

УДК: 616.-002.5-08:615.015.8-07

І.О. Новожилова, О.В. Павленко
МОНІТОРИНГ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ
ЗА 1996-2000 РОКИ

Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України

При значному погіршенні епідеміологічної ситуації по туберкульозу в 90-х роках проблема медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до хіміопрепаратів набула особливої актуальності. Полірезистентний туберкульоз відіграє провідну роль в зростанні захворюваності і смертності, створюючи серйозну загрозу здоровій популяції [2, 5]. В структурі загальної епідемії туберкульозу окремо виділяють епідемію хіміорезистентного туберкульозу. За даними літератури, первинна лікарська стійкість по Україні складає $4,7 \pm 1,5$ %, а вторинна — $34,8 \pm 14,1$ %, в тому числі у вперше виявлених хворих — $21,2 \pm 9,1$ %, у хворих з рецидивами туберкульозу $37,1-17,3$ %, при хронічному процесі $72,1 \pm 15,4$ % [3]. Лікування хворих, які виділяють медикаментозностійкі до традиційних протитуберкульозних препаратів МБТ, на сьогоднішній день є неефективним [7, 9]. Такі хворі, як правило, залишаються бактеріовиділювачами та інфікують медикаментозностійкими збудниками оточуючих осіб (дітей і дорослих).

З метою встановлення частоти та профілю медикаментозної стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів вивчено культури збудника, що одержані від 940 хворих на туберкульоз легень, які знаходились на лікуванні в Львівському регіональному фтизіопульмонологічному центрі (ЛРФПЦ) з 1996 по 2000 роки і у яких було проведено визначення медикаментозної чутливості.

Посів харкотиння проводився на щільне живильне середовище Левенштейна-Йенсена. Масивність росту мікробної популяції оцінювалась за трьома ступенями: незначне бактеріовиділення — від 1 до 20 колоній, помірне — від 21 до 100 колоній, значне — більше 100 колоній. Медикаментозна чутливість МБТ визначалась методом абсолютних концентрацій. Культура вважалась чутливою при наявності на середовищі Левенштейна-Йенсена, що містить препарат, менше 20 колоній мікобактерій при значному рості в контролі. Використовувались наступні концентрації препаратів (мкг/мл): стрептоміцин — 5, 10, 50; ізоніазид — 1, 5, 25; рифампіцин — 20, 50; етамбутол — 2, 5; канаміцин — 30, 50; ПАСК — 1, 5, флуоренізид — 1, 5, 25.

Статистичну обробку даних здійснювали за загальноприйнятим методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин і довірчих інтервалів ($p = 0,05$ і $p = 0,01$). Відсоток стійких культур по кожному із препаратів визначали методом внутрішньої нормалізації (загальну кількість досліджених культур приймали за 100 %).

За результатами наших досліджень хіміорезистентність була виявлена у 582 хворих, що складало 61,9 % всіх обстежених за період з 1996 по 2000 рр. Динаміка середньої питомої ваги медикаментозної стійкості збуд-

ника туберкульозу на протязі п'ятирічного періоду виявилась наступною: 1996 р. — 51,8 %, 1997 р. — 68,6 %, 1998 р. — 58,4 %, 1999 р. — 83,3 %, 2000 р. — 61,5 % (рис. 1).

Необхідно мати на увазі, що визначення чутливості мікобактерій туберкульозу проводилось не всім бактеріовиділювачам, як це повинно б бути, а лише частині з них, причому найчастіше — при підозрі на наявність резистентності. Враховуючи, що питома вага медикаментозно стійких штамів МБТ обчислювалась при достатній кількості спостережень, наші результати для оцінки динаміки даного показника можна вважати репрезентативними.

Отже, хвилеподібний характер змін загального рівня чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів протягом останніх п'яти років обумовлений не лише об'єктивними, але й, до певної міри, суб'єктивними факторами. Так, зменшення асортименту протитуберкульозних препаратів через недостатнє фінансування протитуберкульозних установ в окремі роки, привело до неможливості застосування адекватної хіміотерапії у всіх контингентів хворих, неминучим наслідком чого було зростання лікарської стійкості збудника. Це знайшло підтвердження і в наших подальших дослідженнях. Проте, навіть враховуючи вплив суб'єктивних факторів, слід визнати, що чітка тенденція до зростання питомої ваги медикаментозної стійкості збудника туберкульозу все ж таки простежується.

Вивчення популяції медикаментозностійких мікобактерій туберкульозу дозволило провести структурний аналіз та виявити деякі особливості даного феномену.

