

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. tuberculosis* У БОЛЬНЫХ, НАХОДИВШИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В ИНСТИТУТЕ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ В 2000–2002 гг.

**Ю.И. Фещенко, А.А. Журило, А.И. Барбова, Л.В. Веселовский,  
П.С. Трофимова, С.В. Миронченко, Е.В. Спасенко**

*Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев*

**Резюме.** Представлены результаты ретроспективного анализа данных о лекарственной устойчивости (ЛУ) штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из клинического материала больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии с 2000 по 2002 гг. Отмечено увеличение удельного веса химиорезистентных штаммов *M. tuberculosis*. В динамике структуры ЛУ прослеживается тенденция увеличения количества мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, в том числе к 5 и 6 противотуберкулезным препаратам.

**Ключевые слова:** туберкулез, *M. tuberculosis*, чувствительность и устойчивость к химиопрепаратам, мультирезистентность, полирезистентность, монорезистентность.

**РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ *M. tuberculosis*  
У ХВОРИХ, ЯКІ ЗНАХОДИЛИСЯ НА  
СТАЦІОНАРНОМУ ЛІКУВАННІ В ІНСТИТУТІ  
ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ В 2000 – 2002 рр.**

**Ю.І. Фещенко, О.А. Журило, А.І. Барбова,  
Л.В. Веселовський, П.С. Трофімова,  
С.В. Миронченко, О.В. Спасенко**

**Резюме.** Представлені результати ретроспективного аналізу даних щодо медикаментозної стійкості штамів *M. tuberculosis*, виділених з клінічного матеріалу хворих на туберкульоз, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Інституті фтизіатрії і пульмонології з 2000 по 2002 рр. Відмічено збільшення питомої ваги хіміорезистентних штамів *M. tuberculosis*. В динаміці структури медикаментозної стійкості прослідковується тенденція збільшення кількості мультирезистентних штамів *M. tuberculosis*, в тому числі стійких до 5 й 6 протитуберкульозних препаратів.

**Ключові слова:** туберкульоз, *M. tuberculosis*, чутливість та стійкість до хіміопрепаратів, мультирезистентність, полірезистентність, монорезистентність.

**SPREADING AND PROFILE  
OF DRUG RESISTANCE *M. tuberculosis*  
IN PATIENTS OF INSTITUTE  
OF PHTHYSIOLOGY & PULMONOLOGY  
FOR 2000-2002 YEARS**

**Yu.I. Feschenko, O.A. Zhurylo, A.I. Barbova,  
L.V. Veselovsky, P.S. Trofimova,  
S.V. Mironchenko, L.V. Spasenko**

**Summary.** It is presented results of retrospective analysis of drug resistance of *M. tuberculosis*, obtained from a clinical stuff by inpatients of tuberculosis found on fixed treatment in ITP AMS since 2000 until 2002. It was established increasing of rate of drug resistance *M. tuberculosis*. It was revealed tendency of rate rising of multidrug resistant MBT among all drug resistant strains as well as resistant to 5-6 antituberculous drugs.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, susceptible and resistance to drugs, multidrug resistance, poliresistance, monoresistance.

**Адрес для переписки:**

*Журило Александр Анатольевич  
03680, Киев, ул. Н. Амосова, 10*

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского  
АМН Украины*

## ВВЕДЕНИЕ

Современный этап эпидемии туберкулеза в Украине характеризуется нарастанием агрессивных свойств возбудителя, самым важным из которых является формирование у *M. tuberculosis* лекарственной устойчивости (ЛУ) [4].

Возрастающее число резистентных штаммов *M. tuberculosis* представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. ЛУ *M. tuber-*

*culosis* является одной из главных составляющих недостаточной эффективности химиотерапии больных туберкулезом, и, что самое главное, повышает риск распространения инфекции среди здоровых лиц и является причиной появления новых случаев туберкулеза с первичной ЛУ. Лечение больных туберкулезом с ЛУ *M. tuberculosis* требует применения более дорогостоящих химиопрепаратов, длительной госпитализации, обуславливает

высокий удельный вес их инвалидизации и смертности [1].

