

М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, О. П. Заргарян, Й. Й. Дідик, Н. В. Кондратюк, М. Л. Ординський, Л. М. Ющук, Ю. А. Стриковський, А. В. Турко, І. А. Мартинюк, О. В. Брик
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ
В ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Протягом останніх років, разом із ростом захворюваності, змінюється структура туберкульозу, зростає кількість генералізованих процесів, актуальною стає проблема хіміорезистентного туберкульозу не тільки серед дорослого, але й дитячого та підліткового населення [2–6, 8, 13]. За даними Л. В. Панової [4], В. А. Фірсової та співав. [3, 9] серед бактеріовиділювачів підлітків первинна резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) спостерігається у 46,1–61,3 % випадках, яка є однією з основних причин зниження ефективності протитуберкульозної терапії, збільшення терміну лікування [1, 5–7, 10, 12, 14].

Дані, щодо частоти хіміорезистентного туберкульозу в Україні серед хворих дітей та підлітків значно відрізняються. Це пов'язано з тим, що епідеміологія резистентних штамів МБТ у даної вікової категорії вивчена недостатньо й одержані результати не завжди є коректними для порівняння [1–3, 5, 8, 9–11]. Тому, для подолання хіміорезистентного туберкульозу важливими є не тільки його профілактика, своєчасна діагностика медикаментозної стійкості МБТ, але й епідеміологічні дослідження для контролю за туберкульозною інфекцією, вцілому.

Мета нашої роботи — вивчити поширеність, частоту та структуру первинної медикаментозної резистентності у дітей та підлітків, які проживають в областях західного регіону України.

Матеріали і методи обстеження

Клініко-рентгенологічні та лабораторні обстеження проведені у 84 хворих на хіміорезистентний туберкульоз, із них дітей (до 14 р.) було 16 (19,1 %), а підлітків (15–17 рр.) — 68 (80,9 %). Хворі діти та підлітки лікувались у дитячих відділах Львівського клініко-діагностичного фтизіопульмонологічного центру, Волинського обласного територіального медичного об'єднання, Рівненського та Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом 2000–2008 рр. Всім хворим проводили мікробіологічні дослідження на наявність МБТ в харкотинні, які включали: мікроскопію мазка, посів матеріалу на середовище Левенштейн-Йенсена, типування виділених мікобактерій, визначення чутливості / стійкості *M. tuberculosis* до АМБП першого та другого ряду методом пропорцій.

Результати досліджень та їх обговорення

Ретроспективний аналіз бактеріологічного скринінгу хіміорезистентного туберкульозу проведений у хворих віком від 1 до 17 років із яких: у віці від 1 до 2 років

— 2 (12,5 %) дітей, від 3 до 4 років — 1 (6,3 %), від 7 до 8 років — 3 (18,3 %), у віці від 11 до 12 років — 4 (25,0 %), від 13–14 років — 6 (37,5 %), від 15–16 років — 23 (33,8 %) і у віці 17 років — 45 (66,2 %). Отже, найчастіше хіміорезистентний туберкульоз виявляли у дітей віком від 11 до 14 років (62,5 %), серед підлітків — у 17 років (66,2 %). У дитячому віці хлопці (43,8 %) і дівчата (56,2 %) хворіли майже з однаковою частотою, а в підлітковому — переважали дівчата (60,3 % проти 39,7%, $P < 0,05$).

Серед обстежених дітей практично однаково часто зустрічали моно- (в середньому $37,5 \pm 1,2$ %), мульти- (в середньому $31,3 \pm 0,9$ %) і полірезистентність (у середньому $31,2 \pm 0,9$ %). Проте, у підлітковому віці у структурі медикаментозної стійкості МБТ переважали полірезистентні штами у $60,7 \pm 1,9$ % хворих, в той час мульти- та монорезистентні — виявляли в 3,4 та 2,8 рази рідше ($18,0 \pm 0,6$ % і $21,3 \pm 0,8$ %, відповідно, $P_{1,2} < 0,01-0,05$).

Проведений порівняльний аналіз структури первинної резистентності мікобактерій туберкульозу у різних вікових групах обстежених показав, що моно- і мультирезистентні штами МБТ в 1,8 та 1,5 разів частіше констатували у дітей, ніж у підлітків ($37,5 \pm 1,2$ % і $31,3 \pm 0,9$ % проти $21,3 \pm 0,8$ % та $18,0 \pm 0,6$ %, відповідно, $P_{1,2} < 0,05$). Проте полірезистентність в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків, ніж у дітей ($60,7 \pm 1,5$ % проти $31,2 \pm 0,9$ %, $P < 0,05$, розширену резистентність — лише у 4,7 % підлітків (рис. 1).

