

УДК 504.055(043.5)

МОНІТОРИНГ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У БАКТЕРІОВИДІЛЮВАЧІВ РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2006-2011 р.р.

Кучма І.Ю., Ковальова Г.О., Гушилик Б.І.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І.І.Мечникова НАМН України»
E-mail: imidir@ukr.net; specrada@bigline.net

Вступ

Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) є одним із факторів, що впливає на клінічну ефективність лікування, перебіг туберкульозного процесу та епідемічну ситуацію з туберкульозу в цілому.

Хіміорезистентний (мультирезистентний) туберкульоз як особливу форму туберкульозу розпочали офіційно вирізняти з 90-х років, коли у всьому світі відбулось фактично обвальне зростання частоти вилучення резистентних МБТ до основних антимікобактеріальних препаратів (ізоніазиду та рифампіцину), а клініцисти стали відмічати зниження ефективності хіміотерапії при застосуванні стратегії контролю над туберкульозом (DOTS) [1, 2, 3, 4].

В Україні дані щодо розповсюдженості резистентних штамів МБТ в різних регіонах значно відрізняються [5]. Епідеміологія резистентних штамів МБТ вивчена недостатньо, дані різних авторів результати не завжди співставимі та навіть потиречиві.

Таблиця 1.- Частота виявлення медикаментознорезистентних штамів МБТ за період 2006-2011 рр.

Роки	Загальна кількість штамів	Чутливі штами МБТ		Стійкі штами МБТ	
		абс. ч.	%, $M \pm m$	абс. ч.	%
2006	517	298	57,6 \pm 0,4	219	42,4*
2007	848	425	50,1 \pm 0,1	423	49,9*
2008	927	597	64,4 \pm 0,1	330	35,6*
2009	995	650	65,3 \pm 0,1	345	34,7*
2010	1011	682	67,5 \pm 0,3	329	32,5*
2011	851	572	67,2 \pm 0,2	279	32,8*
Разом:	5149	3323	62,0 \pm 0,2	1826	38,0*

Примітка:

*– різниця вірогідна для частоти виявлення стійких штамів ($p < 0,05$)

Матеріали та методи

Метою дослідження означено вивчення частоти, структури та профілю медикаментозної резистентності мікобактерій до основного ряду протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S), етамбутолу (E), а також проведення ретроспективного аналізу характеру медикаментозної резистентності мікобактерій протягом останніх 6 років (2006-2011 рр.).

Ретроспективний аналіз результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) мікобактерій до основних антимікобактеріальних препаратів (АМБП) проведено за результатами культуральних досліджень штамів, виділених від хворих бактеріовиділювачів, які перебували на лікуванні у протитуберкульозних стаціонарах Харківської області в 2006-2011 роки. Проведено аналіз звітів бактеріологічних лабораторій, які мали дозвіл на дослідження чутливості до АМБП, обліково-статистичної форми ТБ-11 «Звіт про результати дослідження стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз легень», галузевої статистичної форми № 33-здоров «Звіт про хворих на туберкульоз».

Результати та обговорення

Результати ТМЧ мікобактерій до основного ряду АМБП за вказаний період наведено в табл. 1 та проілюстровано на рис. 1. Тобто, частоту виявлення МБТ та перерозподіл їх щодо чутливих та стійких проаналізовано за період від початку впровадження DOTS в медичну практику до нині.

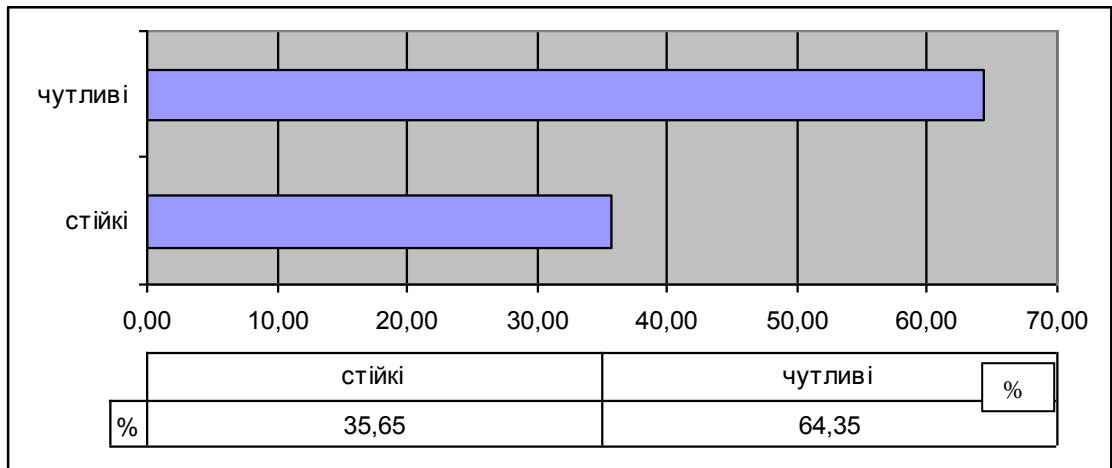


Рис. 1. Середній рівень вилучення медикаментозно резистентних штамів протягом 2006-2011 р.р.