Основными причинами формирования ЛУ *M. tuberculosis* в условиях восприимчивого макроорганизма являются с одной стороны, изменение иммунного статуса последнего под влиянием окружающей среды, а с другой стороны, изменение генотипа бактериальной популяции под воздействием различных факторов, в том числе и медикаментозной терапии, что приводит к глубоким мутационным изменениям в специфических участках генома *M. tuberculosis* [2, 6].

Мутации, возникшие в бактериальной хромосоме возбудителя туберкулеза, в ходе эволюции постепенно накапливались, закреплялись и привели к тому, что в настоящее время в популяции *M. tuberculosis* стали преобладать штаммы, устойчивые к тем противотуберкулезным препаратам, применение которых в терапии больных туберкулезом было эффективным ещё 10–15 лет назад [5, 7].

Формирование новых биотипов *M. tuberculosis* требует детального изучения их биологических свойств и эпидемиологических аспектов циркуляции в различных регионах страны, новых подходов к их диагностике с целью прогнозирования дальнейшего развития ситуации с химиорезистентным туберкулезом.

Цель работы — изучение распространённости и структуры ЛУ *M. tuberculosis* у больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Институте фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины в 2000–2002 гг.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований 3484 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов, экссудат, отделяемое ран, ликвор) больных туберкулезом.

Для деконтаминации и гомогенизации проб использовали 12,0% раствор  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ . Материал инкубировали в термостате в течение 24 ч, центрифугировали при 3500 об/мин в течение 15 мин, надосадок сливали, а осадок суспендировали в 1,0 мл физиологического раствора и засеивали по 0,2 мл в 2 пробирки с твердой питательной средой (Левенштейна-Йенсена и Финна-2). Посевы

просматривали 1 раз в неделю в течение 8 недель. Выросшие культуры идентифицировали как *M. tuberculosis* в соответствии с «Инструкцією з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції», утверждённой Приказом МЗ Украины № 45 от 06.02.2002 г.

Чувствительность *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам определяли с помощью метода абсолютных концентраций на твердой питательной среде с использованием следующих количеств химически чистых субстанций противотуберкулезных препаратов: изониазида — 1,0 мкг/мл, рифампицина — 20,0 и 40,0 мкг/мл, стрептомицина — 10,0 мкг/мл, этамбутола — 2,0 мкг/мл, этионамида — 30,0 мкг/мл, канамицина — 30,0 мкг/мл. Среду Левенштейна-Йенсена с заданной концентрацией субстанции препарата свертывали при 85°C в течение 20 мин.

Из выросших штаммов *M. tuberculosis* готовили бактериальные взвеси, титровали по стандарту мутности (1,0 МакФарланд), разводили до концентрации  $10^{-2}$  и по 0,2 мл вносили в пробирку без препаратов (контрольную) и в пробирки с субстанциями противотуберкулезных препаратов, которые инкубировали при 37°C. Для контроля объективности результатов исследования использовали чувствительный референс-штамм *M. tuberculosis* — H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>1/47.

Оценку результатов проводили в случае наличия обильного роста штамма H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>1/47 в пробирках без препаратов (контрольных) и отсутствия роста в пробирках с субстанциями препаратов.

Критерием чувствительности *M. tuberculosis* к препарату считали отсутствие роста возбудителя в пробирках с субстанцией препарата или количество выросших колоний было меньше 20. При наличии более 20 колоний в пробирке с «критической» концентрацией субстанции препарата штамм расценивали как устойчивый [9].

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами [8].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика распространенности ЛУ штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, прослеживается четкая тенденция снижения удельного веса штаммов *M. tuberculosis*, чувствительных к

Таблица 1  
Динамика распространенности ЛУ штаммов *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Год	Количество штаммов <i>M. tuberculosis</i>				
	общее	чувствительных		устойчивых	
	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число	%
2000	993	364	36,7 1,5	629	63,3 1,5
2001	1160	387	33,4 1,8	773	66,6 1,8
2002	1331	323	24,3 1,2	1008	75,7 1,2

противотуберкулезным препаратам. Так, в 2002 г. по сравнению с 2000 г. этот показатель снизился в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), по сравнению с 2001 г. — почти в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Соответственно, увеличилось в 1,2 раза количество штаммов *M. tuberculosis* с ЛУ (мульти-, поли- и монорезистентных) — с 63,3% в 2000 г. до 75,7% в 2002 г. ( $p < 0,001$ ).

