

О. А. Ткач, О. О. Тарасюк, О. В. Павленко
ПОШИРЕНІСТЬ ТА ПРОФІЛЬ ПЕРВИННОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ
ШТАМІВ M.TUBERCULOSIS У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ
ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯМ
В ЗАХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ У 2007 РОЦІ

Львівський НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України

Сучасний стан епідемії туберкульозу в Україні супроводжується значним зростанням кількості хворих із хіміорезистентними штамми *M.tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів (ПТП), що негативно впливає на ефективність хіміотерапії хворих на туберкульоз і, основне, при цьому є високий ризик інфікування населення резистентними штамми, а також появи і розповсюдження нових випадків хіміорезистентних форм туберкульозу. Із року в рік збільшується число хворих як з первинною, так і з вторинною резистентністю збудника. Первинна медикаментозна стійкість (МС) мікобактерій (МБТ) характеризує епідемічну ситуацію щодо туберкульозу в тій чи іншій країні. Епідемічна ситуація з хіміорезистентного туберкульозу в Україні ще недостатньо вивчена, немає офіційних даних про частоту МС як первинної і вторинної, так і розширеної хіміорезистентності МБТ [4, 5, 9–11].

Згідно даних протитуберкульозних установ різних областей України, (Київ, Одеса, Львів, Миколаїв) у хворих з вперше діагнованим деструктивним туберкульозом легень з бактеріовиділенням (ВДТБ) кількість резистентних штамів виявляється в межах від 18,0 % до 46,2 %, мультирезистентних — від 4,9 % до 20,3 % [1–3, 6–8].

За даними літератури в різних регіонах світу є теж велика різниця в поширеності первинної медикаментозної стійкості, а саме, від 1 % до 40 % (в середньому 11,0%), а частота мультирезистентного туберкульозу (MDRTB) серед вперше діагнованих хворих складає 0–14,0 %. Високий процент MDRTB серед нових випадків зареєстровано в Ізраїлі (14,5 %), що пов'язано з інтенсивною міграцією вихідців із країн пострадянського простору, серед яких 17,0 % нових випадків — це мультирезистентний туберкульоз, а у понад 50,0 % хворих визначається резистентність хоча б до одного із ПТП [14, 15].

До країн із високою первинною резистентністю МБТ (понад 5,0 % нових випадків) відносяться Мозамбік, Іран, Аргентина, Перу, Болівія. У Китаї первинна MDRTB утримується, в середньому, в межах 5,0 %, але в деяких провінціях дещо вища. У країнах бідних, із низьким рівнем економічного розвитку, процент MDRTB не є високим, тому що розвиток первинної резистентності у першу чергу пов'язаний з неадекватною та тривалою хіміотерапією, а з не застосуванням хіміотерапії взагалі, так як це має місце в країнах Африки, Азії [18].

Відсоток MDRTB у вперше діагнованих хворих у Прибалтійських країнах високий (Естонія — 13,0 %, Латвія — 9,0 %, Литва — 8,0 %). У розвинених країнах світу зі сприятливою епідемічною ситуацією щодо туберкульозу первинна резистентність серед бактеріовиділювачів не перевищує 5,0 %, а частота MDRTB у хворих на вперше діагнований туберкульоз легень не вище 3,0 % [17].

У більшості країн Західної Європи вона складає менше 1,0 %. В Люксембурзі та в Швейцарії взагалі не виявлено первинної резистентності МБТ до ПТП. Первинна резистентність у Данії та Фінляндії — 0,2 %, Австрії — 0,3 %, Ірландії — 0,4 %. У Франції на протязі багатьох років первинна MDRTB утримується на позначці біля 0,9 %. У Чехії лише 1,0 % випадків туберкульозу супроводжується MDRTB [9–13]. У наших сусідів, у Польській республіці первинна резистентність МБТ до ПТП складає до 6,1 % [12, 13, 16].

Метою дослідження було вивчення розповсюдженості, частоти та профілю первинної медикаментозної стійкості штамів

M.tuberculosis до ПТП, виділених від хворих на вперше діагнований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням у 2007 році, які лікувалися в стаціонарах протитуберкульозних установ шести (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська) західних областей України.

Культуральні дослідження по визначенню чутливості МБТ до ПТП проведено на 1672 штамів МБТ, виділених із мокротини хворих на вперше діагнований деструктивні форми туберкульозу легень з бактеріовиділенням, у мікробіологічних лабораторіях (згідно Наказу МОЗ України № 45 від 02.02. 2002 р.) вищезазначених протитуберкульозних установ Західного регіону в 2007 році.

