

О. А. Ткач

**ЧУТЛИВІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО СУЧАСНИХ
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ***Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України*

В умовах епідемії туберкульозу значно змінилися перебіг туберкульозного процесу та структура клінічних форм. Сучасний патоморфоз характеризується зростанням частоти хіміорезистентного туберкульозу, викликаного мікобактеріями туберкульозу (МБТ) стійкими до одного чи багатьох антимікобактеріальних препаратів (АБП) та значним зниженням ефективності лікування [1, 4, 10, 12, 16].

Серед багатьох протитуберкульозних заходів найефективнішим вважається лікування хворих, бо воно не тільки позбавляє хворого недуги, а й зменшує кількість джерел інфекції чим поліпшує епідеміологічну ситуацію. Серед сучасних методів лікування головним залишається застосування комплексу АБП [15, 17, 19].

Феномен медикаментозної резистентності (МР) МБТ має важливе клінічне значення. У хворих, раніше не лікованих протитуберкульозними препаратами, бактеріальна стійкість називається первинною, якщо вона виявлена на протязі 1-го місяця від початку лікування. У лікованих хворих більше 1-го місяця розвивається набута, або вторинна, резистентність МБТ, яка переважно зустрічається при рецидивах та хронічному туберкульозі легень. Первинна резистентність прямо залежить від частоти виявлення набутої резистентності, чим більше хворих виділяє стійкі штами МБТ, тим більша ймовірність здорових осіб інфікуватися хіміорезистентними МБТ. За даними ВООЗ у світі до 50 млн. людей інфіковано резистентними до АБП штамми МБТ [2, 5, 6, 20].

Культура МБТ зі стійкістю до одного протитуберкульозного препарату вважається монорезистентною. Стійкість до одного АБП суттєво не впливає на результати лікування. Важливого практичного значення набуває поліхіміорезистентність, а особливо її різновид — мультирезистентність. До поліхіміорезистентних відносять штами МБТ, які стійкі до двох і більше АБП. Мультирезистентні варіанти штамів МБТ — це специфічний тип полірезистентності, який спостерігається при одночасній їх стійкості до ізоніазиду і рифампіцину, з або без резистентності до інших АБП (Multidrug resistance) [6, 13, 18, 19, 20].

Удосконалення методів лікування, розподіл хворих на категорії з визначенням відповідних схем хіміотерапії, сприяють ефективному клінічному вилікуванню хворих-бактеріовиділювачів на деструктивні форми туберкульозу легень у сучасних умовах [7, 8, 11, 17, 19].

Метою розробки було проведення моніторингу чутливості МБТ до ряду сучасних АБП у хворих на деструктивний туберкульоз легень в умовах епідемії.

Моніторинг чутливості мікобактерій туберкульозу до ряду сучасних АБП проведений на дослідженнях обласної бактеріологічної лабораторії Львівського фтизіопульмонологічного центру (ЛОФПЦ).

Частоту, структуру та спектр бактеріовиділення вивчено на 813 штамів, виділених від хворих-бактеріовиділювачів, які перебували на стаціонарному лікуванні у

ЛОФПЦ протягом 2001 р. та початку 2002 р., коли бактеріологічні дослідження проводились відповідно до вимог наказу № 558, на твердому середовищі Левенштейна-Йенсена [8].

Чутливість та ступінь стійкості МБТ до АБП визначались з використанням граничних концентрацій: для стрептоміцину та канаміцину — 5,0–10,0–50,0 мкг/мл; для ізоніазиду та флуоренізида — 1,0–5,0–25,0 мкг/мл; для рифампіцину — 20,0–50 мкг/мл, для етамбутолу — 2–4 мкг/мл.

Чутливими вважались мікобактерії, ріст яких затримувався при наявності в поживному середовищі мінімальної концентрації АБП на 21-28 день від початку посіву культури. До стійких штамів збудника відносились мікобактерії, які на цих середовищах давали ріст. Культура вважалась резистентною до тієї чи іншої концентрації туберкулоstaticів, коли в пробірці виростало 20 і більше колоній на середовищі з мінімальною концентрацією досліджуваних препаратів.

Вираховування відсотку стійких культур по кожному із препаратів проводили методом внутрішньої нормалізації (загальна кількість досліджуваних культур приймалась за 100 %).

Хворих-бактеріовиділювачів на деструктивні форми туберкульозу легень поділяли на категорії, відповідно до вимог чинних наказів МОЗ України та рекомендацій ВООЗ щодо стандартизованих схем хіміотерапії. До I-ї категорії зачисляли вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень, до II-ї — хворих з рецидивами, а до IV-ї категорії — з хронічними формами деструктивного туберкульозного процесу в легенях.

