

Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський, О. К. Асмолов
МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ,
ЩО БУЛИ ВИДІЛЕНІ ВІД ХВОРИХ В МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ
ПРОТЯГОМ 2000–2002 рр.

Одеський державний медичний університет

На цей час в Україні, як і більшості держав СНД та багатьох інших країнах світу, спостерігаються високі показники захворюваності на туберкульоз. Епідемія туберкульозу в Україні зареєстрована з 1995 р. Захворюваність на усі форми туберкульозу за останні 10 років зросла майже в 2,1 рази і в 2001 р. склала 68,6 випадків на 100000 населення [8].

Однією з головних причин такого стану є розповсюдження штамів мікобактерій, які резистентні до лікарських препаратів. На цей день спектр протитуберкульозних засобів є досить обмеженим та включає близько десяти препаратів. Резистентність збудника до одного або декількох з них значно знижує ефективність лікування, при цьому набагато збільшуються витрати часу та коштів на лікування хворого [5, 7].

Розрізняють монорезистентність (стійкість до одного будь-якого препарату) та полірезистентність (стійкість до двох або більше препаратів). Серед полірезистентних особливо небезпечними є мультирезистентні штами (MDR — multi-drug resistant), тобто стійкі одночасно до двох найбільш ефективних протитуберкульозних засобів — ізоніазиду та рифампіцину. З клінічної та епідеміологічної точок зору дуже важливо також розрізняти первинну (виявлену у хворих, у яких туберкульоз діагностовано вперше і які ніколи не лікувалися протитуберкульозними засобами) та вторинну, або набуту резистентність, виявлену у хворих, що лікувалися протитуберкульозними препаратами більш ніж 4 тижні [1].

Спалахи мультирезистентного туберкульозу відмічаються останнім часом у багатьох країнах світу, у тому числі у США та Західній Європі [9, 12]. Але рівні розповсюдженості таких штамів у цих країнах є невисокими, складаючи від 0 до 2–3 %.

На жаль, епідеміологія моно-, полі- та мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* на території країн Східної Європи, Балтії та СНД досліджена абсолютно недостатньо. Дуже високі рівні первинної мультирезистентності (від 10 до 14 %) були зареєстровані в Естонії протягом 2000–2001 рр [11]. В Росії, за окремими оцінками, первинна резистентність хоча б до одного з препаратів складає від 6,6 % (Орловська область) до 33–44 % (Архангельська, Самарська області) [10, 13]. Слід підкреслити, що ці дані не завжди порівняльні між собою, бо вони отримані за допомогою різних методів досліджень — бактеріологічних та молекулярно-генетичних.

В Україні інформація щодо розповсюдженості резистентних штамів збудника туберкульозу майже відсутня. Окремі автори відмічають первинну мультирезистентність у 14,9 % випадків [4]. У 2001 р. усереднені рівні моно-, мульти- та полірезистентних штамів (не враховуючи окремо первинну та вторинну резистентність) серед усіх досліджених у м. Києві склали 13,7 %; 18,9 % та 23,3 % від-

повідно, причому було доведено суттєве підвищення показників стійкості до 3–6 препаратів протягом останніх 6 років [6]. У доступній літературі інформація щодо рівнів резистентності мікобактерій для інших регіонів України відсутня.

На жаль, на цей час бактеріологічні лабораторії не включають інформацію щодо показників резистентності до протитуберкульозних препаратів у звіти протитуберкульозних установ та місцевих органів охорони здоров'я. Таким чином, неможливо спрогнозувати подальший хід епідемічних процесів, що є дуже важливим для боротьби з епідемією туберкульозу у нашій державі.

Метою дослідження було визначення динаміки показників первинної та набутої моно-, полі- та мультирезистентності збудника туберкульозу до протитуберкульозних препаратів в Миколаївській області України протягом 2000–2002 рр.

З метою вивчення ситуації щодо розповсюдження резистентних штамів *M. tuberculosis* нами було проведено ретроспективний аналіз даних бактеріологічних досліджень на стійкість до протитуберкульозних препаратів, що були виконані у лабораторії Миколаївського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом 2000–2002 рр.