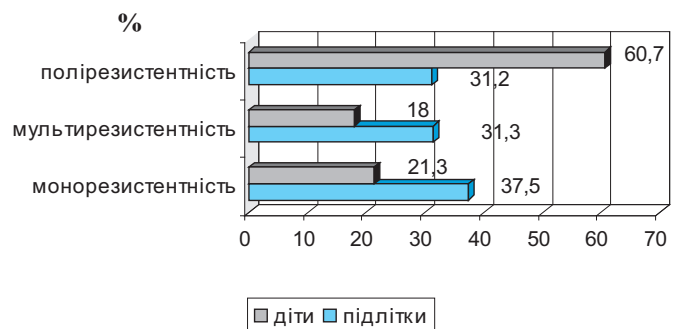


Рис. 1. Структура хіміорезистентного туберкульозу серед обстежених дітей та підлітків

На рис. 2 наведена структура хіміорезистентних штамів МБТ у дітей із різних областей західного регіону України, з якого видно, що структура первинної медикаментозної стійкості МБТ у даних областях є неоднорідною. Так, у Львівській області серед хіміорезистентних штамів, виділених у хворих дітей, переважали штами стійкі до одного протитуберкульозного препарату (66,7 %), мульти- та полірезистентні — виявляли в 4 рази рідше і з однаковою частотою (16,7 % і 16,7 %, відповідно).

У Волинській області в дітей із хіміорезистентним туберкульозом у 50,0 % висівали полірезистентні штами

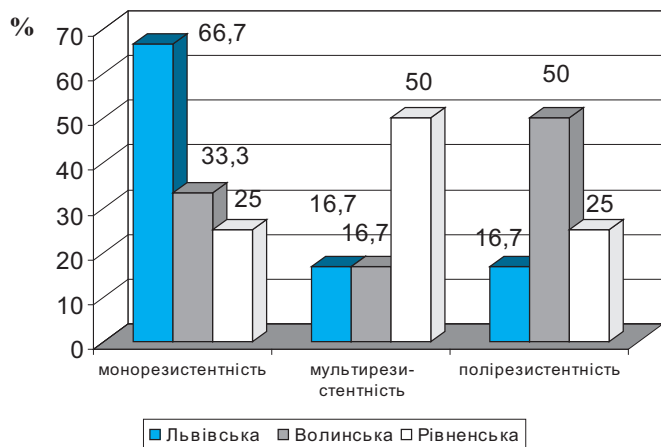


Рис. 2. Структура хіміорезистентних штамів МБТ виділених у дітей з областей західного регіону України

МБТ, частка моно- та мультирезистентних — становила 33,3 % і 16,7 %, відповідно.

У Рівненській у половини дітей (50,0 %) зустрічали мультирезистентність, у решти бактеріовиділювачів — моно (25,0 %) — та полірезистентність (25,0 %).

Отже, серед медикаментозностійких штамів МБТ виділених у дітей хворих на хіміорезистентний туберкульоз у Львівській області переважали монорезистентні (66,7 %), в Рівненській — мультирезистентні (50,0 %), а у Волинській полірезистентні штамів МБТ (50,0 %).

В Тернопільській області хіміорезистентний туберкульоз був виявлений лише у однієї дитини (14 років) з резистентністю до рифампіцину (R) та стрептоміцину (S).

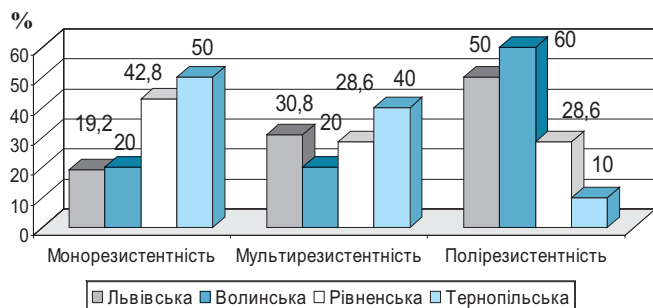


Рис. 3. Структура хіміорезистентних штамів МБТ виділених у підлітків в західних областях України

Інша структура чутливості МБТ до АМБП (рис. 3) виявлена нами серед підлітків хворих на туберкульоз залежно від місця їх проживання. Зокрема, в структурі резистентності серед підлітків Львівської та Волинської областей переважали мульти- (30,8 % і 20,0 %) та полірезистентні штамів (50,0 % і 60,0 %, відповідно) МБТ. У Рівненській та Тернопільській областях, навпаки, приблизно половина припадала на штамів стійкі до одного протитуберкульозного препарату (42,8 % і 50,0 %), а відсоток мультирезистентних — у цих областях дорівнював 28,6 % і 40,0 %, відповідно. Полірезистентні — виявляли у 28,6 % і 10,0 % підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз Рівненської та Тернопільської областей.

