

## **Мониторинг и характеристика лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза в пенитенциарных учреждениях Республики Беларусь**

*Белорусский государственный медицинский университет*

В работе изучена распространённость туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя в пенитенциарных учреждениях республики, осуществлён мониторинг лекарственно-резистентного туберкулёза и определена характеристика устойчивости микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам.

Ключевые слова: пенитенциарные учреждения, микобактерии туберкулёза, лекарственная устойчивость возбудителя, лекарственно-резистентный туберкулёз, противотуберкулёзные препараты.

Современное неблагополучие по туберкулёзу во многих странах обуславливает высокая распространённость болезни среди социально-дезадаптированных групп населения. Исторически пенитенциарные учреждения (ПУ) всегда представляли собой весомый резервуар туберкулёзной инфекции, в виду комплекса неблагоприятных факторов присущих данной категории людей. В настоящее время особую обеспокоенность в ПУ вызывает распространение туберкулёза с высоким удельным весом лекарственно-резистентных штаммов микобактерий туберкулёза. Такая обстановка оказывает негативное влияние не только на эпидемическую ситуацию в местах лишения свободы, но и на общество в целом. Следует учитывать, что большинство тюремных эпидемий вызывают резистентные штаммы микобактерий туберкулёза (МБТ), что неизбежно приведёт к росту множественной лекарственной устойчивости среди населения. Освобождённые из ПУ лица, чей срок истёк до завершения противотуберкулёзной терапии, распространяют лекарственно-резистентный туберкулёз в обществе. Кроме того, амнистии заключённых больных туберкулёзом ускоряют процесс распространения инфекции среди населения [2,8,9]. По нашим данным, больные туберкулёзом, освобождённые из заключения, своевременно за противотуберкулёзным лечением обращаются лишь в 60-70% случаев. Таким образом, недолеченный туберкулёз завершается не выздоровлением, а развитием лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ. Вследствие этого заболеваемость туберкулёзом в обществе в значительной мере подпитывается из ПУ, где ЛУ МБТ встречается гораздо чаще, чем среди населения.

Кроме того, на динамику эпидемии туберкулёза в ПУ многих стран значительное влияние оказывает распространение ВИЧ-инфекции среди спецконтингента. Проблема сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции тесно переплетается с проблемой лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) [3,10].

В настоящее время выделяют несколько видов ЛУ возбудителя туберкулеза, оказывающих влияние на клиническое течение болезни и эффективность ее лечения [1,2,6].

Первичная лекарственная устойчивость (резистентность): устойчивость МБТ к лекарственным средствам, которые больной ранее не получал.

Приобретенная или вторичная лекарственная устойчивость: устойчивость МБТ к лекарственным средствам, развивающаяся в процессе лечения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ к ней принято относить все случаи лекарственной устойчивости возбудителя к ПТП, выделяемые у больных, ранее лечившихся в течение одного месяца.

Перекрестная лекарственная устойчивость: одновременное наличие лекарственной устойчивости МБТ к группе ПТП сходной химической структуры.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ): устойчивость МБТ одновременно к изониазиду и рифампицину, вне зависимости от устойчивости к остальным ПТП. Данный термин подчеркивает, что наличие устойчивости возбудителя к двум наиболее эффективным препаратам ПТП требует особых подходов к лечению, заметно увеличивает его стоимость и длительность.

Полирезистентность: устойчивость возбудителя туберкулеза к двум ПТП и более, кроме случая одновременной устойчивости к рифампицину и изониазиду.

Установлено, что ЛУ возникает в результате неадекватно проводимой химиотерапии и носит ятрогенный характер. Неадекватное лечение может быть обусловлено рядом причин: необоснованное назначение препаратов, монотерапия, перерывы в лечении, несоответствие дозы препарата массе пациента, нарушение всасываемости в кишечнике, недостаточная биодоступность препарата или его плохое качество [1,2,4,6].