Динамика структуры ЛУ штаммов *M. tuberculosis* представлена в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что в течение всего периода наблюдения среди циркулирующих ЛУ штаммов *M. tuberculosis* преобладают мультирезистентные изоляты. При этом из года в год прослеживается тенденция увеличения их удельного веса как среди штаммов *M. tuberculosis* с ЛУ, так и среди всех выделенных штаммов *M. tuberculosis*. За последние 2 года количество мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* увеличилось в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) — с 32,5% до 51,6% от общего количества выделенных штаммов, а также незначительно уменьшилось количество поли- и монорезистентных штаммов этого возбудителя. Так, среди всех штаммов *M. tuberculosis* с ЛУ количество полирезистентных вариантов уменьшилось в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) — с 27,9% в 2000 г. до 16,2% в 2002 г., а количество монорезистентных штаммов уменьшилось в 1,3 раза — с 20,7% в 2000 г. до 15,7% в 2002 г. ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, в течение последних лет (2000–2002 гг.) происходит увеличение удельного веса мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* за счёт снижения количества выделяемых моно- и полирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, что яв-

ляется характерным для эпидемии химиорезистентного туберкулёза.

Результаты анализа степени выраженности ЛУ *M. tuberculosis* за последние 3 года свидетельствуют о наметившейся тенденции к снижению количества штаммов *M. tuberculosis*, резистентных к 2 и 3 противотуберкулезным препаратам (табл. 3). Однако, очень важно отметить, что большинство штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из клинического материала больных туберкулезом, были устойчивыми к 4 и более препаратам, что свидетельствует о значительном увеличении ЛУ *M. tuberculosis*.

Удельный вес штаммов *M. tuberculosis*, резистентных к 4 противотуберкулезным препаратам с 2000 г. по 2002 г. возрос более, чем в 1,8 раза — с 20,2% до 37,8% ( $p < 0,001$ ).

По нашим данным, в 2002 г. 20,7% из всех выделенных химиорезистентных штаммов *M. tuberculosis* были устойчивы к 5 противотуберкулезным препаратам. В то же время, в циркулирующей бактериальной популяции в 1,2 раза увеличился удельный вес штаммов *M. tuberculosis* с ЛУ к 6 препаратам — с 10,3% в 2000 г. до 13,0% в 2002 г. ( $p < 0,001$ ).

В настоящее время мы заканчиваем анализ ЛУ штаммов *M. tuberculosis* к отдельным противотуберкулезным препаратам и к их сочетаниям, результаты которого будут опубликованы в следующем сообщении.

Сопоставляя приведенные выше данные с результатами наших предыдущих исследований по изучению динамики изменения ЛУ *M. tuberculosis*,

Таблица 2

Динамика структуры ЛУ штаммов *M. tuberculosis*

Год	Вид ЛУ штаммов <i>M. tuberculosis</i>								
	мультирезистентные			полирезистентные			монорезистентные		
	Абс. число	%, уст.	%, общ.	Абс. число	%, уст.	%, общ.	Абс. число	%, уст.	%, общ.
2000	323	51,3±2,0	32,5±1,5	176	27,9±1,8	17,7±1,2	130	20,7±1,6	13,1±1,1
2001	494	63,9±2,2	42,5±1,8	171	22,1±1,8	14,7±1,2	108	13,9±1,7	9,3±1,1
2002	687	68,1±1,5	51,6±1,4	163	16,2±1,2	12,2±0,9	158	15,7±1,1	11,9±0,9

Примечание. %, уст. — процент от числа устойчивых штаммов;

%, общ. — процент от общего числа выделенных штаммов.

