ISSN 2075-1230

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

90 лет журналу

7

2013

© Ю. М. МАРКЕЛОВ, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ, 2012
УДК 616.24-002.5

РОЛЬ АМПЛИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ПРИОБРЕТЁННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Ю. М. МАРКЕЛОВ[1], А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ[2]

ROLE OF DRUG RESISTANCE AMPLIFICATION IN THE FORMATION OF ACQUIRED MULTIDRUG RESISTANCE

YU. M. MARKELOV[1], A. O. MARYANDYSHEV[2]

[1]Петрозаводский государственный университет
[2]Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Изучены причины формирования приобретённой множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у 90 больных лёгочным беркулёзом. Причинами формирования приобретённой МЛУ МБТ на территории Карелии явились перерывы и незавершённая хи терапия (58,2%), которые привели к амплификации лекарственной устойчивости (ЛУ), установленной в 32 из 90 случаев приобре ной МЛУ (35,6%). Амплификация МЛУ МБТ была обусловлена широкой распространённостью одновременной ЛУ к 3 препара и более, особенно к SHE (среди контингентов – 62,7%), и поздней диагностикой ЛУ. На этом фоне стандартизированные режимы приводили к быстрому присоединению ЛУ к рифампицину с формированием приобретённой МЛУ. Применение IIA и IIБ ре химиотерапии не привело к определению статистически значимых отличий амплификации ЛУ, что объяснялось преобладанием тальной ЛУ к препаратам первого ряда (83%) среди приобретённой МЛУ, в том числе устойчивости к канамицину (62,9%).

Ключевые слова: амплификация лекарственной устойчивости, приобретённая множественная лекарственная устойчивость миотерапия.

The causes of acquired multidrug resistance (MDR) were studied in 90 patients with pulmonary tuberculosis. The causes of acqu MDR in Mycobacterium tuberculosis (MBT) in Karelia were interrupted and incomplete chemotherapies (CT) (58.2%) that le amplification of drug resistance (DR) established in 32 of the 90 acquired MDR cases (35.6%). MDR amplification in MBT was due to wide prevalence of simultaneous DR to 3 or more drugs, to SHE in particular (62.7% among the contingents), and to the late diagnosis DR. With this, standardized CT regimens led to a rapid addition of DR to rifampicin with the formation of acquired MDR. The use of regimens IIA and IIB failed to determine statistically significant differences in DR amplification, which arose out of the predominan total DR to first-line drugs (83%) among acquired MRD, including kanamycin resistance (62.9%).

Key words: drug resistance amplification, acquired multidrug resistance, chemotherapy.

Одной из наиболее актуальных проблем современной фтизиатрии является распространение туберкулёза (ТБ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, особенно штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Международного союза против туберкулёза и заболеваний лёгких, МЛУ представляет собой ЛУ микобактерий туберкулёза (МБТ) как минимум к рифампицину (R) и изониазиду (H) [при возможной устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам (ПТП)] [4]. Распространение ЛУ- и МЛУ-штаммов МБТ существенно снижает эффективность лечения и способствует формированию качественно иного, опасного резервуара ТБ-инфекции, для ограничения которого традиционно проводимые противотуберкулёзные мероприятия, включающие химиопрофилактику, недостаточно эффективны. Распространение ТБ с ЛУ возбудителя является следствием неадекватной химиотерапии (ХТ), приводящей фактически к монотерапии ТБ: при лечении ТБ одним эффективным препаратом происходит быстрое уничтожение МБТ, чувствительных к данному препарату. В то же время отдельн МБТ, устойчивые к данному препарату, продол ют делиться, их популяция увеличивается. Че несколько недель подобного лечения у больн развивается клиническая картина ТБ с ЛУ М Смена препарата, добавление нового препара неэффективному вызывают селекцию микоба рий, устойчивых как к первому, так и ко втор препарату [2, 3], и нарастание (амплификац ЛУ. Таким образом, назначение неадекватного чения больным с бактериовыделением, введен дополнительно одного препарата в случае неуда лечения и повторное введение следующего пр парата при рецидиве заболевания, недостаточн контроль за приёмом ПТП, особенно в фазе и тенсивной ХТ на стационарном этапе, отрывы лечения приводят к амплификации ЛУ и форм рованию МЛУ МБТ.