Уровень ЛУ в странах и отдельных регионах является одним из важнейших критериев для оценки эффективности лечения больных туберкулезом и других противотуберкулезных мероприятий на данной территории [7,10]. Эксперты ВОЗ считают, что при эффективной работе национальных программ по контролю над туберкулезом уровень первичной ЛУ в стране снижается до 5% и менее, а частота множественной лекарственной устойчивости не превышает 1%. Уровень приобретенной ЛУ не должен превышать 10-20%, а показатель множественной лекарственной устойчивости должен составлять 4-10% [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространения ЛУ возбудителя туберкулеза в ПУ республики, её характеристика и влияние на эффективность лечения больных туберкулезом, находящихся в местах лишения свободы.

Материал и методы

В основу работы положены результаты динамического наблюдения (мониторинга) за 1868 больными с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания (ТОД) с бактериовыделением,

которые находились на лечении в Республиканской туберкулёзной больнице управления Департамента исполнения наказаний МВД Республики Беларусь за период с 2000 по 2005 года. Выполнено 1578 посевов культур МБТ на среду Левенштейна-Йенсена для определения чувствительности возбудителя туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам методом абсолютных концентраций. Контроль качества бактериологических исследований и определения чувствительности МБТ к ПТП в республиканской больнице осуществлялся бактериологической лабораторией НИИ пульмонологии и фтизиатрии. Результаты референс-контроля проведения бактериологических исследований соответствовали предъявляемым требованиям.

В ходе исследования было проанализировано 107 историй болезни с наличием МЛУ впервые выявленных больных ТОД. Больные были в возрасте 18-50 лет: 18-20 лет-12,8%, 21-25 лет-37,2%, 26-30 лет-12,8%, 31-35 лет – 14,1%, 36-40 лет-12,8%, 41-45 лет – 7,7%, 46-50 лет – 2,6%. Длительность пребывания осуждённых в ПУ на момент выявления у них туберкулёза составила до 1 года-17,9%, от 1 года до 2 лет – 43,6%, от 2 до 3 лет – 20,5%; от 3 до 4 лет – 9,0% и более 4 лет – 9,0%. На момент выявления туберкулёза в изучаемой группе больных имели 1 судимость – 34,6%; 2 судимости – 37,2%; 3 судимости – 14,2%; 4 судимости и более – 14,0%. По видам режима содержалось на общем режиме 26,9%, усиленном – 34,6%, строгом – 37,2%, тюремном – 1,3%. Среди наблюдаемых больных основной клинической формой был инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада (63,6%). В 28% случаев инфильтративный туберкулёз не сопровождался распадом лёгочной ткани и у 8,4% выявлена очаговая форма туберкулёза. Больным назначалась стандартная полихимиотерапия 4-5 ПТП в соответствии с рекомендациями ВОЗ для категории больных с впервые выявленным ТОД. В ходе специфической терапии при обнаружении лекарственно-резистентных штаммов МБТ вносилась своевременная коррекция в режим лечения. В дальнейшем полихимиотерапия проводилась по индивидуализированным схемам с использованием резервных ПТП. Оценка эффективности полихимиотерапии проводилась динамично, через каждые три месяца лечения по общепринятым критериям оценивалось состояние больного и динамика течения туберкулёзного процесса. Длительность полихимиотерапии больных с первичной МЛУ на первом (стационарном) и втором (амбулаторном) этапах лечения составила не менее 12 месяцев.

#### Результаты и обсуждение

В результате проведённого исследования удалось определить уровень ЛУ возбудителя туберкулёза у впервые выявленных больных ТОД в ПУ республики за период с 2000 по 2005 года. Наиболее высокий уровень первичной ЛУ был отмечен в 2002 году и составил 52,4%. В последующие годы он несколько снизился, однако остаётся высоким и в 6-8 раз превышает рекомендуемый ВОЗ критерий ЛУ (рис.1).