Отже, у частоті та структурі медикаментозностійких штамів МБТ для кожної області були характерні свої особливості. Зокрема, у Львівській області монорезистентні

штами в 3,5 рази частіше виявляли у дітей (67,7 % проти 19,2 %, $P < 0,001$), ніж у підлітків. І навпаки, мульти- (30,8 %) і полірезистентність (50,0 %) — в 1,8 та 3 рази частіше констатували у підлітків, ніж у дітей. Подібна тенденція в структурі резистентності для даної категорії хворих була характерною й для Волинської області. Монорезистентні штамів виявляли частіше у дітей, ніж у підлітків (33,3 % проти 20 %, $P < 0,05$), мульти- та полірезистентні — з однаковою частотою в обидвох вікових групах (16,7 % і 20,0 %; 50,0 % і 60,0 %, відповідно).

В той же час, у Рівненській області монорезистентні штамів в 1,7 рази частіше спостерігали у підлітків, ніж у дітей (42,8 % проти 25 % відповідно), мультирезистентні — в 1,7 разів частіше у дітей, ніж у підлітків (50% проти 28,6%, відповідно, $P < 0,05$), а полірезистентні — зустрічалися приблизно в однаковій мірі як у дітей (25,0 %), так і у підлітків (28,6 %).

Аналіз структури монорезистентності виявив, що у 66,7 % дітей наявна резистентність до стрептоміцину, по 16,7 % — до рифампіцину та ізоніазиду. Тоді як у підлітків частота виявлення стрептоміцинстійких штамів становила 69,2 %, ізоніазидстійких — 30,8 %. Отже, медикаментозна стійкість до одного АМБП найчастіше виникала до стрептоміцину та ізоніазиду і значно рідше до інших препаратів першого ряду.

При визначенні чутливості до препаратів I ряду в комбінації з іншими туберкулостатиками (рис. 4) резистентність до стрептоміцину (S) констатована у 68,8 % дітей і у 59,0 % підлітків, ізоніазиду (H) — 43,8 % і 39,3 %, рифампіцину (R) — 43,8 % і 32,7 %, етамбутолу (E) — 18,8 % і 14,8 % і піразинамід (Z) — 6,3 % і 9,8 %, відповідно. Слід відзначити, що з 2000 по 2008 рр. стійкість до ізоніазиду та рифампіцину у дітей виросла майже в 2,6 рази (від 16,7 % до 43,8 %), а до стрептоміцину практично не змінилась і утримувалася на тому ж рівні (66,7 % проти 68,8 %).

Якщо, в структурі монорезистентності етамбутолстійких та піразинамідстійких штамів МБТ не виявлено, проте в профілю мульти- і полірезистентності у 18,8 % дітей була стійкість до етамбутолу, а у 6,3 % - до піразинамід. У підлітків констатовано подібну закономірність. При збільшенні спектру стійкості до АМБП частота первинної резистентності до препаратів I ряду вірогідно зростає.

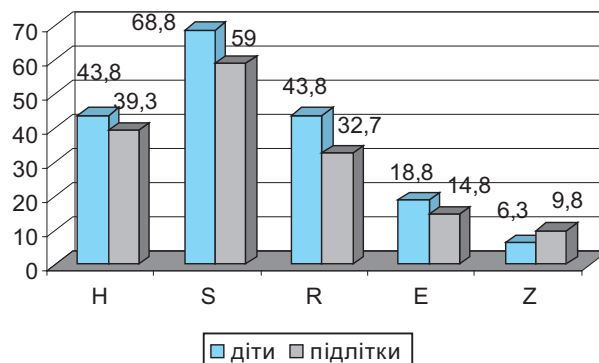


Рис. 4. Частота резистентності до препаратів I ряду при їх комбінації з іншими АМБП