Аналіз результатів, що був проведений за даними форми № 8–3 (ТБ 11), затвердженою Наказом МОЗ України від 08.12. 2005 р. № 693, показав, що серед вперше виявлених бактеріовиділювачів чутливі штамів МБТ до ПТП виділяли 900 хворих (53,8 %), медикаментозностійкі — 772 (46,2 %). Розповсюдженість хіміорезистентних штамів МБТ, виділених від хворих із вперше діагнованим бактеріальним туберкульозом легень в межах області, подано в таблиці 1.

Як видно із таблиці 1 частота первинної МС є найвищою у Рівненській, Львівській та Волинській областях: 70,9 %, 60,1 %, 51,2 % відповідно: найнижчою — у Закарпатській (23,8 %) та Івано-Франківській (37,1 %) областях. В середньому по регіону МС у 2007 р. складала 46,2 % і була вищою, ніж в інших областях України і значно вищою, ніж в сусідніх країнах Східної Європи — Польщі, Словаччині (6,1 %, 1,0 % відповідно) і наближається до показників, характерних для Центральної Росії [5, 11].

У структурі первинної МС штамів МБТ, виділених від хворих у 2007 році, найбільша частка (45,6 %) належить полірезистентним, без врахування мультирезистентних, штамів МБТ, монорезистентним — 34,1 %, а мультирезистентним — лише 20,3 % від загальної кількості хіміорезистентних штамів МБТ (табл. 2). Аналіз мультирезистентності штамів у областях регіону показав, що найбільшу розповсюдженість мультирезистентних штамів МБТ виявлено у Івано-Франківській (25,9 %), Волинській (25,7 %) та Львівській (22,2 %) областях. Частота виявлення полірезистентних штамів, без врахування мультирезистентних, була найвищою у Закарпатській області (71,1 %), Рівненській (49,2 %) та Львівській (47,6 %), найнижчою (29,2 %) — в Івано-Франківській області. За аналізом монорезистентності штамів у Західному регіоні України констатовано, що в Івано-Франківській, Тернопільській та Рівненській областях (44,9 %, 42,3 % та 37,7 % відповідно) частота виявлення є найбільшою.

При аналізі первинної монорезистентності штамів МБТ до основного ряду ПТП (таблиця 3) встановлено, що серед 263 монорезистентних штамів в цілому по Західному регіоні, найчастіше виявляли ізоніазидстійкі штамми (29,3 %), стрептоміцинстійкі — 25,5 % та рифампіцинстійкі — 20,9 %. Дещо рідше зустрічались первинна монорезистентність до етамбутолу (15,9 %) та піразинаміду (8,4 %). При порівнянні частоти первинної монорезистентності в окремих областях західного регіону, констатовано, що найчастіше ізоніазидстійкі штамми виявлялись у бактеріовиділювачів Тернопільської (38,1 %), Львівської (33,3 %) та Івано-Франківської (30,0 %) областей. Частка рифампіцинстійких штамів у Рівненській області в 3,7 рази була вищою від середньостатистичного показника по регіону (78,3 % проти 20,9 %), в той час, як у Волинській області рифампіцинстійкі штамми виявлялись лише у 6,7 % хворих, що

Таблиця 1

Частота первинної медикаментозної стійкості *M. Tuberculosis*, виділених від хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням в західних областях України у 2007 році

№ п/п	Області західного регіону України	Загальна кількість штамів	Чутливі штами <i>M. Tuberculosis</i> до ПТП		Стойкі штами <i>M. Tuberculosis</i> до ПТП	
			Абс. число	%	Абс. число	%
1	Волинська	289	141	48,8	148	51,2
2	Закарпатська	323	246	76,2	77	23,8
3	Івано-Франківська	240	151	62,9	89	37,1
4	Львівська	406	158	38,9	248	61,1
5	Рівненська	89	25	29,1	61	70,9
6	Тернопільська	328	179	54,6	149	45,4
Всього по регіону		1672	900	53,8	772	46,2

Примітка: ПТП — протитуберкульозні препарати.

Таблиця № 2

Профіль первинної медикаментозної стійкості штамів *M. Tuberculosis* у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень в західних областях України у 2007 році

№ п/п	Області західного регіону України	Загальна кількість штамів	Монорезистентні штами <i>M. Tuberculosis</i> до ПТП		Мультирезистентні штами <i>M. Tuberculosis</i> до ПТП		Полірезистентні штами <i>M. Tuberculosis</i> до ПТП	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	Волинська	148	45	30,4	38	25,7	65	43,9
2	Закарпатська	77	17	22,1	5	6,5	55	71,4
3	Івано-Франківська	89	40	44,9	23	25,9	26	29,2
4	Львівська	248	75	30,2	55	22,2	118	47,6
5	Рівненська	61	23	37,7	8	13,1	30	49,2
6	Тернопільська	149	63	42,3	28	18,9	58	38,8
Всього по регіону		772	263	34,1	157	20,3	352	45,6

Примітка: ПТП — протитуберкульозні препарати.