Згідно з діючим до 2002 р. на території України Наказом Міністерства охорони здоров'я СРСР № 558 від 8 червня 1978 р. [3], усі виділені культури *M. tuberculosis* тестувалися на резистентність до 6-ти препаратів: ізоніазиду, стрептоміцину, канаміцину, етамбутолу, рифампіцину та етіонамиду у таких концентраціях:

Стрептоміцин — 5 мкг/мл та 50 мкг/мл;

Ізоніазид — 1 мкг/мл та 5 мкг/мл;

Етіонамід — 30 мкг/мл;

Канаміцин — 30 мкг/мл;

Етамбутол — 2 мкг/мл та 5 мкг/мл;

Рифампіцин — 20 мкг/мл.

Дослідження лікарської стійкості проводилися методом абсолютних концентрацій з використанням аптечних таблетованих або рідких лікарських форм.

З лютого 2002 р. на території України ввійшов в дію новий Наказ Міністерства охорони здоров'я № 45 від 6 лютого 2002 р. [2]. Згідно з цим Наказом, передбачається поступовий перехід до тестування виділених штамів мікобактерій на чутливість до препаратів методом пропорцій з використанням хімічно чистих субстанцій лікарських препаратів, що відповідає вимогам міжнародних стандартів. Але у 2002 р. у лабораторіях Миколаївського обласного протитуберкульозного диспансеру, як і у більшості лабораторій України, за відсутності відповідних умов для цього, тести на лікарську стійкість виконувалися методом абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна-Йенсена з вищезазначеними концентраціями аптечних таблетованих препаратів.

Слід звернути увагу на те, що важливе клінічне та епідеміологічне значення мають показники окремо пер-

винної та вторинної, або набутої лікарської резистентності. Як відомо, у лабораторних журналах ця інформація відсутня. Тому нами було проведено докладний аналіз та співставлення даних лабораторної служби з даними із картотек та історій хвороб пацієнтів з метою виявлення, чи лікувався цей пацієнт від туберкульозу раніше, або хворобу в нього виявлено вперше. Таким чином, нам вдалося з певною долею імовірності відокремити показники первинної та вторинної резистентності.

Нами був проведений аналіз динаміки загальних показників моно- та полірезистентності у 2000 та 2002 рр. Ці дані наведені у табл. 1.

Як видно з таблиці, у 2002 р. спостерігається певне зростання загальної кількості виділених штамів мікобактерій (в 1,35 рази) та кількості штамів, резистентних хоча б до одного із препаратів (в 1,38 рази). Відносні показники рівнів резистентності протягом 2000–2002 рр. залишалися майже однаковими (18,2 % та 18,7 % відповідно), але спостерігалось певне зростання питомої ваги штамів з первинною резистентністю (від 4,8 % у 2000 р. до 6,3 % у 2002 р., $p < 0,05$), що є несприятливим прогностичним показником. Показники вторинної, тобто набутої резистентності, виявилися досить високими та склали від 44,1 % до 47,6 %.

Досить цікавими виявилися результати аналізу резистентності штамів до окремих препаратів (рис.). По-перше, як і очікувалось, показники вторинної резистентності до усіх препаратів значно перевищували показники первинної резистентності. У 2002 році, наприклад, рівні вторинної резистентності до ізоніазиду, етамбутолу та канаміцину перевищували показники первинної у 26,2; 48,3 та 43,5 разів відповідно.

Серед штамів, що були виділені від первинних хворих, найвищими були показники резистентності до стрептоміцину та ізоніазиду, у 2002 р. — також до рифампіцину та етіонаміду. Серед штамів, виділених від хронічних хворих, як і для первинних хворих, найвищою була резистентність до стрептоміцину та ізоніазиду.

Слід підкреслити, що протягом 2000–2002 рр. спостерігалось зростання показників вторинної резистентності до усіх досліджених препаратів (крім рифампіцину). Найбільш суттєвим було зростання резистентності до ізоніазиду (близько 20 %) та етіонаміду (більш ніж в 2 рази). Відносні показники вторинної резистентності до рифампіцину незначно знизилися (від 10,7 до 9,5 %), але

Таблиця 1
Динаміка виявлення резистентних штамів *M. tuberculosis* в Миколаївській області 2000 та 2002 рр.