Моніторинг чутливості мікобактерій туберкульозу до ряду сучасних АБП проведений на 813 штамів, виділених від хворих-бактеріовиділювачів на деструктивні форми туберкульозу легень. Серед досліджуваних штамів МБТ 396 (48,7 %) були чутливими, а решта ізолятів — 417 (51,3 %) виявились хіміорезистентними до дії сучасних АБП (табл. 1). До I-ї категорії зачислено 473 вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень, які склали найбільшу частку (58,2 %) серед усіх обстежених бактеріовиділювачів, із них майже 2/3 вперше виявлених бактеріовиділювачів I-ї категорії були чутливими до дії АБП 294 (36,2 %) пацієнти, а решта — 179 (22,0 %) пацієнтів виділяли медикаментозностійкі МБТ. До II-ї категорії зачислені 184 (22,6 %) хворих з рецидивами туберкульозного процесу, серед яких 2/3 є носіями хіміорезистентних мікобактерій, тобто набули резистентності мав 121 пацієнт (14,9 %). 156 осіб (19,2 %), хворих на хронічні форми деструктивного туберкульозу легень, формували IV-у категорію бактеріовиділювачів, серед яких 117 (14,4 %) виділяли хіміорезистентні штами МБТ і лише 4,8 % — були носіями чутливих до дії сучасних АБП мікобактерій.

Таким чином встановлено, що серед вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень 37,8 % бактеріовиділювачів I-ї категорії вимагають корекції

стандартизованих схем хіміотерапії, з урахуванням чутливості МБТ до АБП на початкових етапах лікування. При рецидивах та хронічних формах туберкульозного процесу носіями хіміорезистентних МБТ є 65,8 % та 75,0 % бактеріовиділювачів, відповідно другої та четвертої категорій, що є малоприятливим як в епідеміологічному, так і клінічному відношенні.

Аналіз частоти медикаментозної резистентності у структурі клінічних форм деструктивного туберкульозу легень подано в таблиці 2. Якщо частоту виявлення медикаментозностійких МБТ подивитися в хронологічному порядку по відношенню до клінічних форм деструктивного туберкульозу, то схематично можна подати так: дисемінована → інфільтративна → фіброзно-кавернозна → вогнищева форми, що відповідає 50,6 % → 28,5 % → 20,4 % → 0,5 %. Дисеміновану та інфільтративну форми хіміорезистентного туберкульозу легень найчастіше діагностували у хворих I-ї та II-ї категорій (22,5 % і 16,1 % та 17,0 % і 9,6 % відповідно), а фіброзно-кавернозну — переважно мали хворі IV-ї категорії (14,2 % проти 3,3 % та 2,9 %) у порівнянні із II-ю та I-ю категоріями відповідно. Найменшу частку в розподілі бактеріовиділювачів хіміорезистентних МБТ у I-й категорії склали хворі з вогнищевим туберкульозом легень (0,5 %), а в IV-й категорії — відповідно, хворі з інфільтративною (1,9 %) формою специфічного процесу. Частота виявлення хіміорезистентних штамів МБТ при дисемінованій та інфільтративній формах деструктивного процесу була найвищою у хворих I-ї категорії, мінімальною — у хворих IV-ї категорії, а при фіброзно-кавернозному туберкульозі розподіл мав зворотній характер.

Динаміку резистентності МБТ можна прослідкувати за коефіцієнтом співвідношення частоти виявлення медикаментозностійких до медикаментозночутливих штамів МБТ (Рис.). Коефіцієнт співвідношення уперше виявлених бактеріовиділювачів I-ї категорії дорівнює 0,6. При рецидивах туберкульозу легень, бактеріовиділювачі II-ї категорії у 1,9 рази частіше виділяли медикаментозностійкі штам МБТ, тобто це свідчить про те, що більшість хворих з рецидивами деструктивного процесу вимагає корекції стандартизованих схем лікування шляхом застосування індивідуальних режимів хіміотерапії, з урахуванням чутливості МБТ до сучасних АБП. Бактеріовиділювачі з хронічними формами туберкульозу легень (IV категорія) мали переважно високу набуту резистентність і коефіцієнт співвідношення набув максимального значення — 3,0. Сумарний коефіцієнт співвідношення медикаментозностійких до медикаментозночутливих МБТ серед усіх бактеріовиділювачів дорівнює 1,0, тобто половина

