

ВЛИЯНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Скрягина Е.М., Астровко А.П., Гуревич Г.Л., Дюсьмикеева М.И.,

*Скрягин А.Е., Залуцкая О.М., Солодовникова В.В.

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Актуальность проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью, неудовлетворительными результатами лечения этой формы заболевания и негативным влиянием на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и Республике Беларусь (РБ).

За всю историю человечества туберкулез унес больше человеческих жизней, чем любое другое заболевание. В XXI веке туберкулез по-прежнему остается ведущей причиной смертности среди инфекционных заболеваний, и уносит, как минимум, два миллиона человеческих жизней ежегодно [7. 9]. Наблюдаемая в течение десятков лет тенденция постоянного уменьшения числа случаев туберкулеза в мире прекратилась, и с начала 90-х годов XX века отмечается увеличение заболеваемости [1. 5]. Наряду с такими причинами как эпидемия ВИЧ [7], урбанизация, повышение уровня миграции населения [2. 4. 5], политическая нестабильность, дефицит ресурсов, снижение уровня жизни части населения, ухудшение социально-экономических условий во многих странах [8], появление туберкулеза, характеризующегося множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [3. 6. 9], является важнейшей причиной увеличения заболеваемости и смертности от туберкулеза в современном мире.

Глобальный характер проблемы МЛУ-ТБ стал очевиден после опубликования результатов исследований, координированных Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и Международным Союзом Борьбы с Туберкулезом и Болезнями Легких (МСБТБЛ). По отчетным данным 2008 года в некоторых странах бывшего Советского Союза, Израиле и отдельных регионах Китая штаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) с МЛУ выделены в более чем 15% всех случаев заболевания [8]. До 2003 года в Республике Беларусь систематических исследований эпидемиологических показателей МЛУ-ТБ на регулярной основе не проводилось. Анализ эпидемиологической ситуации на

региональном уровне необходим не только для того, чтобы правильно планировать мероприятия по контролю над заболеванием, знание региональной эпидемиологии МЛУ-ТБ обогащает и дополняет эпидемиологическую картину в целом. Более того, знание региональных эпидемиологических особенностей количественной и качественной структуры устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ППП) позволит стандартизировать подходы и разработать оптимальные режимы химиотерапии.

Развитие множественной лекарственной устойчивости МБТ или мультирезистентности утяжеляет течение туберкулеза и является одним из ведущих факторов, существенно снижающих эффективность лечения больных, увеличивает его стоимость и в итоге ведет к развитию практически неизлечимых форм заболевания.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности лечения больных туберкулезом бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях республики.

Выполнен анализ результатов лечения 6320 бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РБ в 2007г. и 5409 бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РБ в 2008г. Все пациенты были разделены на группы: с МЛУ и без МЛУ. Каждая из групп подразделялась на пациентов с хроническими формами и без хронических форм заболевания.

Показатели эффективности лечения по данным конверсии мокроты (абациллирование) и летальности были оценены по РБ и регионам. Выявлено достоверное влияние множественной лекарственной устойчивости на показатели абациллирования. В целом по республике абациллирование контингентов больных с бактериовыделением с МЛУ как с хроническими формами заболевания, так и без них отмечалось значительно реже абациллирования больных без МЛУ (таб. 1, 2).

Таблица 1. Абациллирование контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2007 г.

	Абациллирование					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	19,2%	52,5%	27,6%	43,6%	11,2%	23,3%
Брестская	15,0%	61,8%	18,2%	47,8%	4,8%	20,6%
Витебская	17,6%	71,7%	27,8%	51,9%	0,9%	5,3%
Гомельская	8,1%	35,1%	12,8%	32,2%	0,0%	7,0%
Гродненская	17,4%	55,2%	25,0%	51,8%	11,0%	4,2%
Минская	18,5%	45,8%	27,5%	38,9%	2,5%	4,8%
Могилевская	12,0%	56,4%	17,4%	44,3%	1,0%	4,2%

РБ:						
n	2312	4008	1418	3664	894	344
%	15,7 %	52,8 %	22,8 %	43,8 %	4,6 %	9,3 %
95% ДИ	14,2-17,2	42,5-45,3	20,6-24,9	51,2-54,4	3,2-5,9	6,2-12,4
РБ, р	<0,001		<0,001		0,003	

Таблица 2. Абациллирование контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2008 г.