Результати бактеріологічних досліджень	Рік	
	2000	2002
Всього зроблено посівів	12482	13909
Кількість виділених культур <i>M. tuberculosis</i> , з них:	2221	2989
— виявлені у осіб, в яких туберкульоз діагностовано вперше	1459	2093
— виявлені у пацієнтів, що лікувалися від туберкульозу раніше	762	896
Кількість та відсоток резистентних штамів, з них:	406 / 18,2 %	558 / 18,7 %
— виділені від пацієнтів, що лікувалися від туберкульозу раніше;	336 / 44,1 %	426 / 47,6 %
— виділені від осіб, в яких туберкульоз діагностовано вперше	70 / 4,8 %	132 / 6,3 %

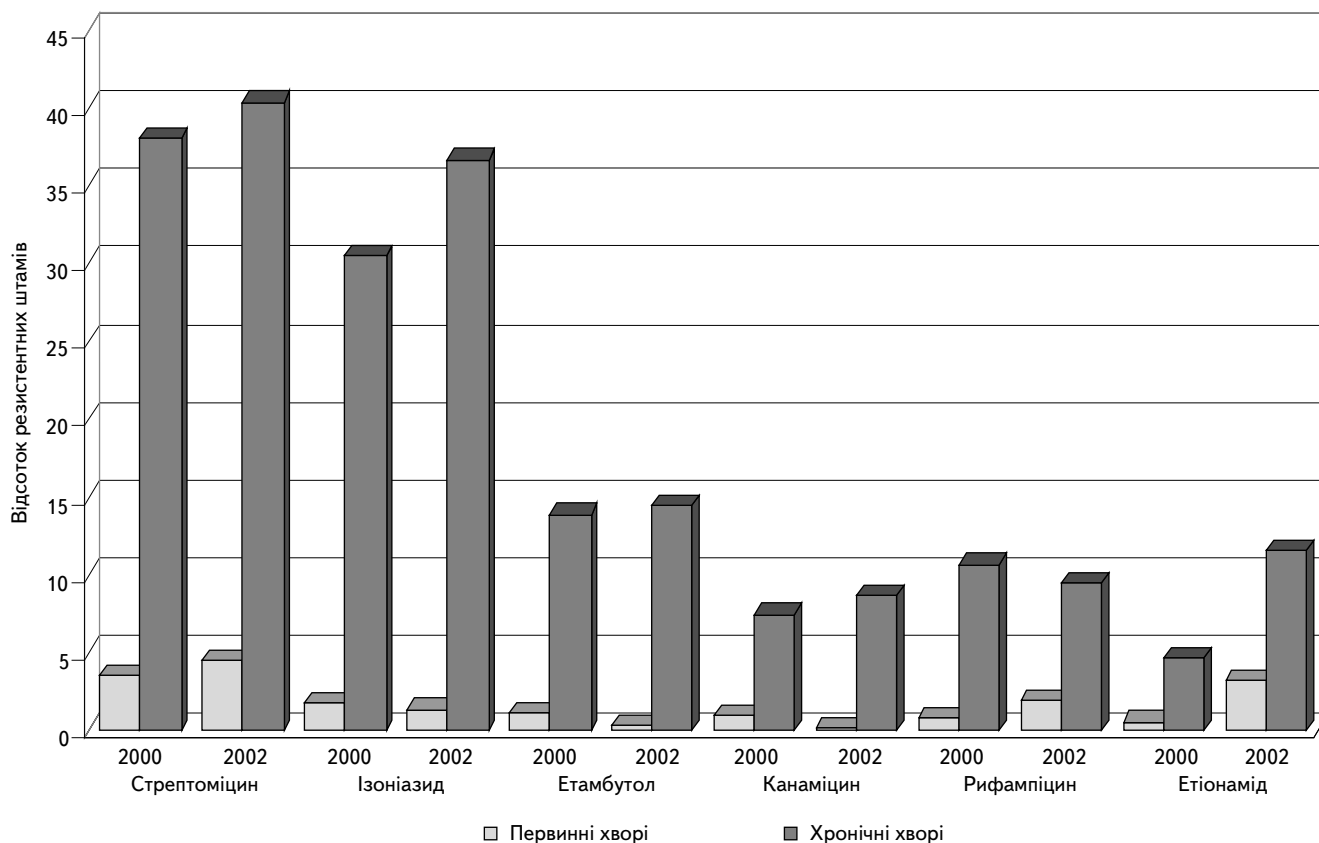


Рис. Динаміка показників резистентності до окремих препаратів у 2000 та 2002 рр.

Таблиця 2

Показники мульти- та полірезистентності штамів *M. tuberculosis* у 2000 та 2002 рр.

Рік	Штами, що виділені від первинних хворих		Штами, виділені від хворих, які лікувалися раніше	
	2000	2002	2000	2002
Всього досліджено штамів	1459	2093	762	896
Резистентні штамів	70/4,8 %	132/6,3 %	336/44,1 %	427/47,6 %
Резистентні до 1-го препарату	45/3,1 %	72/3,4 %	143/18,8 %	89/9,9 %
— до 2-х препаратів	10/0,7 %	27/1,3 %	92/12,1 %	124/13,8 %
— до 3-х препаратів	4/0,3 %	23/1,1 %	51/6,7 %	62/6,9 %
— до 4-х препаратів	4/0,3 %	9/0,4 %	21/2,8 %	107/11,9 %
— до 5-ти препаратів	2/0,15 %	—	20/2,6 %	9/1,0 %
— до 6-ти препаратів	5/0,3 %	1/0,05 %	9/1,2 %	36/4,0 %
— мультирезистентні	9/0,6 %	13/0,6 %	66/8,7 %	68/7,6 %

спостерігалось зростання абсолютної кількості резистентних культур.

