

ЧАСТОТА ТА ПРОФІЛЬ ПЕРВИННОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ ШТАМІВ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ В 2003–2005 РР.

О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко, С.Г. Ясир, М.Т. Клименко, А.О. Пустовалова

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Результати проведених досліджень свідчать, що впродовж 2003–2005 рр. дещо більше третини штамів мікобактерій туберкульозу, виділених від хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень, мали первинну медикаментозну стійкість до протитуберкульозних препаратів. Наявна тенденція до збільшення кількості таких штамів за рахунок мульти- та полірезистентних варіантів з резистентністю до 4–7 препаратів, переважно ізоніазиду, рифампіцину та їх комбінацій, а також до препаратів II ряду.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз, первинна медикаментозна стійкість, монорезистентність, полірезистентність, мультирезистентність, мікобактерія туберкульозу.

ЧАСТОТА И ПРОФИЛЬ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ШТАММОВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В 2003–2005 ГГ.

А.А. Журило, А.И. Барбова, П.С. Трофимова, С.В. Миронченко, С.Г. Ясир, М.Т. Клименко, А.А. Пустовалова

Резюме. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в течение 2003–2005 гг. несколько больше трети штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, имели первичную медикаментозную устойчивость к противотуберкулезным препаратам. Существует тенденция к увеличению количества таких штаммов за счет мульти- и полирезистентных вариантов с устойчивостью к 4–7 препаратам, в основном изониазиду, рифампицину и их комбинациям, а также к препаратам II ряда.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, первичная медикаментозная устойчивость, монорезистентность, полирезистентность, мультирезистентность, микобактерия туберкулеза.

FREQUENCY AND PROFILE OF *M. tuberculosis* STRAINS RESISTANCE, WHICH WERE ISOLATED FROM PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS IN 2003–2005

A.A. Zhurilo, A.I. Barbova, P.S. Trophimova, S.V. Myronchenko, S.G. Jasyr, M.T. Klimenko, A.A. Pustovalova

Summary. The results of investigations are testifying about common increasing of primary resistance of *M. tuberculosis* to antituberculous medications, during 2003–2005, in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis. Increased quantity of multi- and polyresistance strains with resistance to 4–7 medications, especially to isoniazid, rifampicin and there combinations, the same way as to II-line medications.

Key words: firstly diagnosed pulmonary tuberculosis, primary drug resistance, monoresistance, multi-drug resistance, poly-drug resistance, *Mycobacterium tuberculosis*.

Адреса для листування:

Журило Олександр Анатолійович
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

На даний час в Україні медикаментозна стійкість (МС) збудника туберкульозу є серйозною проблемою в загальному комплексі протитуберкульозних заходів. Високий рівень МС мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (ПТП) призводить до

погіршення епідеміологічної ситуації з хіміорезистентного туберкульозу, що проявляється у маніфестації гостро прогресуючих, ускладнених форм клінічного процесу та високої летальності [1–3].

Особливої небезпеки феномен МС МБТ набуває у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТЛ) — «первинна» МС. Вона є

тим показником, який характеризує епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу та дає підстави для обґрунтування та здійснення необхідних заходів для подолання цієї інфекції [4, 5].

У прийнятій Всесвітньою організацією охорони здоров'я глобальній програмі визначено, що рівень первинної МС МБТ відображає адекватність та ефективність проведення хіміотерапії у хворих із ВДТЛ і в цілому є показником успішного виконання Національної програми боротьби з туберкульозом. У розвинутих країнах світу зі сприятливою епідеміологічною ситуацією стосовно туберкульозу при застосуванні адекватних режимів хіміотерапії питома вага випадків туберкульозу з первинною МС МБТ серед бактеріовиділювачів не перевищує 5,0%, а випадків туберкульозу, які викликані мультирезистентними штамми МБТ не перевищує 3,0% [6].

Отже, метою нашого дослідження стало вивчення динаміки частоти та профілю первинної МС МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ, яких лікували в клініках Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (ІФП) впродовж 2003–2005 рр.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 910 штамів МБТ, які виділили впродовж 2003–2005 рр. від хворих із ВДТЛ на початку їх лікування в клініках ІФП. Чутливість штамів МБТ до ПТП та профіль їх МС визначали за допомогою модифікованого методу пропорцій [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період спостереження достовірно ($p < 0,05$) менша кількість (дещо більше третини) штамів МБТ мали первинну МС (табл. 1). Однак, слід відмітити наявність тенденції ($p > 0,05$) до збільшення частоти їх виділення.

В подальшому інтерес викликав профіль МС штамів МБТ. За даними, наведеними в таблиці 2, простежується перевага розповсюдженості мультирезистентних штамів МБТ кожного року спостереження. Так, в 2004 р. кількість штамів збудника туберкульозу з таким профілем МС збільшилася в 1,2 рази, що зумовило їх переважну ($p < 0,05$) поширеність, і в 2005 р. ця спрямованість змін збереглася. Кількість полірезистентних штамів

МБТ також мала тенденцію до збільшення (в 1,5 разу або на 4,0% з 2003 р. по 2005 р.). Такі зміни зумовлені поступовим щорічним зниженням рівня циркуляції монорезистентних варіантів МБТ — в 1,5 разу впродовж трьох цих років.

Отримані дані свідчать про те, що ситуація з множинної МС у хворих із ВДТЛ в 2003 р. була найбільш сприятливою, а збільшення її рівня в наступні роки спостереження створює більш загрозову ситуацію.

Динаміка ступеня вираженості МС МБТ, залежно від кількості ПТП, також мала негативну спрямованість — тенденція ($p > 0,05$) до зменшення кількості штамів МБТ із МС до 2–3 ПТП та до збільшення кількості штамів МБТ із МС до 4–7 ПТП (табл. 3).

