТБ	146	55	52	23	29	6	0	11	0	12	1
	%			94,5	44,2	55,8	11,5	0,0	21,2	0,0	23,1	1,9
	Рецидив	56	16	16	5	11	1	0	1	0	9	0
	%			100,0	31,3	68,8	6,3	0,0	6,3	0,0	56,3	0,0
	РЛ ТБ	22	19	19	7	12	2	0	1	0	9	2
	%			100,0	36,8	63,2	10,5	0,0	5,3	0,0	47,4	10,5
	общее	224	90	86	34	52	9	0	13	0	30	3
%			95,6	35,1	60,5	10,5	0,0	15,1	0,0	34,9	3,5	
Таласская область	НС ТБ	157	54	52	24	28	7	0	9	0	12	0
	%			96,3	46,2	53,8	13,5	0,0	17,3	0	23,1	0
	Рецидив	88	16	14	2	12	0	0	0	0	10	1
	%			87,5	14,3	85,7	0,0	0,0	0,0	0,0	71,4	7,1
	РЛ ТБ	37	14	14	3	10	1	0	0	0	7	2
	%			100,0	21,4	71,4	7,1	0,0	0,0	0,0	50,0	14,3
	общее	282	84	79	29	50	9	0	9	0	29	3
%			94,0	36,7	63,3	11,4	0,0	11,4	0,0	36,7	3,8	
Иссык-Кульская область	НС ТБ	200	92	90	45	45	13	0	11	0	21	0
	%			97,8	50,0	50,0	14,4	0,0	12,2	0,0	23,3	0,0
	Рецидив	34	1	14	2	11	1	1	2	0	2	0
	%			93,3	14,3	78,6	7,1	7,1	14,3	0,0	14,3	0,0
	РЛ ТБ	23	14	12	1	11	0	0	2	1	7	3
	%			85,7	8,3	91,7	0,0	0,0	16,7	8,3	58,3	25,0
	общее	27	121	115	48	67	14	1	15	1	33	3
%			95,0	41,7	58,3	12,2	0,9	13,0	0,9	27,3	2,6	

Продолжение таблицы												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
г. Ош	НС ТБ	204	95	87	50	37	19	0	2	1	15	0
	%			91,6	57,5	42,5	21,8	0,0	2,3	1,1	17,2	0,0
	Рецидив	20	9	7	1	6	1	0	0	0	5	1
	%			77,8	14,3	85,7	14,3	0,0	0,0	0,0	71,4	14,3
	РЛ ТБ	33	19	19	3	16	5	0	4	1	6	0
	%			100,0	15,8	84,2	26,3	0,0	21,1	5,3	31,6	0,0
	общее	257	123	113	54	59	25	0	6	2	26	1
	%			91,9	47,8	52,2	22,1	0,0	5,3	1,8	23,0	0,9
Ошская область	НС ТБ	791	385	367	232	135	64	0	14	1	56	0
	%			95,3	63,2	36,8	17,4	0,0	3,8	0,3	15,3	0,0
	Рецидив	225	93	88	38	50	15	0	1	0	34	1
	%			94,6	43,2	56,8	17,0	0,0	1,1	0,0	38,6	1,1
	РЛ ТБ	144	58	55	28	27	8	0	3	0	16	2
	%			94,8	50,9	49,1	14,5	0,0	5,5	0,0	29,1	3,6
	общее	1160	536	510	298	212	87	0	18	1	106	3
	%			95,1	58,4	41,6	17,1	0,0	3,5	0,2	20,8	0,6
Жалал-Абадская область	НС ТБ	714	303	290	177	113	35	1	15	1	61	1
	%			95,7	61,0	39,0	12,1	0,3	5,2	0,3	21,0	0,3
	Рецидив	179	59	54	16	38	2	0	5	0	31	1
	%			91,5	29,6	70,4	3,7	0,0	9,3	0,0	57,4	1,9
	РЛ ТБ	245	65	63	13	50	6	0	3	0	41	6
	%			96,9	20,6	79,4	9,5	0,0	4,8	0,0	65,1	9,5
	общее	1138	427	407	206	201	43	1	23	1	133	8
	%			95,3	50,6	49,4	10,6	0,2	5,7	0,2	32,7	2,0
Баткенская область	НС ТБ	265	43	37	21	16	3	0	0	0	13	0
	%			86,0	56,8	43,2	8,1	0,0	0,0	0,0	35,1	0,0
	Рецидив	136	14	12	4	8	3	0	0	0	5	0
	%			85,7	33,3	66,7	25,0	0,0	0,0	0,0	41,7	0,0
	РЛ ТБ	16	6	6	0	6	0	0	0	0	6	0
	%			100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
	общее	417	62	54	24	30	6	0	0	0	24	0
	%			87,1	44,4	55,6	11,1	0,0	0,0	0,0	44,4	0,0
Свод по Республике	НС ТБ	4168	1851	1758	926	832	236	2	207	6	381	8
	%			95,0	52,7	47,3	13,4	0,1	11,8	0,3	21,7	0,5
	Рецидив	1133	404	383	109	274	39	2	40	1	192	14
	%			94,8	28,5	71,5	10,2	0,5	10,4	0,3	50,1	3,7
	РЛ ТБ	845	389	378	71	307	33	0	33	3	238	47
	%			97,2	18,8	81,2	8,7	0,0	8,7	0,8	63,0	12,4
	общее	6146	2644	2519	1106	1413	308	4	280	10	811	69
	%			95,3	43,9	56,1	12,2	0,2	11,1	0,4	32,2	2,7
ГЦИН	НС ТБ	114	61	57	21	36	11	0	8	0	17	0
	%			93,4	36,8	63,2	19,3	0,0	14,0	0,0	29,8	0,0
	Рецидив	78	4	44	11	33	8	0	6	1	18	1
	%			97,8	25,0	75,0	18,2	0,0	13,6	2,3	40,9	2,3
	РЛ ТБ	39	24	23	1	22	3	0	1	0	18	2
	%			95,8	4,3	95,7	13,0	0,0	4,3	0,0	78,3	8,7
	общее	231	130	123	32	91	22	0	15	1	53	3
	%			94,6	26,0	74,0	17,9	0,0	12,2	0,8	43,1	2,4