Таблиця № 3

Профіль первинної монорезистентності штамів *M. Tuberculosis*, виділених від хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із бактеріовиділенням в західних областях України у 2007 році

№ п/п	Області західного регіону України	Всього по області	Профіль первинної монорезистентності штамів <i>M. Tuberculosis</i>									
			H		R		E		S		Z	
			Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%
1	Волинська	45	13	28,9	3	6,7	16	35,6	11	24,4	2	4,5
2	Закарпатська	17	0	0	0	0	1	5,9	16	94,1	0	0
3	Івано-Франківська	40	12	30,0	10	25,0	8	20,0	9	22,5	1	2,5
4	Львівська	75	25	33,3	10	13,3	16	21,3	13	17,4	11	14,7
5	Рівненська	23	3	13,1	18	78,3	0	0	1	4,3	1	4,3
6	Тернопільська	63	24	38,1	14	22,3	1	1,6	17	26,9	7	11,1
Всього по регіону		263	77	29,3	55	20,9	42	15,9	67	25,5	22	8,4

Примітка: ПТП — протитуберкульозні препарати; H — штам, резистентний до ізоніазиду; R — штам, резистентний до рифампіцину; E — штам, резистентний до етамбутолу; S — штам, резистентний до стрептоміцину; Z — штам, резистентний до піразинаміду.

втричі менше від регіонального показника. Первинна монорезистентність до стрептоміцину найвищою виявилась у Закарпатській області — 94,1 %, а найнижчою — у Рівненській (4,3 %). У структурі первинної монорезистентності найменший відсоток виявлення в регіоні належав піразидостійким штамам — 8,4 %, разом із тим, у Львівській та Тернопільській областях частота виявлення їх була вищою від середньостатистичного по регіону (14,7 % та 11,1 %, відповідно). Що стосується первинної монорезистентності до етамбутолу, то серед шести областей західного регіону найчастіше вона виявлялась у Во-

линській, Львівській та Івано-Франківській областях (35,6 %, 21,3 % і 20,0 % відповідно), найрідше — у Тернопільській області 1,6 % проти 15,9 %.

Вивчивши профіль мультирезистентності штамів мікобактерій, виділених від бактеріовиділювачів на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, які лікувалися в обласних протитуберкульозних установах західних областей України (таблиця 4), слід відзначити, що більше третини штамів у структурі мультирезистентності припало на штам стійкий до HR+ всі ПТП (31,8 %) та майже третина (28,1 %) — на штам

Таблиця № 4

Профіль первинної мультирезистентності штамів *M. Tuberculosis*, виділених від хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, в західних областях України у 2007 році

№ п/п	Області західного регіону України	Всього по області	Профіль первинної монорезистентності штамів <i>M. Tuberculosis</i>									
			HR		HRE		HRS		HRES		HR+ всі ПТП	
			Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%	Абс.чис.	%
1	Волинська	38	3	7,9	3	7,9	7	18,4	19	50,0	6	15,8
2	Закарпатська	5	0	0	0	0	0	0	1	20,0	4	80,0
3	Івано-Франківська	23	6	26,1	2	8,7	6	26,1	4	17,4	5	21,7
4	Львівська	55	1	1,8	10	18,2	9	16,4	13	23,6	22	40,0
5	Рівненська	8	2	25,0	0	0	0	0	1	12,5	5	62,5
6	Тернопільська	28	8	28,6	0	0	6	21,4	6	21,4	8	28,6
Всього по регіону		157	20	12,7	15	9,6	28	17,8	44	28,5	50	31,8

Примітка: ПТП — протитуберкульозні препарати; HR — штам, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину; HRE — штам, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину та етамбутолу; HRS — штам, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину та стрептоміцину; HRES — штам, резистентний до ізоніазиду та рифампіцину, етамбутолу та стрептоміцину.

HRES, стійкий до 4 основних препаратів, причому у Волинській області частота виявлення даного штаму була найбільшою (50,0 %), а в Рівненській — найменшою 12,5 %. Штам HRS в середньому по регіону виявлявся у 17,8 % бактеріовиділювачів, разом із тим у Івано-Франківській, Тернопільській та Волинській областях частота його виявлення була вищою, ніж по регіону (26,1 %, 21,4 % та 18,4 % відповідно). Мультирезистентний штам HR виявили у 12,7 % вперше виявлених бактеріовиділювачів західного регіону, разом із тим, вдвоє вищою і більше їх розповсюдженість була у Рівненській, Івано-Франківській та Тернопільській областях (25,0 %, 26,1 % та 28,6 %, відповідно). Найменша частка в структурі мультирезистентності штамів мікобактерій по регіону належала штаму HRE — 9,6 %. Слід зазначити, що такий вид штаму виділили лише у трьох областях, причому у Львівській області частота його виявлення була в два рази вищою (18,2 %).

