

Klinički centar Srbije, Beograd
Institut za plućne bolesti i tuberkulozu

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.24-002.5-036.87
DOI 10.2298/MPNS0612522V

UTICAJ REZISTENTNIH SOJEVA BACILA TUBERKULOZE NA NASTANAK RECIDIVA TUBERKULOZE

THE IMPACT OF RESISTANT STRAINS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ON RELAPSE OF TUBERCULOSIS

Jelica VIDENOVIC-IVANOV, Violeta VUCINIC-MIHAILOVIC i Dragan MANDARIC

Sažetak - Recidivi tuberkuloze označavaju ponovno pojavljivanje tuberkuloze nakon dve ili više od dve godine posle završenog lečenja prethodne manifestacije tuberkuloze. U periodu od decembra 1993. do januara 2001. godine registrovan je 141 bolesnik (87 muškaraca - 54 žene), životne dobi od 46,2 godine, kod kojih se ispoljio recidiv tuberkuloze pluća nakon srednjeg vremena od 11,3 godine. Kod dve osobe ispoljila se i vanplućna tuberkuloza sa zahvatanjem kostiju, odnosno pršljenova kičmenog stuba i kostiju lakatnog zgloba. Jedan od statistički značajnih parametara za nastanak recidiva tuberkuloze je rezistencija. Prisustvo rezistentnih bacila tuberkuloze na primenjene antituberkulotike utvrđeno je kod 21 (14,7%) bolesnika. Najveći broj obolelih osoba ima ispoljenu rezistenciju bacila tuberkuloze na jedan antituberkulotik - 8 obolelih, zatim slede rezistentni sojevi na dva antituberkulotika - 4 obolela, na tri antituberkulotika - 4 i na četiri antituberkulotika - 5 obolelih. Promena lečenja u skladu sa utvrđenim nalazima kod većeg broja obolelih uslovlja je izlečenje osnovne bolesti. Značaj rezistentnih sojeva bacila na antituberkulotike je veliki a otkrivanje ovakvih sojeva i njihovo pravilno lečenje ima veliki značaj.

Ključne reči: Mycobacterium tuberculosis; Rezistentnost na antimikrobne lekove; Multirezistentna tuberkuloza; Relaps

Uvod

Recidivi tuberkuloze predstavljaju ponovno pojavljivanje tuberkuloze na bilo kom organskom sistemu organizma nakon dve i/ili više godina posle prethodnog završenog lečenja. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (SZO) taj minimalni period od završenog lečenja prvobitne manifestacije tuberkuloze do ponovnog ispoljavanja tuberkuloze, odnosno recidiva tuberkuloze, treba da iznosi minimum 2 godine. Nakon uvođenja prvih antituberkulotika u terapiju tuberkuloze, sredinom sedamdesetih godina prošlog veka, veliki broj recidiva tuberkuloze dešavao se zbog neadekvatnog lečenja i nedovoljnog poznavanja antituberkulotika. Sa usavršavanjem znanja iz ove oblasti, broj izlečenih od tuberkuloze se povećavao, broj umrlih osoba se smanjivao kao i broj obolelih od recidiva tuberkuloze. Sredinom devedesetih godina, epidemiološka situacija tuberkuloze na prostorima bivše Jugoslavije znatno se popravila, incidencija i prevalencija tuberkuloze su se znatno smanjivale, sve do kraja devedesetih godina. Tada nastaje izmena epidemiološke situacije sa porastom broja obolelih kako novootkrivene tuberkuloze tako i porasta recidiva tuberkuloze. Recidivi tuberkuloze u epidemiološkom smislu predstavljaju nepovoljnu epidemiološku situaciju i odražavaju svakako pokušaj oboljenja da nadvlada zdravstvenu kontrolu jedne zemlje.

Osnovna ideja rada je da se utvrdi koji su to činioci koji utiču na ponovno obolevanje od tuberkuloze. Poseban akcenat se stavlja na utvrđivanje značaja rezistentnih oblika tuberkuloze u pojavi recidiva tuberkuloze.

Materijal i metode

Retrospektivna analiza obuhvatila je period od decembra 1993. do januara 2001. godine u kome je registrovan 141 bolesnik (87 muškaraca i 54 žene) prosečne starosti od 46,2 godine kod kojih se ispoljio recidiv tuberkuloze pluća.

Dostupni podaci su statistički obrađeni i grafički prikazani.