Провели анализ причин формирования случаев приобретённой МЛУ среди 306 больн лёгочным ТБ, находившихся на стационарн лечении в противотуберкулёзном отделении Р спубликанского противотуберкулёзного диспа сера Карелии в 2003-2007 гг. (табл. 1). Из ни

Таблица 1

Общая характеристика больных легочным туберкулёзом, включённых в исследование (2003-2007 гг.)

Группы больных	Всего		Всего с МЛУ		В т.ч. первичных МЛУ		В т.ч. приобретённых МЛУ		ЛЧ		ПР	
	абс.	доля	абс.	доля	абс	доля	абс.	доля	абс.	доля	абс.	доля
Впервые выявленный ТБ	241	78,8	105	61,8	80	100	25	27,8	73	100	63	100
Рецидив ТБ	24	7,8	24	14,1	-	-	24	26,6	-	-	-	-
Хронический ТБ	41	13,4	41	24,1	-	-	41	45,6	-	-	-	-
Итого	306	100-	170	100	80	100	90	100	73	100	63	100

241 больного диагноз лёгочного ТБ был установлен впервые в жизни, у 24 больных был рецидив и у 41 больного – хроническое течение лёгочного ТБ. Среди включённых в исследование преобладали лица мужского пола (233) – 75%, женщины (73) – 25%. Средний возраст обследованных составил 40,25 ± 0,69 года. В зависимости от результатов определения ЛУ все больные были разделены на группы: впервые выявленные больные с сохранённой лекарственной чувствительностью (ЛЧ) – 73 человека, впервые выявленные больные ТБ с полирезистентностью МБТ – 63 человека, впервые выявленные больные ТБ с МЛУ МБТ – 105 человек, контингенты больных ТБ с МЛУ МБТ – 65 человек (приобретённая МЛУ). Среди больных ТБ с впервые выявленной МЛУ МБТ (105 человек) у 80 человек была первичная МЛУ и у 25 человек – приобретённая МЛУ МБТ. Больные с приобретённой МЛУ МБТ в основном были представлены контингентами больных ТБ, имевшими длительную историю заболевания, многие из которых заболели в местах лишения свободы.

Как видно из табл. 2, среди причин приобретённой МЛУ главными были нарушение режимов ХТ и нерегулярное лечение (у 53 больных из 90, или 58,8%). В этой группе значительную долю составили больные с асоциальным поведением: около ½ (49,1%) злоупотребляли алкоголем, 39,6% заболели ТБ, находясь в местах лишения свободы. Лица БОМЖ в данной группе составляли 16,7%. Внутрибольничное заражение выявлено у 5 (5,6%) больных, из них у 4 больных с впервые выявленным ТБ при поступлении в стационар обнаружена лекарственная чувствительность ко всем лекарственным препаратам 1-го ряда, у 1 больного – монорезистентность. У всех больных ТБ с МЛУ МБТ была зарегистрирована при повторном определении ЛУ, при этом одновременная ЛУ к 4 препаратам (SHRE) – у 4 больных. Значительную долю среди причин приобретённой МЛУ составила амплификация ЛУ (у 32 больных из 90, или 35,6%). У всех больных амплификация ЛУ произошла на фоне проводимой ХТ, при лечении изначально ТБ с полирезистентностью МБТ. Всего отмечено 55 случаев амплификации ЛУ (табл. 3), что составило 23,6% от всех больных ТБ с ЛУ МБТ и получавших ХТ (233 человека). Среди больных, имевших изначально лекарственную чувствительность к препаратам 1-го ряда, случаев амплификации не отмечено. Высокая частота амплификации ЛУ на фоне ХТ была связана с широко распространённой полирезистентностью МБТ к препаратам 1-го ряда (по данным 2007 г., полирезистентность МБТ к препаратам 1-го ряда отмечалась в 43,7% случаев среди впервые выявленных больных и в 76,9% наблюдений среди контингентов, в том числе к 3 препаратам и более в 27,2 и 75,9% случаев соответственно). Известно, что средние сроки получения результатов о наличии ЛУ и её спектре составляют не менее 3 мес. с момента начала ХТ. В зависимости от категории случая (впервые выявленный больной или рецидив) лечение до получения результатов ЛУ проводят, как правило, по I режиму (HRZE) или IIA (SHRZE). Часть больных с высоким риском развития МЛУ или прервавших лече-