Слід відмітити, що в сучасній епідемічній ситуації серед дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз виявляється стійкість і до резервних препаратів, причому даний показник значно вищий для групи підлітків (рис. 5). Так, серед обстежених стійкість до етіонаміду (Et) (або протіонаміду — Pt) констатовано в 25,0 % дітей і 45,9 % підлітків, до ципрофлоксацину (Cip) — в 6,5 % і 9,8 % випадків, до циклосерину (Cic) — в 6,3 % і 14,8 %, до пефлоксацину (Pf) — у 12,5 % та у 21,3 %, відповідно, ($P < 0,05$). Резистентні штами МБТ до канаміцину (K), амікацину (Am), кларициду (Cla) та рифабутину (Rfb) виявляли лише у підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

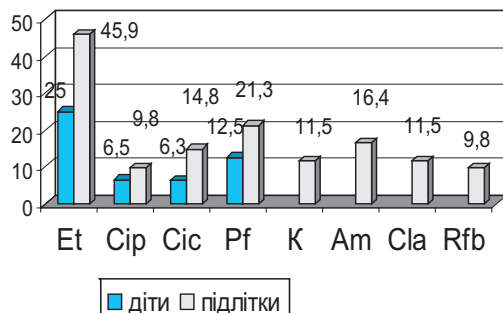


Рис. 5. Частота резистентності до резервних препаратів при їх комбінації з туберкулостатиками першого ряду

Отже, наші дослідження показали, що у дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз, які проживають у західних областях України, виявляли медикаментозну резистентність як до препаратів першого, так і до препаратів другого ряду. Високий процент мульти- та полірезистентних штамів МБТ виявлений у дітей та підлітків, вказує на те, що в західному регіоні України зберігається несприятлива ситуація з туберкульозом, як у плані лікування хворих, так і в плані розповсюдження найбільш небезпечних в епідеміологічному відношенні штамів мікобактерій туберкульозу.

Висновки

1. Наявність хіміорезистентного туберкульозу серед дітей та підлітків вказує на несприятливу епідемічну ситуацію з туберкульозом в західних областях України.

2. Бактеріологічний моніторинг за тестом медикаментозної чутливості МБТ виділених у обстежених дітей та підлітків хворих на хіміорезистентний туберкульоз показав на збільшення в її структурі (до 60,0 %) частки полі- та мультирезистентних штамів МБТ. Монорезистентність займала п'яту частину у дітей (21,3 %) і третину у підлітків (31,3 %). В структурі монорезистентності переважили стрептоміцин-стійкі штами (66,7 % — у дітей і 69,2 % — у підлітків).

3. Протягом 2000–2008 рр. у дітей / підлітків західного регіону України хворих на хіміорезистентний туберкульоз в структурі первинної резистентності (включаючи мульти- та полірезистентність) відмічено зростання в 2,6 рази частоти медикаментозної стійкості МБТ до ізоніазиду та рифампіцину (від 16,7 % до 43,8 %).

4. На сучасному етапі епідемії туберкульозу серед дітей / підлітків бактеріовиділювачів констатували первинну медикаментозну стійкість до препаратів резерв-

ного ряду (етіонаміду, або протіонаміду, ципрофлоксацину, циклосерину, канаміцину, амікацину, кларициду та рифабутину), причому даний показник достовірно вищий у групі підлітків.