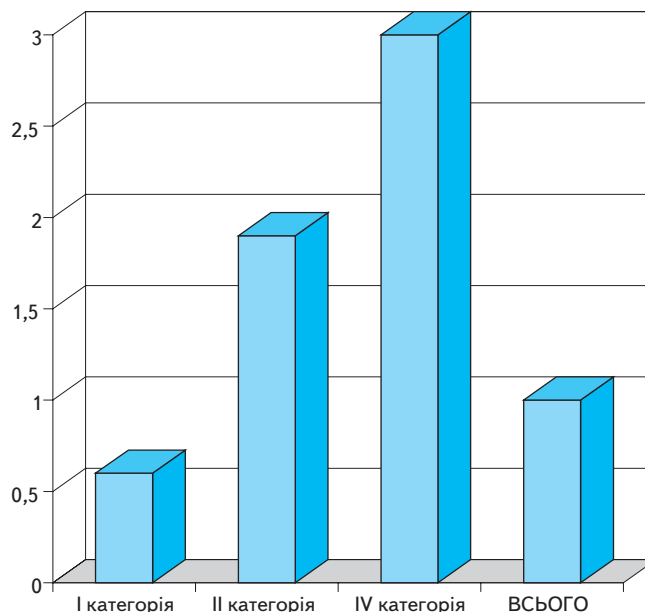


Рис. Коефіцієнт співвідношення частоти виявлення стійких і чутливих мікобактерій у хворих-бактеріовиділювачів різних клініко-статистичних груп

бактеріовиділювачів в умовах епідемії хворіє на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Цікавою виявилась динаміка розвитку медикаментозної стійкості МБТ до окремих протитуберкульозних препаратів. Структура медикаментозної стійкості у бактеріовиділювачів хіміорезистентних форм туберкульозу подана в таблиці 3.

Серед загальної кількості медикаментозностійких ізолятів у три рази частіше зустрічаються полірезистентні штам МБТ, ніж монорезистентні (75,1 % проти 24,9 %). Слід зазначити, що третина (28,8 %) хіміорезистентних штамів має мультирезистентний тип стійкості.

Таблиця 1

Розподіл МБТ за чутливістю до антибактеріальних препаратів (АБП) у хворих-бактеріовиділювачів на деструктивний туберкульоз легень

Категорії хворих	Розподіл штамів МБТ по відношенню до АБП					
	Всього		Чутливі МБТ		Стойкі МБТ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	473	58,2	294	36,2	179	22,0
II	184	22,6	63	7,7	121	14,9
IV	156	19,2	39	4,8	117	14,4
Всього	813	100	396	48,7	417	51,3

Таблиця 2

Частота медикаментозної резистентності в структурі клінічних форм деструктивного туберкульозу легень

Форми деструктивного туберкульозу легень	Бактеріовиділювачі хіміорезистентних МБТ							
	Всього		I категорія		II категорія		IV категорія	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
Вогнищева	2	0,5	2	0,5	—	—	—	—
Інфільтративна	119	28,5	71	17,0	40	9,6	8	1,9
Дисемінована	211	50,6	94	22,5	67	16,1	50	12,0
Фіброзно-кавернозна	85	20,4	12	2,9	14	3,3	59	14,2
Всього	417	100	179	42,9	121	29,0	117	28,1

Таблиця 3

Структура медикаментозної резистентності МБТ у бактеріовиділювачів із деструктивними формами туберкульозу легень (ДТБ)

Види хіміорезистентних штамів МБТ; Клінічні форми ДТБ	I категорія		II категорія		IV категорія		Разом	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс.ч.	%
I Монорезистентні	67	16,1	24	5,7	13	3,1	104	24,9
Вогнищева	2	0,5	—	—	—	—	2	0,5
Інфільтративна	28	6,7	5	1,2	2	0,5	35	8,4
Дисемінована	35	8,4	17	4,0	5	1,2	57	13,7
Фіброзно-кавернозна	2	0,5	2	0,5	6	1,4	10	2,4
II Полірезистентні:	112	26,9	97	23,3	104	24,9	313	75,1
Інфільтративна	43	10,3	35	8,4	—	1,4	84	20,1
Дисемінована	59	14,1	50	12,0	64553	10,8	154	36,9
Фіброзно-кавернозна	10	0,8	12	2,9	—	12,7	75	18,0
А) із них бірезистентні	20	4,8	29	7,0	15	3,5	64	15,3
Інфільтративна	10	0,8	12	2,9	—	0,2	23	5,5
Дисемінована	8	1,9	11	2,7	177	1,7	26	6,2
Фіброзно-кавернозна	2	0,5	6	1,4	—	1,7	15	3,6
Б) Із них мультирезистентні	35	8,4	28	6,7	57	13,7	120	28,8
Інфільтративна	15	3,6	10	2,4	—	0,7	28	6,7
Дисемінована	18	4,3	15	3,6	31024	7,2	63	15,1
Фіброзно-кавернозна	2	0,5	3	0,7	—	5,8	29	7,0
Всього	179	42,9	121	29,0	117	28,0	417	100