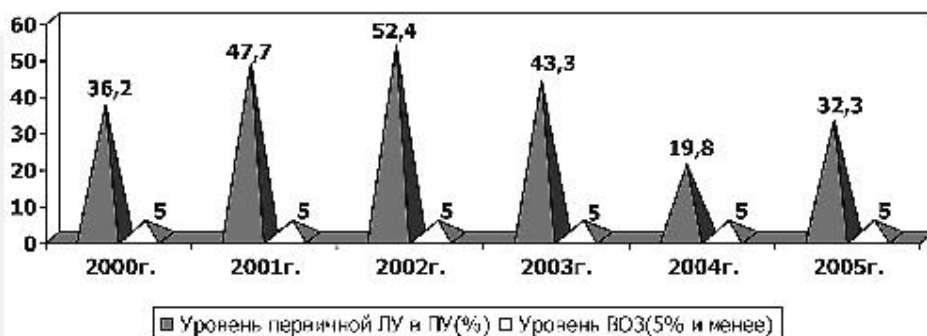


Рис.1. Динамика первичной лекарственной устойчивости МБТ в ПУ республики.

Каждый шестой, официально зарегистрированный в республике ВИЧ-инфицированный человек, находится в ПУ. Рост ВИЧ-ассоциированного туберкулёза в ПУ вызывает серьёзную озабоченность, так как заболеваемость туберкулёзом ВИЧ-инфицированных в ПУ в 3,5 раза превышает аналогичный показатель среди всего спецконтингента (рис.2).



Рис.2. Заболеваемость туберкулёзом ВИЧ-инфицированных в ПУ республики.

При анализе характеристики первичной ЛУ возбудителя туберкулёза отмечено, что ежегодно уменьшается число случаев устойчивости МБТ к одному противотуберкулёзному препарату и в то же время возрастает устойчивость возбудителя к нескольким противотуберкулёзным препаратам (полирезистентность) или к комбинации наиболее эффективных противотуберкулёзных препаратов изониазиду и рифампицину (МЛУ). Так, если в 2000 году случаи с МЛУ составляли 11,6%; полирезистентные случаи – 17,7%; монорезистентные – 70,7%, то в 2005 году на случаи с МЛУ уже приходилось 57,4%; полирезистентные случаи – 29,6%, а на монорезистентные случаи-всего 13%. Таким образом, анализ ЛУ возбудителя туберкулёза в ПУ республики за период наблюдения выявил закономерность перехода количественных изменений в качественные (рис.3).

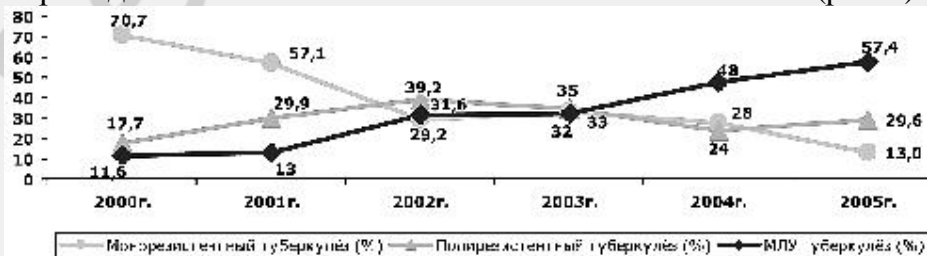


Рис.3. Характеристика первичного лекарственно-резистентного туберкулёза в ПУ республики.

Анализ резистентности МБТ к основным и резервным противотуберкулёзным препаратам в зависимости от вида ЛУ выявил некоторые особенности у больных с впервые выявленным ТОД в ПУ. При монорезистентности устойчивость МБТ наиболее часто выявлялась к стрептомицину – 67,7% и изониазиду – 23,1%, реже к рифампицину – 7,3% и другим ПТП – 1,9%. Среди впервые выявленных больных полирезистентность чаще отмечалась к сочетанию нескольких ПТП: изониазид + стрептомицин – 57%; изониазид + стрептомицин + канамицин – 19%; рифампицин + стрептомицин + канамицин – 9,5%; изониазид + стрептомицин + этамбутол – 9,5%; прочим комбинациям – 5%.