Щодо первинної резистентності, було відмічено зростання питомої ваги штамів, резистентних до стрептоміцину (на 25 %), рифампіцину та етіонаміду (у 2,5 та 5,1 разів відповідно). Відносні показники первинної резистентності до ізоніазиду, етамбутолу та канаміцину знизилися у 2002 році на 20 %, у 4 та 5 разів відповідно. Необхідно відмітити, що взагалі рівні первинної резистентності до етамбутолу та канаміцину виявилися досить низькими.

Як було зазначено вище, перелік ефективних протитуберкульозних препаратів на цей час є досить обмеженим. Тому особливого значення набувають проблеми зростання рівнів полі- та мультирезистентності. Аналіз показників лікарської стійкості мікобактерій до 2-х та більшої кількості препаратів, а також мультирезистентності наведений у табл. 2.

Серед штамів, які були виділені від хворих, що не лікувалися раніше від туберкульозу, більше половини були монорезистентними, тобто стійкими лише до одного з препаратів. Протягом 2000–2002 рр. їх питома вага зросла від 3,1 % до 3,4 % від усіх досліджених штамів. Значно зросла кількість штамів, резистентних до двох та (від 0,7 % до 1,3 %, тобто майже у 2 рази, $p < 0,001$) та трьох препаратів (від 0,3 % до 1,1 %, тобто більш ніж в 3 рази, $p < 0,001$).

Аналіз даних щодо резистентності штамів, виділених від хронічних хворих, показав, що монорезистентних штамів серед них було менше, ніж 50 %, тобто переважали мульти- та полірезистентні бактерії. Частка монорезистентних штамів протягом 2000–2002 рр. знизилася від 18,8 % до 9,9 % ($p < 0,001$), але в той же час спостерігалось зростання кількості штамів, стійких до 4-х та 6-ти препаратів (від 2,8 % до 11,9 % та від 1,2 % до 4,0 %, тобто більш ніж в три рази).