Таким чином, вивчення поширеності та профілю первинної медикаментозної резистентності штамів *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів у бактеріовиділювачів на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень у західних областях України дозволяє зробити висновки:

1. Результати аналізу щодо поширеності первинної медикаментозної резистентності штамів *M. tuberculosis* серед 1672 вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, які проходили стаціонарне лікування на базі обласних протитуберкульозних установ західного регіону України, свідчать про те, що у 2007 році первинну медикаментозну стійкість до протитуберкульозних препаратів підтверджено у 772 хворих (46,2 %).

2. В структурі первинної медикаментозної резистентності МБТ до основних ПТП частка мультирезистентних штамів становила 20,3 %, монорезистентних — 34,1 %, що є сприятливим прогнозом щодо ефективності лікування препаратами основного ряду.

3. Частка полірезистентних штамів становила майже половину в структурі резистентності (45,6 %) без врахування мультирезистентних штамів МБТ.

4. У профілі монорезистентності ізоніазид-стрептоміцин-рифампіцин-стійкі штами відповідно складали по 29,3 %, 25,5 %, 20,9 %, а в мультирезистентності — штам HRES (28,1 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання* / Ю. І. Феценко, В. М. Петренко, С. О. Черенько та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 4. — С. 5—12.
2. *Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження* / О. К. Асмолов, В. В. Ніколаєвський, В. Й. Криюн та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 2. — С. 9—15.
3. *Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу, які були виділені від хворих у Миколаєвській області України протягом 2000—2002 рр.* / Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 4. — С. 17—20.
4. *Наказ МОЗ України № 384 від 19.06.2006 "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз"*: Київ, 2006. — 87с; *Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 про затвердження "Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції"* // Збірник нормативно-дереєктивних документів з охорони здоров'я. — Київ, 2002. — № 2. — С. 63—111.
5. *Самолова А. Г., Марьяндышев А. О.* Лекарственная устойчивость — актуальная проблема фтизиатрии // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 7. — С. 3—9.
6. *Ситуація з мультирезистентного та полірезистентного туберкульозу в м. Києві* / О. А. Журило, Л. В. Турченко, М. Т. Клименко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 3. — С. 36—39.
7. *Ткач О. А.* Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — № 4. — С. 38—41.
8. *Туберкульоз із розширеною резистентністю до протитуберкульозних препаратів: ситуація в Україні* / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 3. — С. 35—39.
9. *Туберкульоз в Україні* / Аналітико-статистичний довідник за 1997-2007 роки: МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України. — Київ, 2007. — 60 с.
10. *Розповсюдженість і структура медикаментозної стійкості M. tuberculosis у хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інституті фтизіатрії і пульмонології у 2000—2002 рр.* / Ю. І. Феценко, О. А. Журило, А. І. Барбова та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 3—4. — С. 3—6.
11. *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 та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 3—4. — С. 21—23.
12. *Bonvet E.* Epidemiologie de la tuberculose Prevention et prise en charge de la tuberculose en France // Rev. Mal. Respir. — 2003. — Vol. 20. — P. 7513—7519.
13. *Drobniewski F., Balabanova Y., Coker K.* Clinical features, diagnosis, and management of multiple drug-resistant tuberculosis since 2002 // Cur. Opin. Pulv. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 211—217.
14. *Frieden T.R., Sterling T., Pablos-Mendez A.* The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in New York City // W. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — № 2. — P. 521—526.
15. *Gilad J., Borer A., Riesenber R. I.* Epidemiology and ethnic distribution of multidrug-resistant tuberculosis in southern Israel, 1992—1907. The impact of immigration // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 738—743.
16. *Hayward A.C., Darton T., Van-Tam J. V.* Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2003. — Vol. 7. — P. 751—757.
17. *Kubin M., Prikazsky V., Havelkova M.* Prevalence state of tuberculosis in the Czech Republic and in central European and Baltic countries // Central Eur. J. Public Health. — 1997. — P. 109—115.
18. *Resistance of multidrug-resistant strains of tuberculosis of Mycobacterium tuberculosis drugs* / O. S. Tsoungoussova, A. O. Marsandysheva, G. Bjune et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 24. — № 3. — P. 202—206.