Окончание таблицы												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Свод по Республике с ГСИИ	НС ТБ	4282	1912	1815	947	868	247	2	215	6	398	8
	%			94,9	52,2	47,8	13,6	0,1	11,8	0,3	21,9	0,4
	Рецидив	1211	449	427	120	307	47	2	46	2	210	15
	%			95,1	28,1	71,9	11,0	0,5	10,8	0,5	49,2	3,5
	РЛ ТБ	884	413	400	71	329	36	0	34	3	256	49
	%			96,9	17,8	82,3	9,0	0,0	8,5	0,8	64,0	12,3
	общее	6377	2774	2642	1138	1504	330	4	295	11	864	72
%			43,5	95,2	43,1	56,9	12,5	0,2	11,2	0,4	32,7	2,7

Примечание. ГСИИ – государственная служба исполнения наказаний, ТЛЧ – тест лекарственной устойчивости, НС ТБ – новые случаи туберкулеза, РЛ ТБ – ранее леченые случаи туберкулеза, Л-Й – тест на твердых средах Левенштейна – Йенсена, МGIT – тест на жидких средах и Hain-test – генотипический тест. Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов: H – изониазид, E – этамбутол, R – рифампицин, S – стрептомицин, ПЛУ ТБ – полилекарственно-устойчивый туберкулез, ШЛУ ТБ – широкий лекарственно-устойчивый туберкулез.

Выводы

1. Между моно-, полирезистентной и МЛУ имеется обратная причинно-следственная связь. Причинами данных явлений являются возможный переход (амплификация) менее грозных резистентных штаммов в штаммы с МЛУ в результате неадекватного лечения моно- и полирезистентного ТБ из-за отсутствия программы по ведению случаев резистентного ТБ.

2. В Кыргызской Республике доля случаев с МЛУ штаммами возбудителя ТБ среди новых случаев ТБ составляет 21,9%, рецидивов – 49,2%, а среди ранее леченных случаев 51,8%. Сохраненная чувствительность МБТ к ПТП соответственно составляет 52,2% среди новых случаев ТБ, 28,1% среди рецидивов ТБ и 17,8% среди ранее леченных случаев ТБ.

Заключение

Несмотря на внедрение стратегии DOTS и снижение показателей заболеваемости, распространенности, смертности от ТБ среди населения, Кыргызская Республика имеет высокий уровень зарегистрированных случаев МЛУ ТБ, как в гражданском, так и в пенитенциарном секторах. Штаммы с сохраненной чувствительностью МБТ наиболее часто встречались у лиц с новыми случаями ТБ – 52,2%, наи-

менее – у ранее леченных случаев – 17,8% (при рецидивах – 28,1%).

Доля полирезистентного туберкулеза почти одинаковую частоту имеет среди новых случаев туберкулеза и при рецидивах (11,8% и 10,8%) и несколько меньше при ранее леченном ТБ (8,5%). Штаммы МБТ с МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ имеют противоположную картину. Удельный вес МЛУ ТБ у больных с НС ТБ составил 21,9%, а у рецидивов – 49,2% и ранее леченных – 64,0%. Штаммы ТБ с ШЛУ чаще диагностированы при наличии эпизодов лечения: 0,4% при НС ТБ, 3,5% – при рецидивах и 12,3% у лиц с ранее леченым ТБ.

Список литературы

1. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Surveillance reports. WHO. – 2015. – 93 p.
2. Tuberculosis. WHO. Fact sheet N°104 Reviewed. – March 2016. URL: <http://www.who.int/tb/publications/factsheets/en/> (дата обращения: 28.02.2016).
3. Joncevska M., Kurbaniyazova G., Kalon S. et al. Use of GeneXpert to support fully ambulatory treatment of TB in Kyrgyzstan // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – № 12. – P. 362. URL: http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf (дата обращения: 08.01.2015).
4. Kurbaniyazova G., Joncevska M., Kalon S., Kalmambetova G., T. Mohr, Toktogonova A., Takiyeva K., Monirul K., Islam M., Luelmo F. Results of Xpert-MTB/RIF implementation in Kyrgyzstan. Int J Tuberc Lung Dis. 21(3):333-337.Q 2017. The Union. URL: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0191> (дата обращения: 11.10.2015).