5. Ретроспективний аналіз структури первинної медикаментозної стійкості МБТ до АМБП, проведений за даними обласних протитуберкульозних установ західного регіону України показав, що у Львівській області серед дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз переважала монорезистентність (66,7 %), а серед підлітків — полірезистентність (50,0 %), у Волинській — як серед дітей, так і підлітків найчастіше виявляли полірезистентні штами МБТ (50,0 % і 60,0 % відповідно), в Рівненській — найчастіше констатували мультирезистентність у дітей (50,0 %), у підлітків переважала монорезистентність (42,8 %), а 4,7% — наявна розширена стійкість до АМБП. Серед підлітків, які проживали в Тернопільській області були поширені приблизно з однаковою частотою моно- та мультирезистентні штами МБТ (50,0 % та 40,0 %, відповідно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимікобактеріальна терапія туберкульозу органів дихання у дітей: Методичні рекомендації [Текст] / В. П. Костроміна, О. І. Белогорцева, О. В. Деркач [та ін.]. — Київ, 2003. — 22 с.
2. Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. А. Черенько [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. — 2002. — № 4. — С. 5–12.
3. Лекарственно-устойчивый туберкулез у подростков (особенности клинического течения, эффективность лечения, отдаленные результаты) [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 1. — С. 61–64.
4. Панова, Л. В. Эпидемическая ситуация по лекарственно-устойчивому туберкулезу среди детей и подростков жителей Москвы [Текст] / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Л. Б. Стафеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 7. — С. 21–22.
5. Петренко, В. М. Современные методы лечения химиорезистентного туберкулеза [Електронний ресурс] / В. М. Петренко, С. А. Черенько // www.documen /URL. — 2002. — Режим доступу: <http://ifp.pulm/doc/staff/resistmbt.htm>.
6. Самолова, А. Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии [Текст] / А. Г. Самолова, А. О. Маряндисhev // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 7. — С. 3–9.
7. Смасыгина, Г. А. Особенности антибиотикотерапии в педиатрии [Текст] / Г. А. Смасыгина // Клиническая антимикробная химиотерапия. — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 28–32.
8. Фещенко, Ю. І. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. В. Турченко, В. М. Мельник // Укр. пульмонол. журнал. — 2005. — № 3. — С. 5–11.
9. Фирсова, В. А. Туберкулез у подростков: диагностика, клиника, лечение [Текст] / В. А. Фирсова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 3. — С. 23–26.
10. Фирсова, В. А. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у подростков [Текст] / В. А. Фирсова, Ф. Г. Полуэктова, А. П. Рыжова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 7. — С. 25–28.
11. Юхименко, Н. В. Опыт химиотерапии туберкулеза у детей на основе рекомендаций ВОЗ [Текст] / Н. В. Юхименко, Л. Ф. Митинская, В. Ф. Елуфимова // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 1. — С. 24–27.
12. Chemotherapy for Tuberculosis in Infants and Children / Committee on Infectious Diseases (recommendations) // Pediatrics. — 92. — Vol. 89, № 1. — P. 161–165.
13. Henry, N. K. Antimicrobial therapy for infants and children: guidelines for the inpatient and outpatient practice of pediatric infectious diseases [Text] / N. K. Henry, J. L. Hoecker, K. N. Rhodes // Mayo Clin Proc. — 2000. — Vol. 75, № 1. — P. 86–97.
14. Sbarbaro, J. A. Treatment and eradication of multidrug-resistant tuberculosis [Text] / J. A. Sbarbaro // Chest. — 2001. — Vol. 120, № 8. — P. 536–539.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИМИО-РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ УКРАИНЫ

М. И. Сахелашвили, И. Л. Платонова, Т. М. Балита, О. П. Заргарян, И. И. Дидык, Н. В. Кондратюк, М. Л. Ордынский, Л. М. Ющук, Ю. А. Стриковский, А. В. Турко, И. А. Мартынюк, О. В. Брик

Резюме

Обследовано 84 больных химиорезистентным туберкулезом (детей — 16, подростков — 68), которые проживали в западных областях Украины. Определено, что во Львовской области среди детей, больных химиорезистентным туберкулезом превалировала монорезистентность, а среди подростков — полирезистентность, в Волынской — как среди детей, так и среди подростков чаще выявляли полирезистентные штаммы МБТ, в Ровенской — чаще всего констатировали мультирезистентность у детей, у подростков превалировала монорезистентность, у 4,7 % подростков выявляли расширенную устойчивость к АМБП. Среди подростков, которые проживали в Тернопольской области были распространены примерно с одинаковой частотой моно- и мультирезистентные штаммы МБТ. Наличие химиорезистентного туберкулеза среди детей и подростков свидетельствует о неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу в западных областях Украины.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND TEENAGERS IN WESTERN REGION OF UKRAINE

M. I. Sakhelashvili, I. L. Platonova, T. M. Balyta, O. P. Zargarjan, I. I. Didyk, N. V. Kondratjuk, M. L. Ordynsky, L. M. Jushuk, J. A. Strykovsky, A. V. Turko, I. A. Martynjuk, O. V. Bryk

Summary

The study involved 84 patients with drug-resistant tuberculosis from western regions of Ukraine (16 — children, 68 — teenagers). It was revealed that in Lvivska oblast mono-resistance was predominant in children, whereas poly-resistance — in teenagers; in Volynska oblast — poly-resistant strains prevailed both in children and in teenagers; in Rivnenska oblast — multi-resistance was predominant in teenagers (in 4,7 % of all cases an extended drug resistance was observed). Among teenagers, residing in Ternopilska oblast mono- and multi-resistant strains were isolated with approximately equal frequency. The presence of drug-resistant tuberculosis in children and teenagers indicates an unfavorable epidemiological situation with tuberculosis in western region of Ukraine.