

Эсеналиева А.А.

СТРАТЕГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Esenalieva A.A.

STRATEGY FOR CASE-FINDING OF PATIENTS WITH DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

В данной работе представлена стратегия выявления лекарственно устойчивого туберкулеза и результаты изучения лекарственной чувствительности M. tuberculosis (МБТ) за 2007 г. Цель программной стратегии состоит в идентификации больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом и назначении им адекватной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам первого ряда, ЛУ.

This article has presented of strategy for case-finding of patients with drug resistant tuberculosis and results of surveillance of tuberculosis drug resistance in 2007. Programme strategies strive to identify patients and initiate adequate treatment for drug-resistant cases in a timely manner.

Key words: tuberculosis, drug susceptibility testing to first-line drug, MDR

ВВЕДЕНИЕ

Задачей противотуберкулёзной программы в Кыргызской Республике является идентификация 100% больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом среди всех выявленных случаев активного туберкулеза.

Своевременное выявление и неотложное лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) предупреждают распространение лекарственно-устойчивых штаммов инфекции среди окружающих, дальнейшее нарастание спектра лекарственной устойчивости, а также прогрессирование туберкулезного процесса в лёгких и переход его в хроническую форму.

Настоятельной рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) является получение достоверной информации о характере лекарственной устойчивости у новых больных, данных о категории повторно леченых пациентов (отсутствие эффекта от лечения по категории 1, неэффективное повторное лечение, прерывание курса химиотерапии).

Отсутствие данной полной информации существенно затрудняет разработку эффективной стратегии выявления ЛУ ТБ больных, планирование самой программы борьбы с туберкулезом и обеспечение химиопрепаратами.

Диагноз лекарственной устойчивости основывается на постановки теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) выращенной культуры микобактерий туберкулеза. Существуют разные методы проведения ТЛЧ. Среди традиционных методов метод Пропорций является наиболее предпочтительным. Однако время для получения результата ТЛЧ занимает от 6 до 8 недель.

Для ускоренного определения чувствительности разработаны новые методы, среди которых ВАСТЕС MGIT 960 система, используемая в Республиканской референс-лаборатории. MGIT 960 система работает с модифицированной жидкой средой Middlebrook 7H9. Сравнение некоторых основных методов приведены в таблице 1.

Методы	Принцип	Лекарства	Точность в сравнении с “золотым стандартом”	Время
Золотой стандарт	Метод пропорции Левенштейна-Йенсена на твердой среде	HRES	100%	6-8 недель
MGIT	Выявление микобактерий ТБ на жидкой среде путем флюоресценции	HRES Z	100% to R и H 95% to S	3-4 недели
Молекулярный метод	Аmplификация ДНК и идентификация мутации	В основном R и H		2-3 дня

Таблица 1

Сравнение методов определения ТЛЧ

Достоверные и воспроизводимые методологии ТЛЧ для противотуберкулёзных препаратов второй линии все еще находятся на стадии исследования и обмена опытом международными лабораторными экспертами.

В настоящее время достигнут консенсус по процедуре ТЛЧ для ускоренного теста на чувствительность микобактерий ТБ системой ВАСТЕС MGIT 960 к препаратам второй линии – амикацин 1,0 мг/мл, капреомицин 2.5 мг/мл, этионамид 5,0 мг/мл, протионамид 2.5 мг/мл, офлоксацин 2.0 мг/мл, линозолид 1.0 мг/мл. Для

канамицина, циклосерина и ПАСК – процедуры ТЛЧ не стандартизированы.

Основными факторами, влияющими на выбор стратегии выявления ЛУ ТБ, являются данные обзоров распространение ЛУ, особенно в группах риска, а также имеющиеся технические возможности и ресурсы лаборатории.

В таблице приведены специфические данные анамнеза, указывающие на повышенную вероятность ЛУ ТБ. Наиболее важные факторы расположены в верхнем отделе табл. 2 [1].