Питома вага монорезистентних штамів була найбільшою серед вперше виявлених хворих I-ої категорії (16,1 %) і достовірно зменшувалась при рецидивах та хронічних формах хіміорезистентного деструктивного процесу (5,7 % та 3,1 % відповідно). Не виявлено певної закономірності в розподілі частоти поліхіміорезистентних ізолятів поміж бактеріовиділювачами I-ї, II-ї та IV-ї категорій (26,9 %, 23,3 % і 24,9 % відповідно). Проте слід вказати на те, що у структурі бі- та мультирезистентності виявлено характерні закономірності. Так, питома вага бірезистентних штамів у бактеріовиділювачів клінічних категорій розподілялась у II, I і IV категоріях наступним чином: 7,0 %, 4,8 %, 3,5 %. Таким чином, найчастіше бірезистентні штами виділяли хворі із рецидивами туберкульозного процесу в легенях. Частота мультирезистентних ізолятів серед усіх бактеріовиділювачів розподілялась наступним чином: 13,7 %, 8,4 % і 6,7 % відповідно у IV, I, II-й категоріях. Переважаюча частка мультирезистентних штамів виявлялась у хворих із хронічним деструктивним туберкульозом, що є закономірним і вимагає індивідуального лікування із заміною основних протитуберкульозних препаратів ізоніазиду та рифампіцину на нові або другорядні антимікобактеріальні препарати. Зростання відсотку мультирезистентних штамів серед вперше виявлених хворих негативно впливатиме на ефективність лікування під час інтенсивного етапу стандартизованої хіміотерапії.

Структуру монорезистентності по відношенню до кожного окремого протитуберкульозного препарату за частотою можна схематично позначити наступним чином: стрептоміциностійкі (19,9 %), етамбутолстійкі (2,9 %), ізоніазидостійкі (1,7 %), рифампіциностійкі (0,5 %) штами МБТ. Необхідно наголосити на те, що монорезистентних штамів до флуореніди та канаміцину нами не виявлено взагалі.

Серед бірезистентних мікобактерій найчастіше зустрічався штам HFI, стійкий до комбінації ізоніазиду та флуореніди (7,6 %), комбінації відомих туберкулостатиків SE→SH→SR зустрічались в три рази рідше (1,9 %, 1,7 %, 1,2 % відповідно).

Слід зазначити, що бірезистентні штами флуореніди утворював лише із ізоніазидом, тобто встановлено перехресну стійкість поміж цими препаратами.

Серед ізолятів, стійких до трьох АБП, заслуговує на увагу комбінація SHFI-стрептоміцин+ізоніазид+флуореніди, питома вага якої становила 13,7 %, у той час, як мультирезистентний штам HRFI-ізоніазид+рифампіцин+флуореніди зустрічався лише у 0,9 % бактеріовиділювачів стійких до трьох препаратів. Ця закономірність може бути результативно використана при лікуванні вперше виявлених хворих з мультирезистентними штамми МБТ.

Стосовно частоти виявлення штамів стійких до чотирьох лікарських засобів, то слід зазначити, що однаково часто (6,0 %) зустрічались комбінації HSEFI та мультирезистентний штам HRSFI. Поліхіміорезистентні штами МБТ, стійкі до 5-ти АБП, виявлено у 17,5 % бактеріовиділювачів, які мали хронічну чи рецидивну форму туберкульозного процесу. Штами мікобактерій, стійкі до 6-ти АБП становили 7,4 % у розподілі поліхіміорезистентних МБТ серед усіх бактеріовиділювачів.

Таким чином, проведений детальний аналіз структури бактеріовиділення в сучасних умовах показав достовірне зростання частоти виявлення хіміорезистентних штамів мікобактерій серед усіх категорій бактеріовиділювачів, що є малоприятливим і негативно позначається на ефективності лікування, особливо серед вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень.