Таблица 2

Причины формирования приобретённой МЛУ и социальная характеристика больных (n = 90)

Причины приобретённой МЛУ	Общее число больных		Хронический алкоголизм		Пребывание в МЛС		Лица БОМЖ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В результате амплификации (I гр.)	32	35,6	11	34,3	5	15,6	–	–
В результате перерывов и нерегулярной ХТ (II гр.)	53	58,8	26	49,1	21	39,6	8	16,7
В результате внутрибольничного заражения	5	5,6	–	–	–	–	–	–
Всего с приобретённой МЛУ	90	100	37	41,1	26	28,8	8	8,8
Достоверность различий между I и II гр. (χ^2) (p)			$p > 0,05$		$p < 0,05$		$p < 0,05$	

Амплификация ЛУ в ходе ХТ на стационарном этапе лечения

Категории больных и количество случаев амплификации	Режимы химиотерапии (ХТ)	Спектр ЛУ до начала ХТ	Препараты, к которым возникла ЛУ	Спектр ЛУ, возн в процессе
5 впервые выявл. + 2 хр.	7-IIБ	7SHRE	7K	7SHREK
1 впервые выявл.	1-I	1SHRK	1E	1SHREK
2 впервые выявл.	2-IIA	2HREK	2S	2SHREK
3 впервые выявл. + 1 хр.	3-I + 1-IIБ	4SHEK	4R	SHREK
6 впервые выявл.	2-I + 4-IIБ	6SHR	6E + 4K	4SHREK + 2S
4 впервые выявл. + 3 хр.+ 2 рецид.	4-I + 5-IIБ	9SHE	9R + 4K	5SHREK + 4S
1 впервые выявл.	1-I	1SRK	1E	1SREK
1 впервые выявл.+ 1 рецид.	1-I + 1-IIA	2REK	2H + 1S	1SHREK + 1S
4 рецид.	4-IIA	4SHK	4R + 3E	3SHREK + 1S
2 впервые выявл.	1-IIA + 1-IIБ	2HRE	2S + 1K	1SHREK + 1S
1 впервые выявл.+ 1 рецид.	1-I + 1-IIA	2RK	1S + 2H + 1E	1SHREK + 1
3 впервые выявл.	2-IIA + 1-IIБ	3HR	3S + 2E + 1K	1SHREK + 1SHR
1 впервые выявл.	1-I	1HE	1R	1HRE
2 впервые выявл.	2-I	2SR	2H	2SHR
4 впервые выявл.+ 2 рецид.	4-I + 2-IIБ	6SH	6R + 5E + 2K	2SHREK + 2SHR
1 рецид.	1-IIA	1K	1R + 1H	1HRK
1 впервые выявл.	1-I	1S	1H + 1R + 1E	1SHRE
1 впервые выявл.	1-IIA	1E	1S	1SE

ние более чем на 2 мес. с прогрессирующим течением ТБ получала ХТ по режиму IIБ (RZEKPtFg). Таким образом, в случае полирезистентности МБТ, особенно при одновременной ЛУ к 3 препаратам и более 1-го ряда, назначение I или IIA режима перекрывало спектр ЛУ на 1-2 препарата, что создавало условия для амплификации. В табл. 3 представлены случаи амплификации, произошедшие на фоне различных спектров ЛУ. Из 55 случаев амплификации 38 (69%) отмечены среди впервые выявленных больных и 17 (31%) среди контингентов (рецидивы ТБ).

В результате амплификации ЛУ отмечено формирование 32 случаев МЛУ, из них 17 среди впервые выявленных больных и 15 – среди контингентов ТБ. Как видно из табл. 3, наиболее часто амплификация развивалась на фоне следующих спектров ЛУ: 9 SHE (16,4%), 7 SHRE (12,7%), 6 SHR (10,9%), 6 SH (10,9%), 4 SHEK (7,3%) и 4 SHK (7,3%). Как видно из перечисленных случаев (табл. 3), амплификация наиболее часто развивалась при наличии ЛУ в виде SH. Данный вид сочетания ЛУ (SH) встречался наиболее часто как вариант полирезистентности (52,4% в групп больных ТБ с полирезистентностью МБТ) впервые выявленных больных ТБ с МЛУ среди контингентов с МЛУ преобладала Л препаратам. Как видно из табл. 3, среди 6 ТБ с МЛУ МБТ отмечен 21 случай амплиф ЛУ, при этом начальная ЛУ к 4 препарата место в 10 случаях, к 3 – в 8 случаях и к случаях.