Дані, наведені в таблиці 4, свідчать про достовірне ($p < 0,05$) збільшення у 2004 р. кількості штамів МБТ із первинною МС до ПТП I та II ряду та тенденцію до подальшого їх зростання у 2005 р. Так у 2005 р., в порівнянні з 2003 р., кількість штамів МБТ із первинною МС до Н збільшилася майже в 2,3 разу, до R — приблизно в 2,0. Ця ситуація є дуже несприятливою, оскільки дані препарати є основними й найбільш ефективними для лікування хворих на туберкульоз. Аналогічна ситуація щодо S: до нього були стійкими 41,4% штамів МБТ у 2005 р. в порівнянні з 21,1% у 2003 р. — збільшення в 2 рази. На фоні цього зменшилася, за останні роки, кількість штамів МБТ із МС до E (в 1,3–1,5 разу) та Z (в 1,6 разу).

Із резервних ПТП найбільш високі рівні МС штамів МБТ були у відношенні до Et і K. До цих препаратів були виявлені така ж спрямованість змін: збільшення рівня МС до Et в 2,9 разу та до K — в 2,4.

Отримані результати свідчать, що впродовж 2003–2005 рр. дещо більше третини штамів МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ, мали первинну МС до ПТП. Наявна тенденція до збільшення кількості таких штамів за рахунок мульти- та полірезистентних варіантів з резистентністю до 4–7 препаратів, переважно до H, R та їх комбінацій, а також до препаратів II ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тунгусова О.С., Низовцева Н.И., Тоичкина Т.В. (2005) Влияние лекарственной устойчивости на результаты лечения туберкулеза легких в Архангель-

Таблиця 1

Динаміка первинної МС штамів МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ в 2003–2005 рр.

Рік	Штами МБТ					
	чутливі		Стійі		Всього	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2003	140	65,7±3,3	73	34,3±3,3*	213	100
2004	227	63,1±2,5	133	36,9±2,5*	360	100
2005	211	62,6±2,6	126	37,4±2,6*	337	100

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з кількістю чутливих до ПТП штамів МБТ у цьому ж році.

Таблиця 2

Динаміка профілю МС МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ в 2003–2005 рр.

Рік	Профіль МС МБТ					
	монорезистентність		мультирезистентність		полірезистентність	
	Абс. число	% від загальної кількості штамів	Абс. число	% від загальної кількості штамів	Абс. число	% від загальної кількості штамів
2003	26	12,2±2,2	29	13,6±2,3	18	8,4±1,9
2004	36	10,0±1,5	60	16,7±1,9*	37	10,2±1,5
2005	27	8,0±1,5	57	16,9±2,0#	42	12,4±1,8

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з рівнем інших профілів МС у 2004 р.;
— $p < 0,05$ при порівнянні з рівнем монорезистентності у 2005 р.

Таблиця 3

Динаміка ступеня вираженості МС МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ в 2003–2005 рр. (кількість штамів, % від загальної кількості штамів)

Кількість ПТП, до яких виявлена МС МБТ	Роки спостереження							
	2003		2004		2005		2003–2005	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2	10	4,7±1,4	23	6,4±1,2	17	5,0±1,2	50	5,5±0,7
3	17	7,9±1,8	25	6,9±1,3	24	7,1±2,7	66	7,3±0,8
4	11	5,1±1,5	22	6,1±1,2	29	8,6 ±1,5	62	6,8±0,8
5	6	2,8±1,2	18	5,0±1,1	16	4,7±1,1	40	4,4±0,6
6	3	1,4±0,8	9	2,5±0,8	10	2,9±0,9	22	2,4±0,5
7	–	–	–	–	3	0,9±0,5	3	0,3±0,1

Таблиця 4

Профіль МС МБТ, виділених від хворих із ВДТЛ в 2003–2005 рр. (кількість штамів)

ПТП	Роки спостереження							
	2003		2004		2005		2003–2005	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
H	44	18,4± 2,5	95	39,8± 3,6*	100	41,8±3,2*	239	100
R	45	21,3± 2,9	77	36,5± 3,3*	89	42,2±3,4*	211	100
S	60	21,1 ±2,4	107	37,5± 2,9*	118	41,4±2,9*	285	100
E	29	41,4± 5,8	19	27,1±5,3	22	31,4±5,5	70	100
Z	–	–	15	62,5±9,8	9	37,5±9,8	24	100
Et	16	15,1± 3,5	43	40,6± 4,7*	47	44,3±4,8*	106	100
K	10	15,9 ±4,6	29	46,0± 6,2*	24	38,1±6,1*	63	100

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні рівнем МС до цього ж препарату в 2003р.

- ской області. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 9: 38–42.
- Асмолов О.К., Ніколаєвський В.В., Кресюк В.Й. (2005) Медикаментозна резистентність туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження. Укр. пульмон. журн., 2: 9–15.
 - Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. (2005) Лекарственная устойчивость — актуальная проблема фтизиатрии. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 7: 3–9.
 - Петренко В.М., Литвиненко Н.А. (2005) Эффективность применения в клинике краткосрочного кон-
 - тролируемого лечения (DOTS) больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туберкулеза, 3: 16–20.
 - Фещенко Ю.І. (2005) Этапы борьбы с туберкулезом та програма DOTS. Укр. мед. часопис, 3(47): 5–12.
 - Сазыкин В.Л. (2005) Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интеграционных оценок. Пробл. туберкулеза и болезней легких, 5: 36–39.
 - Фещенко Ю.І., Журило О.А., Клименко М.Т., Трофімова П.С. (2002) Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. В кн.: Наказ МОЗ України № 45. Київ, с. 1–118.