ВИСНОВКИ

Таким чином, бактеріологічний моніторинг чутливості МБТ до АБП вказує на зростання частоти стійкості до відомих протитуберкульозних препаратів, що обумовлює доцільність пошуку нових ефективних лікарських засобів. В умовах епідемії туберкульозу зменшується питома вага бактеріовиділювачів з медикаментозночутливими мікобактеріями. Поліхіміорезистентні штами МБТ переважають у структурі резистентності, третина з яких належить до мультирезистентних. При вивченні чутливості МБТ до флуореніди встановлено повну перехресну стій-

кість до ізоніазиду. Монорезистентних штамів МБТ до флуоренізида серед усіх категорій бактеріовиділювачів не виявлено.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Вартанян Ф. Е., Шаховский К. П. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 2. — С. 48–50.
2. Дорожнова И. Р., Попов С. А., Сеченова И. М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979–1998 гг. // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 5. — С. 19–22.
3. Жукова М. П. Распространенность лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом бактериовыделителей // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 1. — С. 14–16.
4. Егоров А. М., Сазыкин Ю. О. Некоторые проблемы туберкулеза с учетом новых данных о его возбудителе // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — № 5. — С. 3–5.
5. Мишкин К., Каминская А., Пурванецкете Б. Результаты лечения полирезистентного туберкулеза по данным республиканской туберкулезной больницы Сантаришкес // Пробл. туберкулеза. — 2000. — № 3. — С. 9–11.
6. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Фомина Н. И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Свердловской области // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 9. — С. 8–11.
7. Мишин В. Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение // Пульмонология. — 2001. — № 4. — С. 40–46.
8. Об унификации микробиологических методов исследования при туберкулезе // Приказ МЗ СССР № 558 от 8.06.1978; Москва. — 1978. — 63 с.
9. Про затвердження Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення / Постанова Каб.Мін.України від 16.11.2001 р. № 1482. // Еженед. Аптека. — 2001. — № 46 (317). — С. 71.
10. Пухлик Б. М. Проблема химиорезистентного туберкулеза и возможности ее решения // Укр. химиотерапевт. журн. — 1999. — № 2 (2). — С. 37–41.
11. Рудой Н. М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и ее значение в практике диспансерной работы // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 3. — С. 6–8.
12. Феценко Ю. И., Мельник В. М. Туберкулез легень в период эпидемии: эпидемиология, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. — Київ: Логос, 1998. — С. 125–148.
13. Феценко Ю. И., Журило А. А., Барбова А. И. Динамика изменений спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, находившихся на стационарном лечении в 1990–1999 гг. // Укр. химиотерапевт. журн. — 2000. — С. 12–16.
14. Феценко Ю. И., Черенько С. О., Клименко М. Т. Вивчення перехрестної резистентності микобактерій туберкульозу до флуоренізида та ізоніазиду // Укр. химиотерапевт. журн. — 2001. № 2. — С. 33–35.
15. Хоменко А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственноустойчивыми микобактериями // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 42–44.
16. Хоменко А. Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза // Рус. Мед. журн. — 1998. — № 6 (7). — С. 1126–1128.
17. Чуканов В. И., Мишин В. Ю., Васильева И. А. Полирезистентный туберкулез — особенности выявления и лечения // Реферат. сб. серия "Медицина"; Туберкулез. — 2001. — № 6. — С. 1–5.
18. Banavalicer J., Bose M. Drug susceptibility study of MBT isolates from treatment failure patients of pulmonary tuberculosis // Intern. J. Tuberc. and Lung Dis. — 2001. — 5, № 11. — P. 82.
19. Chaulet P., Raviglione M., Bustero F. Epidemiology, control and treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Drugs. — 1996. — № 52. — P. 103–108.
20. Laszlo A. The correlation between clinically resistant tuberculosis and laboratory drug resistance // Intern. J. Tuberc. and Lung Dis. — 2001. — 5, № 11. — P. 3–4.

ЧУТЛИВІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО СУЧАСНИХ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О. А. Ткач

Резюме

Вивчено чутливість микобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень. В умовах епідемії туберкульозу зменшується питома маса бактеріовиділювачів медикаментозночутливих штамів микобактерії. Поліхіміорезистентні штами МБТ переважають у структурі резистентності, третина з яких належить до мультирезистентних. Стійкі до ізоніазиду штами МБТ мали перехрестну стійкість до флуоренізида. Монорезистентних штамів МБТ до флуоренізида серед усіх категорій бактеріовиділювачів не виявлено.

SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO MODERN ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS IN PATIENTS WITH DESTRUCTIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

О. А. Tkach

Summary

The susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to modern antimycobacterial drugs in patients with destructive pulmonary tuberculosis was studied. The proportion of drug-susceptible bacilli producers decreases in the conditions of tuberculosis epidemic. The polydrug-resistant strains dominate in structure of resistance; 1/3 of strains are multidrug-resistant. Isoniazid-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis had cross-over resistance to flurenizid. Monoresistant strains to flurenizid were not found among all categories of patients.