В табл. 4 представлена частота ампл ции среди различных категорий больны ЛУ МБТ. Частота амплификации среди б с впервые выявленным ТБ с ЛУ МБТ (n составила 22,6% и достоверно не отл от частоты амплификации среди кон тов (23,6%). Отсутствие достоверных ра между данными группами связано с тем, среди впервые выявленных больных, так контингентов преобладали больные ТБ МБТ, имевшие широкий спектр ЛУ (с менная ЛУ к 3-4 препаратам 1-го ряда отм среди 70,4% с впервые выявленной МЛ и у 83% среди контингентов с МЛУ МБ

Частота амплификации ЛУ среди больных различных категорий

Группы больных	Количество случаев амплификации ЛУ	
	абс.	%
I гр. – впервые выявленные больные с ЛУ (n = 168)	38	22,6
II гр. – контингенты больных с ЛУ МБТ (n = 65)	17	26,2
Все больные ТБ с ЛУ МБТ (n = 233)	55	23,6
Достоверность различий между I и II гр. (p)	$p > 0,05$	
Средние сроки амплификации ЛУ (в месяцах)	3,54 ± 0,43	

впервые выявленные больные ТБ с МЛУ МБТ (n = 105) вошли в группу анализируемых впервые выявленных больных и составили 62,5% (105 из 168). Все контингенты анализируемой группы были представлены больными ТБ с МЛУ МБТ. Средние сроки амплификации ЛУ составили 3,5 мес. от начала ХТ. Таким образом, у абсолютного большинства больных амплификация произошла до момента получения результатов о ЛУ и её спектре на фоне использования эмпирических режимов ХТ.

Как видно из табл. 4, среди препаратов 1-го ряда наиболее часто амплификация ЛУ отмечалась к рифампицину (R) – 47,3%, этамбутолу (E) – 36,4% и канамицину (K) – 34,5%. Наличие высокой частоты амплификации к R и E объясняется тем, что данные препараты входят в состав эмпирических режимов ХТ – I (HRZE) или IIA (SHRZE) и на фоне широко распространённой ЛУ в виде SH или SHE, а возможно, и Z быстро присоединяется ЛУ к R с развитием МЛУ (часто с тотальной ЛУ ко всем препаратам 1-го ряда). Наименьшая частота амплификации отмечалась к H (14,5%) и S (18,2%), что связано с уже имевшейся исходно ЛУ к данным препаратам у абсолютного большинства больных, получавших ХТ.

Как видно из табл. 5, частота амплификации ЛУ на фоне различных режимов ХТ (I-HRZE – 38,2%, IIA-SHRZE – 23,6% и IIБ-RZEKPtFg – 38,2%) достоверно не различались ($p > 0,05$). Среди случаев формирования приобретённой МЛУ достоверно чаще ($p < 0,05$) амплификация развивалась на фоне I режима ХТ (53%), чем на фоне IIA (21,9%) или IIБ (25%). Полученные данные можно объяснить тем, что лечение впервые выявленных больных, как правило, проводили с использованием I режима ХТ (HRZE), а среди них у абсолютного большинства имелась ЛУ в виде SH или SHE с развитием на фоне ХТ МЛУ в виде SHR или SHRE. Как видно из табл. 6, отмечена чёткая зависимость частоты амплификации от числа препаратов, к которым изначально имелась ЛУ: в 69,1% случаев амплификации отмечались на фоне имевшейся ЛУ к 3-4 препаратам, в 25,5% – при ЛУ к 2 препаратам и только в 5,5% – при начальной монорезистентности (различия достоверны, $p < 0,05$).