	Абациллирование					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	23,3	50,4	36,7	39,1	5,7	26,3
Брестская	15,7	64,4	20,7	48,4	2,6	9,8
Витебская	20,3	77,3	32,7	56,3	1,0	25,0
Гомельская	13,9	45,2	21,0	41,8	5,3	11,0
Гродненская	26,0	61,4	36,8	53,5	14,3	22,9
Минская	15,3	61,1	20,4	46,5	3,4	8,6
Могилевская	10,4	93,2	12,8	62,7	3,0	3,7
РБ:	17,7	63,6	25,1	49,9	4,9	15,3
n	2511	3540	1596	3220	915	320
%	17,7	63,6	25,1	68,4	4,9	15,3
95% ДИ	16,2-19,2	62,1-65,2	22,9-27,2	66,8-70,1	3,5-6,3	11,4-19,3
РБ, р	<0,001		<0,001		0,016	

Летальность от туберкулеза контингентов больных с МЛУ была выше летальности от туберкулеза больных без МЛУ. В группе больных без хронических форм летальность от туберкулеза лиц с МЛУ регистрировалась также достоверно чаще летальности от туберкулеза лиц без МЛУ. Достоверных различий в показателе летальности от туберкулеза между группами больных хроническими формами заболевания не наблюдалось (таб. 3,4).

Таблица 3. Летальность от туберкулеза контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2007 г.

Регионы РБ	Летальность от туберкулеза					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	9,3 %	2,1 %	6,7 %	0,7 %	11,8 %	14,0 %
Брестская	11,8 %	8,1 %	7,3 %	5,6 %	25,8 %	14,7 %
Витебская	7,8 %	5,5 %	7,4 %	3,4 %	8,4 %	13,2 %
Гомельская	35,9 %	8,5 %	24,6 %	5,3 %	55,2 %	19,1 %
Гродненская	21,6 %	10,5 %	16,0 %	8,6 %	26,3 %	14,6 %
Минская	14,7 %	7,3 %	7,8 %	5,5 %	27,0 %	14,3 %
Могилевская	13,6 %	6,9 %	8,0 %	4,2 %	25,2 %	37,5 %

РБ: n % 95% ДИ	2312 15,0 % 13,6- 21,4	4008 7,1 % 6,3-7,9	1418 10,2 % 8.6-11.8	3664 4,7 % 4,0-5,4	894 22,6 % 19,8-25,3	344 17,4 % 13,4-21,4
РБ, р	<0,001		<0,001		0,056	

Таблица 4. Летальность от туберкулеза контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2008 г.

Регионы РБ	Летальность от туберкулеза					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	11,2	2,9	5,8	1,0	18,4	18,4
Брестская	14,3	9,5	10,8	5,5	23,4	22,0
Витебская	9,1	6,2	5,3	3,9	15,0	12,5
Гомельская	25,5	7,7	21,6	5,9	30,3	12,1
Гродненская	19,8	5,5	15,4	3,9	24,6	10,4
Минская	12,7	7,6	5,6	5,3	29,3	11,4
Могилевская	10,4	10,0	7,4	6,4	19,2	7,4
РБ: n % 95% ДИ	2511 13,8 12,4-15,1	3540 7,1 6,3-8,0	1596 9,0 7,6-10,4	3220 4,8 4,0-5,5	915 22,1 19,4-24,8	320 13,4 9,7-17,2
РБ, р	<0,001		<0,001		0,065	

Общая летальность (т.е. летальности от любой из причин) больных с МЛУ была выше общей летальности больных без МЛУ. В селективной группе больных с хроническими формами заболевания общая летальность больных с МЛУ регистрировалась также чаще таковой больных без МЛУ. Достоверных различий общей летальности между группами больных хроническими формами заболевания не наблюдалось (таб. 5,6).

Таблица 5. Общая летальность контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2007 г.

Регионы РБ	Общая летальность					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	15,6	8,5	14,7	5,8	16,5	20,9
Брестская	16,9	13,0	12,5	8,9	30,6	23,5
Витебская	10,1	10,0	9,6	6,4	10,7	18,4
Гомельская	41,2	17,7	31,8	13,2	57,1	24,3
Гродненская	23,4	15,4	17,0	12,4	28,8	22,9
Минская	21,2	13,0	12,8	10,0	36,1	21,4

Могилевская	21,2	12,2	16,9	7,9	30,1	50,0
РБ:						
n	2312	4008	1418	3664	894	344
%	19,9 %	13,1 %	15,5 %	9,2 %	26,7 %	24,4 %
95% ДИ	18,3-21,5	12,0-14,1	13,5-17,5	8,3-10,1	23,7-29,5	19,9-28,9
РБ, p	<0,001		<0,001		0,472	

Таблица 6. Общая летальность контингентов больных туберкулезом с бактериовыделением в 2008 г.