Показники мультирезистентності як серед штамів, виділених від захворівших вперше, так і від хронічних хворих, виявилися досить низькими, особливо у першій групі, та майже не змінилися протягом 2000–2002 рр. Так, у 2000 р. серед 70 резистентних штамів, виділених від осіб, що ніколи не лікувалися від туберкульозу мульт-

тирезистентними були 9 (12,9 %), а у 2002 р. — 13 (9,8 %). Значно вищими, як і очікувалося, були показники вторинної мультирезистентності: 66 (19,6 %) та 68 (15,9 %) у 2000 та 2002 р. відповідно.

Таким чином, загальною тенденцією, що виявляється під час аналізу даних бактеріологічних досліджень у Миколаївському обласному протитуберкульозному диспансері, є зростання кількості резистентних виділених культур *M. tuberculosis* та певне збільшення показників резистентності мікобактерій до протитуберкульозних препаратів, особливо серед штамів, виділених від хворих, що лікувалися раніше. Особливої уваги заслуговує те, що спостерігається зростання кількості штамів, стійких до декількох препаратів, виражене як серед штамів, виділених від осіб, в яких туберкульоз діагностовано вперше, так і від хронічних хворих. Це явище було відмічено і в попередніх публікаціях [6] і є досить небезпечним в клінічному та епідеміологічному відношенні.

Найбільш вираженою, як серед вперше виявлених, так і хронічних хворих, є тенденція зростання резистентності до стрептоміцину та етіонаміду, а також первинної резистентності до рифампіцину і вторинної до ізоніазиду. Це також є загрозливим явищем, тому що ці препарати є на цей час головними компонентами загальноприйнятих курсів лікування від туберкульозу.

Вищевикладений докладний аналіз даних досліджень у бактеріологічній лабораторії Миколаївського обласного протитуберкульозного диспансеру дозволив зробити наступні висновки:

1. У 2002 р. у порівнянні з 2000 р. спостерігається зростання загальної кількості виділених культур *M. tuberculosis* та показників первинної та вторинної моно- та полірезистентності.

2. Серед штамів, виділених як від осіб, що не лікувалися раніше від туберкульозу, так і від хронічних хворих, спостерігається певне зростання частки штамів, резистентних до двох і більше препаратів, тобто збільшуються показники полірезистентності.

3. Найбільш вираженою є первинна та вторинна резистентність до стрептоміцину та ізоніазиду.

4. Показники мультирезистентності є досить низькими та майже не змінилися протягом 2000–2002 рр.

МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ЩО БУЛИ ВИДІЛЕНІ ВІД ХВОРИХ В МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ ПРОТЯГОМ 2000–2002 РР.

*Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора,
В. В. Ніколаєвський, О. К. Асмолов*

Резюме

У статті розглядаються актуальні питання резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. З метою визначення показників первинної та вторинної моно-, полі- та мультирезистентності мікобактерій проведено аналіз даних бактеріологічних досліджень у Миколаївському обласному протитуберкульозному диспансері протягом 2000–2002 рр. Виявлено зростання показників первинної резистентності (від 4,8 % до 6,3 %), а також зростання кількості штамів, стійких до двох та більше препаратів, особливо виражене серед культур, виділених від хронічних хворих. Найбільш вираженою виявилися первинна та вторинна резистентність до стрептоміцину та ізоніазиду. Показники первинної та вторинної мультирезистентності виявилися досить низькими (0,6 % та 8,7 % відповідно) та майже не змінилися протягом 2000–2002 рр.

DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ISOLATED FROM THE PATIENTS OF NIKOLAEV REGION OF UKRAINE IN 2000–2002

*N. A. Levitskaya, Yu. I. Bazhora,
V. V. Nikolayevsky, A. K. Asmolov*

Summary

The article deals with the urgent problems of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in Nikolaev region of Ukraine. The analysis of bacteriology and drug susceptibility tests results in Nikolaev regional TB dispensary for 2000–2002 was performed to evaluate primary and acquired mono-, poly- and multidrug resistance levels. An increase of primary resistance rates (from 4,8 % to 6,3 %) and number of strains resistant to two and more drugs (particularly among strains isolated from chronic patients) was demonstrated. Streptomycin and isoniazid resistance was strongly pronounced. Primary and acquired multidrug resistance rates were proved to be moderate (0,6 % and 8,7 %, respectively) and did not increase in 2000–2002.