Аналіз показав, що найчастіше виявляється стійкість МБТ до трьох і більшої кількості протитуберкульозних препаратів, так звана полірезистентність, середня питома вага якої за п'ять останніх років склала 56,7 %. Набагато рідше зустрічалась бірезистентність (24,1 %) і ще рідше — монорезистентність (19,2 %).

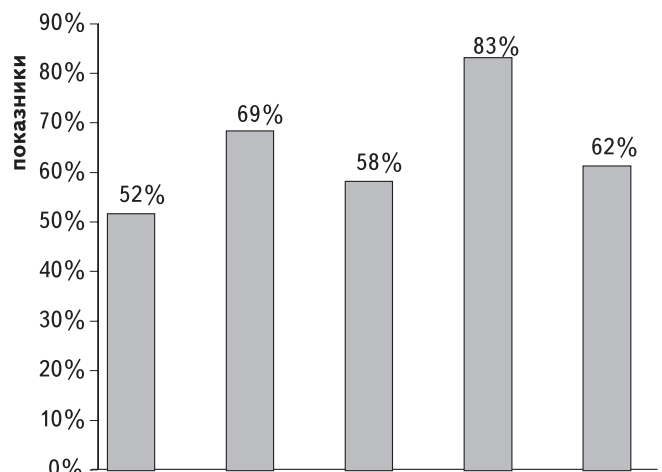


Рис.1. Динаміка показника середньої питомої ваги стійкості збудника туберкульозу в 1996–2000 рр.

Динаміка частоти виявлення хіміорезистентних штамів МБТ в залежності від кількості препаратів з 1996 по 2000 рр. представлена в таблиці №1.

Таблиця 1

Частота виявлення хіміорезистентних штамів МБТ у хворих на туберкульоз легень в 1996–2000 рр. (за даними бактеріологічних обстежень пацієнтів стаціонару ЛРФПЦ)

| Роки | Кількість хіміорезистентних хворих | | | | | | Всього | |
|-------|------------------------------------|------|---------------|------|-----------------|------|--------|------|
| | Монорезистентні | | Бірезистентні | | Полірезистентні | | | |
| | Абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1996 | 29 | 24,6 | 19 | 16,1 | 70 | 59,3 | 118 | 20,3 |
| 1997 | 18 | 22,2 | 11 | 13,6 | 52 | 64,2 | 81 | 13,9 |
| 1998 | 56 | 31,4 | 45 | 25,3 | 77 | 43,3 | 178 | 30,6 |
| 1999 | 22 | 22,0 | 22 | 22,0 | 57 | 57,0 | 101 | 17,8 |
| 2000 | 15 | 14,4 | 15 | 14,4 | 74 | 71,2 | 104 | 17,9 |
| Разом | 140 | 24,1 | 112 | 19,2 | 330 | 56,7 | 582 | 100 |

Щодо полірезистентності — хоча чіткої хронології в зростанні цього показника не виявлено, в цілому відмічається тенденція до його збільшення: від 59,3 % у 1996 р. до 71,2 % в 2000 р. Відповідно до цього, знизилась схильність збудника туберкульозу до монорезистентності. Якщо цей показник у 1996 р. був 24,6 %, то у 2000 р. він складав всього 14,4 %.

Нами встановлена тенденція в розвитку лікарської стійкості МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів. Для цього на основі спостереження за хворими на туберкульоз легень, що знаходились на стаціонарному лікуванні в ЛРФПЦ, протягом п'ятирічного періоду вивчена структура медикаментозної стійкості збудника туберкульозу. Питома вага резистентності МБТ до кожного із протитуберкульозних препаратів обраховувалась виходячи із загальносумарного показника лікарської стійкості. Результати аналізу структури медикаментозної стійкості МБТ відображені в таблиці 2.

Таблиця 2

Сумарна лікарська стійкість збудника туберкульозу (в %) за п'ятирічний період (1996–2000 рр.)

| Препарат | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | Середня питома вага за п'ять років |
|--------------|------|------|------|------|------|------------------------------------|
| Стрептоміцин | 30,1 | 28,0 | 33,8 | 25,1 | 27,3 | 29,4 |
| Ізоніазид | 26,8 | 29,8 | 23,8 | 22,5 | 24,3 | 25,2 |
| Етамбутол | 16,4 | 18,3 | 20,2 | 27,6 | 21,7 | 20,7 |
| Рифампіцин | 16,9 | 18,8 | 16,6 | 14,9 | 18,1 | 16,9 |
| Канаміцин | 8,9 | 4,6 | 3,6 | 8,4 | 7,6 | 6,5 |
| ПАСК | 0,9 | 0,5 | 2,0 | 1,5 | 1,0 | 1,3 |

В таблиці не представлено і з подальшого аналізу виключено флуоренізид, який з 1996 року застосовувався в режимах хіміотерапії в ЛРФПЦ. Це пов'язано з тим, що одержані нами результати (значна питома вага резистентності, перехресна стійкість до ізоніазиду та інше) потребують більш детального вивчення.