Таким образом, среди больных ТБ с приобретённой МЛУ МБТ значительную долю составляли социально-дезадаптированные лица (41,1% из них страдали алкоголизмом и 28,8% находились в местах лишения свободы). Выявленные особенности можно отнести к факторам риска приобретённой МЛУ, поскольку алкоголизм снижает мотивацию к продолжению и завершению лечения. Именно факт незавершенного лечения абсолютным большинством исследователей признан в качестве наиболее важного в развитии МЛУ МБТ [1-3]. Данное положение подтверждается полученными результатами исследования: среди причин приобретённой МЛУ МБТ главными были перерывы и незавершённое лечение (табл. 2), которые составили 58,2% среди причин приобретённой МЛУ. Среди причин приобретённой МЛУ важное место занимает амплификация ЛУ, которая как причина приобретённой МЛУ отмечена у 32 (35,6%) больных. Причинами амплификации явилось широкое распространение полирезистентности, особенно в виде SH или SHE, а также высокая частота одновременной ЛУ к 3 препаратам и более, на фоне которой стандартизиро-

Таблица 5

Частота амплификации на фоне различных режимов ХТ

Режимы ХТ	Среди всех случаев амплификации		Среди случаев формирования приобретённой МЛУ	
	абс.	%	абс.	%
I (HRZE)	21	38,2	17	53
IIA (SHRZE)	13	23,6	7	21,9
IIБ (RZEKPtFg)	21	38,2	8	25,0
Всего	55	100	32	100
Достоверность различий: p^*; p^{**}; p^{***}	$p^* > 0,05$; $p^{**} > 0,05$; $p^{***} > 0,05$		$p^* > 0,05$; $p^{**} > 0,05$; $p^{***} > 0,05$	

Примечание: p^* – достоверность различий между режимами I и IIA; p^{**}– достоверность различий между режимами IIA и IIБ; p^{***}– достоверность различий между режимами IIБ и I

Таблица 6

Частота амплификации на фоне химиотерапии в зависимости от начальной ЛУ к числу препаратов

ЛУ к 1 препарату		ЛУ к 2 препаратам		ЛУ к 3-4 препаратам	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
3	5,5	14	25,5	38	69,1
Достоверность различий (p^* p^{**})		$p^* < 0,05$		$p^{**} < 0,05$	

Примечание: p^*– достоверность различий частоты амплификации на фоне ЛУ к 1 и 2 препаратам; p^{**}– достоверность различий частоты амплификации на фоне ЛУ к 2 и 3-4 препаратам.

ванные режимы ХТ (I-HRZE или IIA-SHRZE) приводят к быстрому присоединению ЛУ к R с формированием приобретённой МЛУ (амплификация к R встречалась наиболее часто – 47,3% среди всех случаев амплификации). Этим фактом объясняется также, что при МЛУ в абсолютном большинстве отмечается тотальная или субтотальная ЛУ к препаратам 1-го ряда (тотальная ЛУ устойчивость к препаратам 1-го ряда среди контингентов составила 83%). Выявлена чёткая зависимость между частотой амплификации ЛУ и количеством препаратов, к которым изначально определялась ЛУ. Так, на фоне стандартных режимов ХТ амплификация в 2,7 раза чаще встречалась при наличии одновременной ЛУ к 3-4 препаратам, чем к 2 препаратам (69,1 и 25,5%), и только в 5,5% при монорезистентности (рис. 1). Причинами амплификации ЛУ и формирования МЛУ явились поздняя диагностика наличия ЛУ и её спектра: информация о наличии ЛУ и её спектре, как правило, приходила через 3 мес. и позднее от начала лечения. Подобная ситуация приводила к длительному и неадекватному лечению с развитием амплификации у значительного числа больных и формированию МЛУ МБТ (35,2% среди всех случаев приобретённой МЛУ). Мы не получили достоверных различий частоты амплификации на фоне режимов IIA и IIБ (частота амплификации 21,9 и 25% соответственно). Данная ситуация связана с тем, что среди контингентов больных ТБ в абсолютном большинстве преобладали больные ТБ с МЛУ МБТ, при которой в 83% случаев отмечалась тотальная устойчивость к препаратам 1-го ряда, в том числе в 62,9% – и к канамицину (К) (рис. 2). Назначение в данной ситуации дополнительно 2 резервных препаратов (Pt и Fg) не предотвращало развития амплификации ЛУ.