Л. І. Миколишин, В. М. Мельник УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

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

Останніми роками туберкульоз набуває все більшого розповсюдження серед дітей. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні проявляється в різкому підвищенні показників захворюваності та хворобливості дітей на цю недугу. Зокрема, захворюваність всіма формами туберкульозу за останні 10 років зросла на 69,1 %, а саме: з 5,5 в 1992 році до 9,4 на 100 тис. дит. нас. у 2001 році, туберкульозу органів дихання — на 68,2 % (з 4,4 до 7,4 на 100 тис. дит. нас.). Водночас хворобливість збільшилася на 84,2 % (з 13,3 в 1992 до 24,5 на 100 тис. дит. нас. у 2001 році), а хворобливість туберкульозом органів дихання — на 76,9 % (з 10,4 до 18,4 на 100 тис. дит. нас.). Особливе занепокоєння спричиняє ріст захворюваності дітей, контактних з хворим на туберкульоз, яка в 2001 році порівняно з 1992 роком, зросла на 63,3 % і становила 4,9 проти 3,0 на 1000 контактів.

Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу спонукає удосконалювати традиційну систему протитуберкульозних заходів серед дітей, яка в умовах соціально-економічної кризи та епідемії туберкульозу є недостатньо ефективною.

Однією з причин росту захворюваності на туберкульоз є низьке фінансування протитуберкульозних закладів. У даний час для рентгенологічного обстеження дітей батьки змушені купувати рентгенологічну плівку, а донедавна для хіміопрофілактики купували ізоніазид.

Не налагоджено співпрацю між педіатрами і фтизіатрами. Про це свідчить тривале (понад місяць) помилкове лікування дітей з приводу інших хвороб. За нашими даними 30,9 % дітей лікувалися у кількох лікарнях. Найбільшою тривалістю помилкового лікування виявилася при позалеженому туберкульозі (6–8 місяців). Серед хворих на ту-

беркульоз дітей до трьох років, в яких помилково лікували пневмонію і призначали кортикостероїди, у 66,6 % випадків виникла генералізація туберкульозної інфекції. Отже, в сучасних умовах раннє виявлення інфікування і локальних форм туберкульозу має важливе значення у виборі правильної тактики лікування, що запобігає ускладненню хвороби.

Відомо, що найважливішим профілактичним методом виявлення туберкульозу серед дітей є суцільна туберкулінодіагностика. Останнім часом виникають дискусії щодо доцільності проведення суцільної туберкулінодіагностики. Про недоцільність суцільної туберкулінодіагностики свідчить невеликий відсоток дітей, хворих на туберкульоз, виявлених при ній. За нашими даними у дітей до 7-річного віку він становить лише 14,4 %. До того ж, 48,5 % дітей, у яких після проведення суцільної туберкулінодіагностики, виявлено гіперергічні та інтенсивні (12–16 мм) туберкулінові проби, впродовж тривалого часу на туберкульоз не обстежували, що свідчить про її даремне проведення. При цьому вдвічі частіше не обстежували дітей, виявлених при профілактичних оглядах, ніж при зверненні (29,7 % проти 14,9 %, $P < 0,05$). Крім того, у 39,6 % дітей, виявлених при суцільній туберкулінодіагностиці, хвороба була виявлена несвоєчасно і пізно.

Про недоцільність щорічного проведення туберкулінодіагностики у здорових дітей свідчить і те, що серед хворих на туберкульоз 98 % дітей були з груп ризику і лише у 2 % осіб не виявлено чинників, які б могли сприяти розвитку хвороби. У зв'язку з цим, треба посилити контроль за проведенням протитуберкульозних заходів серед дітей груп ризику. Саме серед цих дітей недостатньо використовуються такі профілактичні методи, як туберкулінодіагностика та обстеження контактних з хворим на туберкульоз. Зокрема, серед хворих на туберкульоз