У больных с наличием МЛУ выявлена устойчивость к комбинации ПТП: изониазид + рифампицин + стрептомицин + этамбутолу – 42%; изониазид + рифампицин + стрептомицин – 35%; изониазид + рифампицин + этамбутол + этионамид – 12% и прочие сочетания – 11%.

В результате проведённой полихимиотерапии отмечена низкая эффективность лечения впервые выявленных больных ТОД с первичной МЛУ. Так к окончанию срока лечения негитивация мокроты наступила у 74,8% больных, а полости распада закрылись в 55,2% случаев. Кроме того, у 30% больных туберкулёзный процесс характеризовался прогрессирующим течением.

Среди впервые выявленных больных ТОД с сохранённой лекарственной чувствительностью микобактерий туберкулёза эффективность лечения была значительно выше. Так к окончанию срока лечения у данной категории больных негитивация мокроты наступила в 97%, а полости распада закрылись в 86% случаев.

Выводы

1. Распространение туберкулёза в ПУ характеризуется высоким уровнем ЛУ возбудителя к ПТП. Уровень первичной ЛУ в ПУ в 6-8 раз превышает уровень ЛУ, рекомендованный ВОЗ, и представляет серьёзную угрозу для общества.
2. В 2/3 случаев лекарственно-резистентным туберкулёзом в ПУ заболевают лица молодого трудоспособного возраста до 35 лет при длительности пребывания их в учреждениях закрытого типа от 6 месяцев до 2 лет.
3. Заболеваемость туберкулёзом ВИЧ-инфицированных в ПУ республики в 3,5 раза выше, чем заболеваемость всего спецконтингента и не имеет тенденции к снижению.
4. Туберкулёз с МЛУ в ПУ имеет выраженную тенденцию к ежегодному росту, и достиг в 2005 году «угрожающих» показателей (57,4%). Каждый второй больной туберкулёзом в ПУ при наличии бактериовыделения представляет вероятность выявления у него туберкулёза с МЛУ.
5. У каждого третьего больного в ПУ при наличии МЛУ имеется риск прогрессирования туберкулёзного процесса.

6. Наличие МЛУ у больных туберкулёзом в ПУ резко снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз болезни.

#### Литература

1. Борисов, С.Б., Соколова, Г.Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости *M.tuberculosis*: взгляды и рекомендации международных организаций // *Consilium-medicum*. – 2001. – Т.3, № 12.-С.1-25.
2. Гарвардская медицинская школа. Предостережение об угрозе человечеству.-1999.-С.1-45.
3. Кривонос, П.С., Авдеев, Г.С., Новик, А.А. Особенности выявления, течения, лечения и профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулёза // Актуальные проблемы пенитенциарной медицины: социально значимые болезни, ВИЧ/СПИД в местах лишения свободы: Материалы 2-й международной научно-практической конференции-Минск, 2003.-С.64-69.
4. Лекарственно-устойчивые формы туберкулеза: клинко-эпидемиологическое значение, профилактика и методика антибактериальной терапии: Методические рекомендации/ НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ; Сост.: Гуревич Г.Л., Борщевский В.В., Богомазаова А.В. и др. – Минск, 1999.-62с.
5. Методические рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза / ВОЗ; Сост.: Крофтан Д., Шоле П., Гроссе Ж. и др.-Женева, 1998.-17с.
6. Мишин, В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких: клиника, диагностика и лечение // *Consilium-medicum*. – 2002.-Т.4, № 12.-С.1-12.
7. Руководство по организации пилотных проектов, направленных на лечение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ)-ВОЗ, 2000.-С.5-11.
8. Kimerling, M.E., Klige, H., Vezhnina, N. et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment in a central Siberian prison: treatment failure and MDRTB. *Int.J.Tuberc. Lung. Dis.* 1999;3:451-453.
9. Lodden Zember, R. Multi-resistant tuberculosis: How is it produced, how should it be prevented, how it be treated // *Multiresistant tuberculosis and atypical mycobacte tuberculosisrial disease. ERS Annual Congress 2004.*-P.51-73.
10. World Health Organization. *Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997* WHO/TB/97.229.Geneva:World Health Organization. 1997.