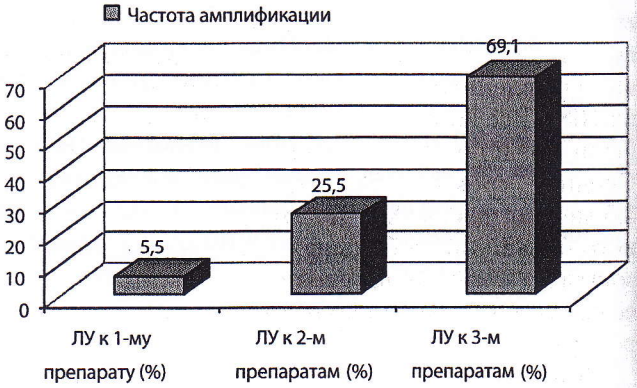
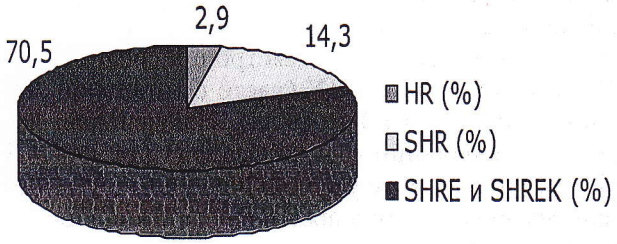


Рис. 1. Частота амплификации лекарственной устойчивости на фоне химиотерапии в зависимости от исходной лекарственной устойчивости

Впервые выявленные больные ТБ с МЛУ МБТ



Контингенты больных ТБ с МЛУ МБТ

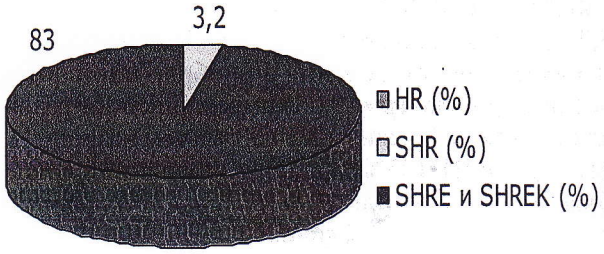


Рис. 2. Спектр лекарственной устойчивости при первичной и приобретённой МЛУ (ЛУ к канамицину – при первичной МЛУ – 41%; контингенты больных ТБ с МЛУ МБТ– 62,3%)

Выводы

1. Причинами формирования приобретённой МЛУ МБТ на территории Карелии явились перерывы и незавершённая ХТ (58,2%), которые привели к амплификации ЛУ, установленной в 32 из 90 случаев приобретённой МЛУ (35,6%).
2. Амплификация МЛУ МБТ была обусловлена широкой распространённостью одновременной ЛУ к 3 препаратам и более, особенно к SHE (среди контингентов – 62,7%) и поздней диагностикой ЛУ. На этом фоне стандартизированные режимы ХТ приводили к быстрому присоединению ЛУ к рифампицину с формированием приобретённой МЛУ МБТ.
3. Амплификация в 2,7 раза чаще встречалась при наличии одновременной ЛУ к 3-4 препаратам, чем к 2 препаратам (69,2 и 25,5%) и реже возникала при устойчивости к одному (5,5%).
4. Применение IIA и IIБ режима ХТ не привело к определению статистически значимых отличий амплификации ЛУ, что объяснялось преобладанием тотальной ЛУ к препаратам первого ряда (83%) среди приобретённой МЛУ, в том числе устойчивости к канамицину (62,9%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Самойлова А. Г., Марьяндышев А. О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – актуальная проблема фтизиатрии // Пробл. туб. – 2005. – № 7. – С. 3-9
2. Mendoza M. T. et al. Natura of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines // Tuber. and Lung Dis. – 1997. – Vol. 1, № 1. – P. 59-63.

3. Mitchison D. A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2000. – Vol. 4, № 9. – P. 796-806.

4. World Health Organization. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases global working group on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Guidelines for Surveillance of drug resistance in tuberculosis / WHO // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 1998. – Vol. 2. – P. 72-89.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Маркелов Юрий Михайлович
Петрозаводский государственный университет,
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий курсом фтизиопульмонологии.
185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
просп. Ленина, д. 33.
Тел.: 8 (8142) 57-07-28.
E-mail: markelov@psu.karelia.ru

Поступила 28.12.2012