Rezultati

Relaps tuberkuloze odlikuje se pojavom rezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na primenjene antituberkulotike. Primarna rezistencija bacila tuberkuloze na antituberkulotike nije utvrđena. Ukupno učešće rezistentnih sojeva mikobakterijuma tuberkuloze je relativno nisko na analiziranom materijalu. Od ukupnog broja obolelih osoba sa relapsom tuberkuloze (141), rezistentni sojevi bacila tuberkuloze su utvrđeni kod svega 21 (14,9%) bolesnika. Prethodno je relaps tuberkuloze utvrđen i potvrđen na osnovu kliničkih nalaza, radiografskih i bakterioloških analiza. Samo kod jedne osobe je učinjeno i bronhološko ispitivanje s obzirom da prethodna ispitivanja nisu utvrdila prirodu promene na radiografiji grudnog koša. Distribucija rezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na antituberkulotike, predstavljena je na sledeći način (Tabela 1):

Rezistentni sojevi: na jedan antituberkulotik kod 8 (5,6%) bolesnika, rezistentni sojevi mikobakterijuma tuberkuloze na 2 antituberkulotika kod 4 (2,8%) bolesnika, rezistentni sojevi bacila tuberkuloze na 3 antituberkulotika kod 4 (2,8%) bolesnika i na 4 antituberkulotika istovremeno kod 5 (3,5%)

Skraćenice

SZO	- Svetska zdravstvena organizacija
DOT	- kontrolisano uzimanje i davanje antituberkulotika
H	- izonijazid
R	- rifadin
S	- streptomycin
E	- etambutol
A	- amikacin

Tabela 1. Distribucija rezistentnih sojeva *Mycobacterium tuberculosis* na primenjene antituberkulotike**Table 1.** Distribution of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to applied antituberculars

Distribucija rezistentnih sojeva <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>				
Antituberkulotici/Antituberculars	Relaps/Relapse		TB/TB	
1 -- H, R, E	8	5,6%	6	4,2%
2 -- H+R, H+E, R+S	4	2,8%	4	2,8%
3 -- H+R+S, R+E+S	4	2,8%	4	2,8%
4 -- H+R+E+S, H+R+A+S	5	3,5%	13	9,2%

bolesnika. Najveći broj obolelih osoba ima rezistentne sojeve bacila tuberkuloze na 1 (jedan) antituberkulotik, pri čemu je rezistencija na izonijazid (H) najčešće utvrđena, odnosno kod 4 (2,8%) bolesnika. Rezistentni sojevi bacila na rifadin (R) utvrđeni su kod 3 (2,1%) bolesnika i kod jednog bolesnika je dokazana rezistencija na S (streptomycin).

Rezistentni oblici bacila tuberkuloze na jedan antituberkulotik ispoljavaju se kod 5 osoba muškog pola i kod 3 osobe ženskog pola, srednje životne dobi 43,2 godine.

Rezistentni sojevi bacila tuberkuloze na 2 antituberkulotika ispoljavaju se kod 3 osobe muškog pola i kod jedne osobe ženskog pola. Srednja životna dob ova 4 bolesnika iznosi 44,2 godine. Rezistentni sojevi bacila tuberkuloze ispoljavaju se na sledeći način: H+R kod 2 (1,4%) bolesnika, H+E kod jednog bolesnika, R+S kod jednog bolesnika.

Rezistentni sojevi na tri antituberkulotika istovremeno ispoljavaju se na sledeći način: H+R+S kod tri bolesnika, srednje životne dobi 46,4 godina (sve osobe su muškog pola). Kod jedne bolesnice, ženskog pola, životne dobi 58 godina, utvrđena je rezistencija na tri antituberkulotika istovremeno: R+S+E.

Rezistentni sojevi na 4 (četiri) antituberkulotika utvrđeni su kod 5 bolesnika, 3 osobe muškog pola i 2 osobe ženskog pola. Srednja životna dob ove grupe iznosi 59,5 godina. Rezistentni sojevi su utvrđeni na sledeći način: H+R+E+S kod 5 bolesnika.

Analizirajući radiografski nalaz kod ove grupe obolelih (Tabela 2) kod samo jednog bolesnika je utvrđena ograničena bolest sa nehomogenim zasenjenjima u levom gornjem plućnom polju bez prosvetljenja (kaverni). Najveći broj obolelih osoba imao je proširenu bolest na oba pluća sa kavernama, kod 8 bolesnika. U ovoj grupi su se nalazile obolele osobe sa multirezistencijom na 4 antituberkulotika istovremeno, dva bolesnika sa rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze na tri antituberkulotika i