Регионы РБ	Общая летальность					
	МЛУ	без МЛУ	МЛУ без хр. форм	без МЛУ без хр. форм	МЛУ с хр. формами	без МЛУ с хр. формами
г. Минск	15,1	7,1	11,6	4,2	19,6	21,1
Брестская	19,3	13,1	16,7	7,9	26,0	26,8
Витебская	12,9	10,4	9,3	6,8	18,4	17,5
Гомельская	30,3	17,4	26,5	14,6	34,8	17,6
Гродненская	22,9	11,0	16,2	8,7	30,2	12,5
Минская	22,3	16,3	13,3	10,7	43,1	40,0
Могилевская	14,6	17,8	10,8	11,6	26,3	11,1
	18,7	13,9	13,8	9,6	27,2	20,3
РБ:						
n	2511	3540	1596	3220	915	320
%	18,7	13,9	13,8	9,6	27,2	20,3
95% ДИ	17,2-20,2	12,7-15,0	12,2-15,5	8,6-10,7	24,3-30,1	15,9-24,7
РБ, p	<0,001		<0,001		0,368	

Таким образом, в РБ лечение больных туберкулезом с МЛУ отличается низкой эффективностью по сравнению с больными без МЛУ, что характеризуется меньшей частотой абациллирования в целом ($p < 0,001$), пациентов без хронических форм ($p < 0,001$) и с хроническими формами заболевания ($p = 0,003$); более высокой летальностью от туберкулеза в целом ($p < 0,001$) и пациентов без хронических форм заболевания ($p < 0,001$); более высокой общей летальностью в целом ($p < 0,001$) и пациентов без хронических форм заболевания ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено, что на абациллирование и летальность контингентов бактериовыделителей существенное влияние оказывает наличие множественной лекарственной устойчивости (показатели абациллирования снижаются более, чем в 3 раза, показатели летальности увеличиваются более, чем в 2 раза, $p < 0,001$). Хронизация процесса достоверно ($p < 0,001$) снижает показатели лечения бактериовыделителей в 3-4 раза с сохранением влияния МЛУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centres for Diseases Control. Tuberculosis: United States. First 39 weeks, 1985 // Morbidity a. Mortality Weekly Report. – 1985. – Vol. 34. – P. 625–627.
2. Epidemiology of tuberculosis in the United States / H.L. Rieder [et al.] // Epidemiology Rev. – 1989. – Vol. 11. – P. 79–98.
3. Hyman, C.L. Tuberculosis: a survey and review of current literature / C.L. Hyman // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 1995. – Vol. 1, № 3. – P. 234–242.
4. McKenna, M.T. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986–1993. / M.T. McKenna, E. McCray, I. Onorato // New England J. of Medicine. – 1995. – Vol. – 322. – P. 1071–1076.
5. Secular trends of tuberculosis in Western Europe / M. Raviglione [et al.] // WHO Bul. – 1993. – Vol. 71. – P. 293–306.
6. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City / T.R. Frieden [et al.] // New England J. of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – P. 521–526.
7. The growing burden of tuberculosis: Global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett [et al.] // Arch. International Medicine. – 2003. – Vol. 163. – P. 1009–1021.
8. World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. – Geneva : WHO, 2008. – 64 p.
9. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2006.362. Global tuberculosis control: Surveillance, planning and financing. – Geneva: WHO, 2006. – 108 p.

РЕЗЮМЕ

Скрягина Е.М., Астровко А.П., Гуревич Г.Л., Дюсьмикеева М.И.,
Скрягин А.Е., Залуцкая О.М., Солодовникова В.В.

ВЛИЯНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности лечения больных туберкулезом бактериовыделителей, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях республики.

Установлено, что множественная лекарственная устойчивость утяжеляет течение туберкулеза и является одним из ведущих факторов, существенно снижающих эффективность лечения больных. Это характеризуется меньшей частотой абациллирования и высоким уровнем летальности. Такое же влияние МЛУ отмечено также у пациентов с хроническими формами заболевания.

RESUME

Skrahina A.M., Astrauko A.P., Hurevich H.L., Dziusmikeyeva M.I.,
Skrahin A.R., Zalutskaya A.M., Solodovnikova V.V.

INFLUENCE OF MULTI DRUG RESISTANCE ON TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

The aim of our study was to evaluate treatment efficacy of patients with tuberculosis discharging M.tuberculosis who were under the follow up in the TB dispensaries of Belarus.

It was found out that multidrug resistance (MDR) deteriorates of the course of TB disease MDR is the leading factor affected TB treatment efficacy: decreased conversion rate, increased mortality rate MDR had the same influence on patient with chronic TB.