За даними, що представлені в таблиці 2, середня (за п'ять років) питома вага стрептоміцин-резистентних МБТ була 29,4 %, ізоніазид-резистентних МБТ — 25,2 %, етамбутол-резистентних МБТ — 20,7 %, ри-

фампіцин-резистентних — 16,9 %, канаміцин-резистентних МБТ — 6,5 % і ПАСК-резистентних МБТ — 1,3 %. Ці показники в цілому відповідають даним, що наведені іншими авторами [1, 4, 8]. Аналізуючи питому вагу резистентності збудника туберкульозу до окремих протитуберкульозних препаратів в хронологічному порядку (з 1996 по 2000 рр.) ми не виявили чітко вираженої закономірності до зростання цього показника стосовно будь-якого препарату. Періоди зростання кількості штамів резистентних до певного протитуберкульозного препарату чергувалися з періодами його зниження. Тобто цей процес носив хаотичний характер.

Оскільки нами була встановлена чітка тенденція до збільшення показника загальної резистентності збудника туберкульозу протягом останніх 5-ти років, і це підтверджено даними інших авторів [2], виявлені розбіжності щодо окремих препаратів могли бути пов'язані лише з недотриманням стандартних режимів лікування.

Важливим показником в структурі медикаментозної резистентності МБТ, який вважається основною причиною неефективного лікування, є полірезистентність. Вивчення п'ятирічної динаміки полірезистентності виявило явне зростання стійкості збудника туберкульозу до п'яти протитуберкульозних препаратів (в 1996р. — 25,7 %, в 2000р. — 33,8 %). Полірезистентність до трьох і чотирьох препаратів навпаки знизилась (в 1996р. — 31,4 %, в 2000р. — 22,9 % і в 1996р. — 35,7 %, в 2000р. — 25,7 % відповідно). Полірезистентність штамів МБТ найчастіше виявлялась до наступних комбінацій протитуберкульозних препаратів: Н+Е+S, Н+Е+R, Н+S+R+E, Н+S+K+R.

Характеристика спектру лікарської чутливості збудника не може бути повноцінною без виділення множинної або мультирезистентності. Це поняття включає в себе одночасну стійкість до ізоніазиду і рифампіцину — найбільш ефективних в даний час препаратів для лікування туберкульозу.

За результатами проведених нами досліджень, кількість мультирезистентних штамів по відношенню до всіх резистентних культур була наступною: в 1996 р. — 44,1 %, в 1997 р. — 49,4 %, в 1998 р. — 32 %. В 1999 р. — 23,8 % і в 2000 р. — 42,3 %. Як бачимо, цей показник не мав значних коливань протягом п'яти років, за винятком 1999 року, коли він був найнижчим. Саме в цьому році ситуація по забезпеченню протитуберкульозних стаціонарів препаратами була найгіршою, особливо стосовно ізоніазиду і рифампіцину, тому і відмічалось різке падіння питомої ваги мультирезистентності.

За даними Окуловської С.С. (1999), феномен медикаментозної резистентності в 56 % супроводжується підвищенням інтенсивності росту та масивності бактеріовиділення [4]. За результатами наших досліджень питома вага масивного бактеріовиділення у хіміорезистентних хворих була ще вищою. Так, у 83,3 %* хіміорезистентних бактеріовиділювачів ріст МБТ був значним. Помірне бактеріовиділення мали 14,6 %* з них, а незначне — лише 4,1 %*. Розподіл штамів МБТ за швидкістю росту в залежності від масивності бактеріовиділення виявив наступне: при значному бактеріовиділенні в строки менше 30–40 діб виростало

* — Відсоток обраховано від загальної кількості хіміорезистентних за 5 років; ** — Відсоток обраховано від кількості резистентних хворих у 2000 році

66,7 %** штамів МБТ, в строки від 41 і більше діб — 33,3 %**. При помірному бактеріовиділенні: 55,6 %** і 44,4 %**, а при незначному бактеріовиділенні: 31,0 %** і 69,0 %** резистентних штамів МБТ виростали у строки до 30–40 діб і більше 40 діб відповідно. Вцілому 50,1 %** хіміорезистентних штамів виростало в строки до 30–40 діб і такий ріст можна вважати інтенсивним.

Підсумовуючи вищенаведені дані, можемо сказати, що інтенсивність росту хіміорезистентних штамів збудника туберкульозу є прямо пропорційною до масивності бактеріовиділення, а саме: чим масивніше бактеріовиділення, тим швидше з'являються колонії хіміорезистентних штамів.