Таблица 3

Динамика степени выраженности ЛУ *M. tuberculosis*

Количество препаратов, к которым устойчивы <i>M. tuberculosis</i>	Количество штаммов <i>M. tuberculosis</i> с ЛУ					
	2000 г.		2001 г.		2002 г.	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2	82	13,5±1,3	105	13,6±1,4	94	11,05±1,1
3	108	17,1±2,2	148	19,1±1,8	147	17,3±1,3
4	127	20,2±1,6	282	36,5±2,0	322	37,8±1,6
5	116	18,4±1,5	150	19,4±1,7	176	20,7±1,4
6	65	10,3±1,2	88	11,4±1,4	111	13,0±1,1

выделенных из клинического материала больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в клинике ИФП, в противотуберкулезных учреждениях г. Киева и некоторых регионах Украины в 1990–1999 гг. [3, 10] необходимо отметить, что современный этап эпидемии туберкулеза в Украине сопровождается неуклонным увеличением количества мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, а также *M. tuberculosis*, устойчивых ко всем основным 6 противотуберкулезным препаратам. По данным нашей лаборатории, в 1993 г. их количество составило 1,0 % от всех выделенных устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, в 1999 г. — 11,7%, в 2002 г. — 13,%, а за 9 месяцев 2003 г. — 20,5%. Анализ динамики циркуляции ЛУ штаммов *M. tuberculosis* в центральном (Винницкая и Полтавская области) и западном (Закарпатская и Львовская области) регионах Украины, а также в г. Киеве показал общую закономерность — увеличение удельного веса ЛУ штаммов *M. tuberculosis*, увеличение количества их мультирезистентных вариантов и снижение монорезистентных, стабилизация количества полирезистентных штаммов *M. tuberculosis*, постепенное увеличение удельного веса штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к 4, 5 и даже к 6 препаратам. Эта тенденция совпадает с нашими данными и отображает общую ситуацию с химиорезистентным туберкулезом в Украине.

#### ВЫВОДЫ

1. За последние 3 года среди циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* значительно возрос удельный вес химиорезистентных штаммов — с 63,3% в 2000 г. до 75,7% в 2002 г.
2. В настоящее время химиорезистентный туберкулез обусловлен в первую очередь мультирезистентными штаммами *M. tuberculosis*, кото-

рые составляют 51,6% от числа всех выделенных штаммов.

3. В период с 2000 г. по 2002 г. отмечена тенденция увеличения удельного веса штаммов *M. tuberculosis* с множественной ЛУ (к 4 препаратам — с 20,2% до 37,8%; к 5 — с 18,4% до 20,7%; к 6 — с 10,3% до 13,0%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Иртуганова О.А., Смирнова Н.С., Слогодская С.В., Мороз А.М.* (2000) Бактериологические методы определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В кн.: Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. Научные труды и матер. конф., 2000 г., Москва, с. 230.
2. *Окуловская С.С., Гуревич Г.Л., Богомазова А.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Проблемы туберкулеза, 6: 6–8.
3. *Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. Клименко М.Т.* (2000) Динаміка змін спектра лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу, виділених від хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в 1990–1999 гг. Укр. хіміотерапевт. журн., 3: 12–16.
4. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Коблянська А.В.* (2003) Хіміорезистентний туберкульоз. Здоров'я, Київ, 133 с.
5. *Albay A., Kisa O., Baylan O.* (2003) The Evaluation of FASTPlaque TB/TM Test for the Rapid Diagnosis of Tuberculosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 3(46): 211–215.
6. *Arora V. K., Visalakshi P.* (2003) Multi-Drug Resistant Tuberculosis in Context of RNTCP. Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences, 3(45): 215–219.
7. *Chopra P., Meena L. S., Singh Y.* (2003) New Drug Targets for Mycobacterium Tuberculosis. Indian Journal of Medical Research, 117: 1–9.
8. *Лакін Г.Р.* (1990) Биометрия. Высш. шк., Москва, 352 с.
9. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. (2002) Наказ МОЗ України № 45, Київ, 118 с.
10. *Журило О.А., Турченко Л.В., Клименко М.Т., Барбова А.І.* (2002) Ситуація з мультирезистентного та полірезистентного туберкульозу в м. Києві. Укр. пульмонол. журн., 3: 36–39.