Таблица 2

Целевые группы риска, указывающие на высокую вероятность ЛУ ТБ

Фактор риска	Комментарий
Отсутствие эффекта от повторного курса химиотерапии и хронические случаи	Хронические формы ТБ регистрируются у больных остающихся бактериовыделителями после завершения лечения. Их доля часто превышает 80% от всех ЛУ ТБ больных.
Контакт с известным ЛУ ТБ больным.	Большинство исследований и практика подтверждают, что тесный (родственный) контакт с больным ЛУ ТБ создает высокую вероятность заражения окружающих ЛУ ТБ.
Отсутствие эффекта лечения больных категории I	Отсутствие эффекта лечения по категории I методом краткосрочной химиотерапии у больных, оставшихся бактериовыделителями на 2 или 3 месяце лечения и/или на 5 месяце лечения
Рецидивы и возобновление химиотерапии после перерыва без явных признаков отсутствия эффекта от предыдущего лечения	Рецидивы, развившиеся в первые 6 месяцев после завершения курса лечения, хаотичный прием химиопрепаратов в анамнезе указывают с большей вероятностью на ЛУ ТБ.
Пребывание в учреждениях, где имели место вспышки ЛУ ТБ или высокую распространенность ЛУ ТБ	Заключенные в тюрьмах, пациенты пользующиеся приютами для бездомных и работники служб здравоохранения (клиники, лаборатории, больницы) подвержены повышенной опасности развития ЛУ ТБ.
Лица, проживающие в регионах с высокой распространенностью ЛУ ТБ	ЛУ ТБ во многих странах мира даже среди вновь выявленных пациентов может быть настолько широко распространен, что это обосновывает проведения рутинного тестирования лекарственной чувствительности у всех вновь обратившихся ТБ больных.
Указание использования ПТП низкого или неизвестного качества	Все противотуберкулезные препараты должны проходить контроль качества в соответствии с стандартами ВОЗ.
Химиотерапия, организованная по плохо организованным программам	Обычно это программы отличающиеся от ДОТС, или программы при плохой их организации и нерегулярном обеспечении медикаментами.
Сопутствующие заболевания, ВИЧ-инфекция в ряде регионов	Нарушения всасывания способны привести к низкой концентрации в крови ПТП.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами исследования служили ежегодные отчеты по проведению бактериологических исследований и отчеты по изучению тестов лекарственной устойчивости (ТЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) за 2007 год по данным Республиканской референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии (НЦФ).

Бактериологические исследования по выявлению МБТ проводились в 5-ти лабораториях республики. Определение лекарственной чувствительности МБТ проводилось только в Республиканской референс-лаборатории.

При первичном выделении микобактерий туберкулеза применялся метод с использованием гидроокиси натрия (модифицированный метод Петрова) на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена.

Все выделенные культуры микобактерий туберкулеза были исследованы на лекарственную чувствительность методом абсолютных концентраций к противотуберкулезным препаратам 1-го ряда: изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S) и этамбутол (E).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на IBM PC – совместимом компьютере с помощью пакета электронных таблиц Excel, версией Microsoft Excel 2003 под управлением операционной системы Windows 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования по определению уровня лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам среди различных категорий больных в г. Бишкек, проведенного в 2007 показывает следующий обзор распространенности лекарственной устойчивости МБТ (табл.3):

Таблица 3

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных г. Бишкек (2007 г.)

Типы больных	МЛУ*	H(+/-S)	Другие ПЛУ*	Чувствительный
Новые случаи	10,8%	9,5%	23,0%	56,8%
Повторные случаи	46,2%	0%	38,5%	15,4%

*Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ПЛУ – полирезистентные штаммы (лекарственно-устойчивый туберкулез, помимо МЛУ-ТБ).

В результатах исследований по определению уровня лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам за 2007 год

среди различных категорий больных в г.Бишкек, Чуйской области и у больных находящихся на стационарном лечении в Национальном центре фтизиатрии из других областей республики, показывает следующий обзор распространенности лекарственной устойчивости (табл.4):

Таблица 4

Лечение после перерыва	60.5%	21%	5%	13.1%
Неудачи лечения	72.7%	9%	9%	9%

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных из различных регионов республики (2007 г.)

Типы больных	МЛУ	Н(+/-S)	Другие ПЛУ	Чувствительный
Новые случаи	16,5 %	16,9%	25,0%	41,7%
Повторные случаи	77,0%	5,5%	0,9%	8,5%

Начиная с июня 2007 года, образцы мокроты пациентов из пенитенциарной системы (в основном из ИК 31 и Сизо 1) отправлялись в Супранациональную лабораторию (СНЛ) г. Борстел, Германия для проведения ТЛЧ культуры МБТ методом MGIT. Мокрота собиралась до лечения, или в течение первых 3-х недель после начала химиотерапии. Ниже приведены результаты ЛУ (табл.5).

Таблица 5

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных из пенитенциарной системы (2007 г.)

Типы больных	МЛУ	Н(+/-S)	Другие ПЛУ	Чувствит.
Новые случаи	27.7%	22.1%	8.3%	41.6%
Рецидивы	49%	27.4%	9.8%	13.7%

Проведенный анализ результатов всех исследований показывает высокий уровень лекарственной устойчивости как в гражданском секторе, так и в пенитенциарной системе, в том числе и среди новых случаев туберкулеза.

Таким образом, принимая во внимание высокую распространённость лекарственной устойчивости туберкулеза в Кыргызской Республике необходимо проведение тестирования лекарственной чувствительности у всех впервые выявленных больных туберкулезом.

Культуральные исследования и определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза необходимо проводить:

- всем больным туберкулезом при поступлении на стационарное, амбулаторное противотуберкулезное лечение
- при всех случаях бактериоскопически положительного мазка мокроты после 2/3 месяцев лечения (после интенсивной фазы)
- при всех случаях бактериоскопически положительного мазка мокроты на 5 месяце лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майкл Рич, Питер Цигельски, Эрнесто Джарамилло, Китти Ламбрегтс//Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. ВОЗ – Женева: 2007.С.217