Отже, проведений нами моніторинг медикаментозної стійкості збудника туберкульозу за 1996–2000 рр. дозволив не тільки простежити динаміку зростання даного показника, але й виявити деякі тенденції цього процесу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що середня питома вага медикаментозної стійкості збудника туберкульозу за період з 1996 по 2000 рр. складала 61,9 % і мала неухильну тенденцію до динамічного зростання.

2. В структурі резистентності переважала стійкість МБТ до стрептоміцину, ізоніазиду і етамбутолу. При цьому найбільший відсоток припадав на полірезистентність, яка зросла з 59,3 % у 1996 році до 71,2 % у 2000 році і найчастіше виявлялась до сукупності препаратів: H+E+S, H+E+R, H+S+E+R, H+S+E+K+R.

3. Медикаментозна стійкість збудника туберкульозу, як одна з його біологічних властивостей, в певній мірі супроводжується підвищенням інтенсивності росту і масивності бактеріовиділення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дорожжова І.Р., Попов С.А., Медведєва І.М. Моніторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979–1998 гг. // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 5. — С. 6–22.
2. Мельник В.М. Проблеми стандартизації епідеміологічного контролю за резистентністю до антимікобактеріальних препаратів в Україні та шляхи їх вирішення // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 3. — С. 8–11.
3. Мельник В.М. Туберкулез на Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) // Пробл. туберкулеза. — 2000. — 5. — С. 28.
4. Окуловская С.С., Гуревич Г.Л., Богомазова А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Пробл. туберкулеза. — 1999. — № 6. — С. 6–8.
5. Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству / П.Е. Фармер, А.С. Кононец, С.Е. Борисов и др. // Гарвардская мед.школа / Институт "Открытое общество". — Москва, 1999.
6. Пухлик Б.М. Проблема химиорезистентного туберкулеза и возможности ее решения // Укр. хіміотерапевт. журн. — 1999. — № 2. — С. 37–42.
7. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні та діяльність протитуберкульозної служби // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 3. — С. 5–9.
8. Чернушенко Э.Ф., Клименко М.Т., Журило А.А. Микробиологична діагностика туберкульозу в сучасних умовах // Журнал практичного лікаря. — 2000. — № 3. — С. 13–16.
9. Хоменко А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственноустойчивыми микобактериями // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 4.

МОНІТОРИНГ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЗА 1996–2000 РОКИ

І.О. Новожилова, О.В. Павленко

Резюме

Проведено п'ятирічний моніторинг медикаментозної стійкості збудника туберкульозу у 582 хворих. Встановлено, що середня питома вага хіміорезистентних мікобактерій туберкульозу складає 61,9 % і має тенденцію до динамічного зростання. Структурний аналіз хіміорезистентності виявив деякі особливості цього явища. Підтверджено, що медикаментозна стійкість збудника туберкульозу супроводжується підвищенням інтенсивності росту і масивності бактеріовиділення.

THE MONITORING OF TUBERCULOSIS PATHOGEN DRUG RESISTANCE FOR THE PERIOD OF 1996–2000

I.O. Novozhilova, O.V. Pavlenko

Summary

The 5-year monitoring of tuberculosis pathogen drug resistance was conducted in 582 patients. It was proved that the prevalence of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis was 61,9 % and continued to grow. It was confirmed that drug resistance of the pathogen had been accompanied by increasing intensity and massiveness of sputum bacteria production.

УДК 616.24 - 002.54/.57 - 085.2/.3 - 036.82

Й.Б. Бялик, Л.М. Циганкова, Ж.Е. В'ялих, І.В. Случ, Н.А. Литвиненко ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ 5-МІСЯЧНОЇ ПОЛІХІМОТЕРАПІЇ ІЗ 5 ПРЕПАРАТІВ В ДЕНЬ У ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України

Підвищення ефективності та скорочення строків хіміотерапії хворих на туберкульоз легень, особливо бациллярний і деструктивний, залишаються одними з основних завдань фтизіатрії. На даний час високоефективні і одночасно найменш тривалі (6–8 міс) режими хіміотерапії у хворих з вперше виявленим деструктивним туберкульозом легень (ДТЛ) складаються в перші 2–3 міс

лікування із 4 найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів (ПТП) — ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, стрептоміцину або етамбутолу, що вживаються щоденно. Зрідка вживають лише 3 препарати (ізоніазид, рифампіцин і піразинамід) щоденно, а іноді — 5 препаратів (з щоденним вживанням 3-х із них і через день — 2 препаратів). Таким чином, на інтенсивному етапі хіміотерапії (перші 2–3 міс) досі кожний день вживалось у даного контингенту хворих не більше 4 препаратів, а в наступні 3–6 міс — 2–3 препарати щоденно або інтермі-