Tabela 2. Radiografski nalazi u obolelih od rezistentnih oblika tuberkuloze**Table 2.** Chest radiographic findings in patients with resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Radiografski nalazi u tuberkulozi prouzrokovanoj rezistentnim sojevima *Mycobacterium tuberculosis* na primenjene antituberkulotike/Chest radiographic findings in patients with resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Proširenost sa-bez kaverne Unilateral/bilateral disease	Rezistentni sojevi Resistant strains		Osetljivi sojevi Sensitive strains	
Ograničena bez kaverne Localized TB without caverns	1	0,7%	34	24,1%
Ograničena sa kavernama Localized TB with caverns	5	3,5%	43	30,5%
Proširena sa kavernama Bilateral TB with caverns	8	5,6%	40	28,4%
Proširena bez kaverne Bilateral TB without caverns	7	4,9%	2	1,4%

jedan bolesnik sa rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze na dva antituberkulotika istovremeno. Radiografski nalazi specifičnog procesa bez kaverne prošireni na oba plućna krila utvrđeni su kod svih obolelih osoba sa rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze na jedan antituberkulotik, odnosno kod 8 bolesnika.

Primarna rezistencija nije utvrđena u ovoj grupi obolelih osoba.

Alkoholizam u grupi obolelih osoba sa rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze, potvrđen je kod 9 (6,3%) bolesnika. Neredovno uzimanje antituberkulotika za vreme prve manifestacije tuberkuloze utvrđeno je kod visokog procenta obolelih osoba, čak kod 17 (11,9%) bolesnika. Neredovno uzimanje antituberkulotika se ispoljilo nakon perioda hospitalizacije, odnosno u ambulantnim uslovima. Takođe, kod 9 (6,3%) bolesnika je utvrđena neadekvatna terapija primenjena tokom prve manifestacije tuberkuloze. To podrazumeva uzimanje nedovoljnog broja antituberkulotika i pored adekvatne prepisane terapije od minimum tri antituberkulotika.

Lečenje rezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na antituberkulotike je primenjeno u narednom periodu od 12 meseci a kod obolelih osoba sa rezistentnim sojevima na 3 od 4 antituberkulotika istovremeno tokom 2 godine.

Povoljni ishod lečenja postignut je kod 19 bolesnika, što podrazumeva izlečenje sa radiografskim sekvelama i sa insuficijencijom ventilacije i respiracije. U kasnijem toku a na osnovu daljih kontrola, recidivi bolesti nisu utvrđeni.

Diskusija

Otkriće i upotreba antituberkulotika, primena njihovog kontrolisanog uzimanja i davanja (DOT) ipak nije donela potpuno izlečenje od tuberkuloze. Recidivi tuberkuloze sigurno da predstavljaju nimalo zavidnu situaciju za bolesnike ali, takođe, predstavljaju neodgovarajuću zdravstvenu situaciju u

jednoj zemlji. U našim uslovima učešće recidiva tuberkuloze ne predstavlja ozbiljan problem s obzirom na zastupljenost obolelih osoba sa recidivima približno ispod 9%. Prethodnih godina posebno u godinama kada je u našoj zemlji nastupio period ratom izazvane migracije, zabeležen je veći broj obolelih od tuberkuloze ali i od relapsa tuberkuloze [1].

Predvideti recidive tuberkuloze, prepoznajući obolele osobe od tuberkuloze koji će u daljem toku razviti recidive tuberkuloze, znatno olakšava dalji postupak sa obolelima [2]. Da li samo klinički simptomi bolesti mogu predvideti dalji tok bolesti [3]? Tokom lečenja ove bolesti, najveći broj bacila tuberkuloze biva uništen dok jedan broj biva preveden u tzv. stanje. Recidivi tuberkuloze mogu nastati tzv. buđenjem ovakvih uspavanih bacila tuberkuloze mada i novi sojevi bacila tuberkuloze mogu biti uzročnici recidiva tuberkuloze [4].

Rezistentni oblici tuberkuloze predstavljaju statistički značajan činilac za nastanak recidiva tuberkuloze. Prisustvo multirezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na antituberkulotike predstavlja posebno važan činilac [5]. Pojava i razvoj rezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na antituberkulotike prvog reda posebno su značajni. Sa ovakvim problemom susretale su se i druge zemlje, gde je posebno tokom 1994. godine utvrđen veliki broj obolelih osoba sa rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze na antituberkulotike [6]. Problem rezistencije se i dalje održava na području Estonije dok je na našim prostorima taj problem znatno manji. U razvijenim zemljama problem rezistencije se poslednjih godina ispoljava naročito u izolovanim sredinama, kao što su imigranti, obolele osobe od imunoprimovanih oboljenja i u toku razvoja HIV i tuberkuloze [7].

Mehanizmi razvoja rezistencije bacila tuberkuloze na primenjene antituberkulotike su različiti. Jedan od načina nastanka rezistencije bacila tuberkuloze na antituberkulotike je primena monoterapije u okviru polihemoterapije [8]. Pridodati an-

tituberkulotik u toku neuspelog lečenja može uticati na nastanak rezistencije. U osnovi su i drugi mehanizmi nastanka rezistentnih sojeva kao što su liza bakterija, proces ponovnog rasta nakon prestanka uzimanja lekova. Do sada su objavljeni različiti modeli i mehanizmi nastanka rezistentnih sojeva *Mycobacterium tuberculosis* u toku procesa bakterijske lize i stvaranja u toku supsegmentnog ponovnog rasta. Rezistencija na jedan ili više antituberkulotika istovremeno predstavlja nepovoljan činilac. Posebno je značajno u onim slučajevima kada su to antituberkulotici prvog reda, odnosno izonijazid i rifadin. Tada je trajanje lečenja produženo a kontrola obolelih učestalija. Multirezistencija kao posledica više sekvenci monoterapije označena je kao sekvencijalni režimski mehanizam. U izveštajima iz 9 studija sa četvornim protokolom koji sadrže: S, R, Z, H utvrđeno je da 19 kultura, od dokazanih 171 kulture relapsa, razvijaju rezistenciju na makar jedan antituberkulotik [9]. Kada se ispolji relaps kod osoba čije su kulture pre započinjanja terapije bile senzitivne, verovatno je da će i kulture relapsa biti senzitivne [10].

Zaključak

Rezistentni sojevi bacila tuberkuloze na primenjene antituberkulotike predstavljaju statistički signifikantan činilac u nastanku recidiva tuberkuloze. Značajnost se povećava sa povećanjem broja i učešćem rezistentnih sojeva bacila tuberkuloze na više antituberkulotika istovremeno. Radiografski nalazi obolelih osoba sa recidivima tuberkuloze i rezistentnim sojevima bacila tuberkuloze, odražavaju proširenost oboljenja sa zahvatanjem oba plućna krila kao i prisustvom kavernoznih promena. Primena adekvatnih terapijskih mera u skladu sa utvrđenom rezistencijom može dovesti do regresije kliničkih simptoma bolesti, regresije radiografskog nalaza kao i izlečenja osnovne bolesti.

Literatura

1. Kuruc V, Pavlović S, Vukelić A, Radaković Đ. Bacteriological and clinical characteristics of tuberculosis relapses. ERS Annual Congress: abstract book. Geneva; 1998;370s.
2. Behr MA, Hopewell PC, Paz EA, Kawamura LM, Schecter GF, Small PM. Predictive value of contact investigation for identifying recent transmission of mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:465-9.
3. Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M. The validity of classic symptoms and chest radiographic configurations in predicting pulmonary tuberculosis. Chest 1996;109:420-3.
4. Britton W J, Roche P W, Winter N. Mechanisms of persistence of mycobacteria. Trends Microbiol 1994;2:284-8.
5. Bloch AB, Simone PM, Mc Cray E, et al. Preventing multidrug resistant tuberculosis. JAMA 1996;275:487-9.
6. Kritski AL, Rodrigues de Jesus LS, Andrade MK, Werner-Barroso E, Viera MA, Haffner A, et al. Retreatment tuberculosis cases. factors associated with drug resistance and adverse outcome. Chest 1997;111(5):1162-7.
7. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993;328:521-6.
8. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Revers RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. Chest 1997;111(5):1168-73.
9. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993;328:527-32.
10. Iseman MD. Treatment of multidrug resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993;329:784-90.

Summary

Introduction

Relapses of tuberculosis are fairly rare nowadays and they represent the onset of tuberculosis two, or more than two years after completion of previous treatment.

Material and Methods

In the previous period, relapses of tuberculosis occurred in 141 patients (87 male and 54 female). Their mean age was 46.2 years.

Results

Relapses of tuberculosis occurred after 11.3 years, on average. All patients presented with pulmonary tuberculosis, and two patients also had pulmonary and extrapulmonary tuberculosis (bones). Resistance was one of the statistically significant

factors for relapse of tuberculosis. Resistance to one antituberculous agent was most common - 8 patients, resistance to two drugs - 4 patients, resistance to three drugs - 4 patients, resistance to four drugs in 5 patients. Due to these findings on resistant strains of mycobacterium tuberculosis, a huge number of patients with relapses of tuberculosis had full recovery and completed the treatment.

Conclusion

The importance of resistant strains of mycobacterium tuberculosis is really huge in our conditions. The findings of these resistant strains of mycobacterium tuberculosis and adequate medical treatment are obligatory nowadays.

Key words: Mycobacterium Tuberculosis; Drug Resistance, Microbial; Tuberculosis, Multidrug-Resistant; Recurrence

Rad je primljen 20. IV 2005.

Prihvaćen za štampu 10. VI 2005.

BIBLID.0025-8105;(2006):LIX:11-12:522-525.