Аналіз структури медикаментозної резистентності МБТ за вказаний період спостереження виявився вельми цікавим. Як видно з даних таблиці 1, частота виявлення медикаментозночутливих штамів становила дещо більше половини і мала тенденцію до достовірного зростання (з 57,6% у 2006 р. до 67,2% у 2011 р.) та становила в середньому за роки спостереження 62,0%.

В той час відсоток стійких до АМБП штамів зменшувався (від 42,4% до 32,8%, відповідно). Рівень частоти медикаментознорезистентних штамів серед бактеріовиділювачів носив хвилеподібний

характер за період спостереження і коливався в межах 38,0%, чіткої тенденції до зростання не визначено. Таким чином, ретроспективний аналіз частоти виявлення медикаментозностійких штамів МБТ висвітлює нестандартний феномен у розвитку хіміорезистентних форм туберкульозу легень в сучасних умовах. Деякою мірою таке явище можна пояснити впровадженням контрольованого лікування з дотриманням пацієнтами режимів та схем застосування АМБП.

Середні значення щодо характеру структури медикаментозної резистентності подані в табл. 2.

Таблиця 2.- Структура медикаментозної резистентності мікобактерій за 2006-2011 рр. у Харківській області

Кількість стійких штамів МБТ	Структура медикаментозної резистентності					
	монорезистентні штамів ¹		мультирезистентні штамів ²		полірезистентні штамів ³	
	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m
1826	344	18,8±0,3	1164	63,7±0,5	318	17,5±0,3

Примітка:

1. Монорезистентні штамів – стійкі до одного АМБП із основного ряду: ізоніазид (H), рифампіцин (R), етамбутол (E), стрептоміцин (S);
2. Мультирезистентні штамів – стійкі одночасно до ізоніазиду та рифампіцину (HR) та інших комбінацій АМБП (основного ряду);
3. Полірезистентні штамів – стійкі до будь-яких комбінацій препаратів I го ряду, крім мультирезистентних.
- 4.

Як видно з даних таблиці 2, в структурі медикаментозної резистентності МБТ в роки спостереження переважають мультирезистентні штамів (63,7%), монорезистентні штамів становили найменшу частку (18,8%). Частота виявлення полірези-

стентних штамів складала 17,5%. Отже, як видно, в умовах триваючої епідемії медикаментознорезистентного туберкульозу зменшується питома вага бактеріовиділювачів з медикаментозночутливими штамів МБТ до АМБП. Зростання мультирезистентних штамів вказує на несприятливий перерозподіл в структурі резистентності.

Досліджено профіль моно-, мульти- та полірезистентності мікобактерій. Особливості перерозподілу в профілі монорезистентності подано в табл. 3.

Таблиця 3.- Частота та профіль монорезистентних штамів МБТ до препаратів основного ряду за 2006-2011 р.р.

Кіль- кість шта-мів	Профіль монорезистентності							
	ізоніазид (H)		рифампіцин (R)		стрептоміцин (S)		етамбутол (E)	
	абс.ч	%, M±m	абс.ч	%, M±m	абс.ч	%, M±m	абс.ч	%, M±m
344	96	27,9±0,4	53	15,4±0,2*	163	47,4±0,2*	40	11,63±0,5

Примітка: * – різниця вірогідна відносно ізоніазидрезистентних штамів МБТ ($p < 0,05$).

За даними табл. 3, в профілі монорезистентності найменшою серед кількості стійких штамів МБТ до АМБП основного ряду виявилась частота етамбутол- та рифампіцинрезистентних штамів і була достовірно низькою (11,6% і 15,4% відповідно). Найчастіше в профілі монорезистентності зустрічались стрептоміцинрезистентні штами – 47,38%. Питома вага монорезистентних штамів була найбільшою у вперше діагностованих бактеріовиділювачів (57,7%). Зменшення моно резистентності серед інших категорій хворих пояснюється збільшенням полірезистентних штамів.

Одним із різновидів хіміорезистентності є мультирезистентність, - одночасна стійкість до ком-

бінації «ізоніазид + рифампіцин» (HR) та поєднання її з іншими АМБП (основного ряду). Вивчення частоти та профілю мультирезистентності визначило різні співвідношення мультирезистентного штаму HR з комбінаціями препаратів основного ряду (табл. 4, рис. 2).

Таблиця 4.- Частота та профіль мультирезистентності штамів МБТ до основного ряду АМБП за період спостереження

Роки	Кіль-кість штамів	Частота та профіль мультирезистентності									
		HR		HRS		HRE		HRES		HR+інші АМБ П	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
2006	93	16	17,2*	30	32,3*	7	7,5*	46	49,5*	17	18,3*
2007	209	9	4,3*	29	13,9*	7	3,3*	82	39,2*	82	39,2*
2008	223	19	8,5*	60	26,9*	6	2,7*	71	31,8*	67	30,0*
2009	256	25	9,8*	77	30,1*	9	3,5*	162	63,3*	43	16,8*
2010	228	18	7,9*	47	20,6*	5	2,2*	98	43,0*	50	21,9*
2011	155	8	5,2*	38	24,5*	2	1,3*	78	50,3*	19	12,3*
Разом:	1164	95	8,16*	281	24,1*	36	3,1*	537	46,1*	278	23,9*

Примітка:

* – різниця вірогідна стосовно стійкості штамів до комбінації HRE ($p < 0,05$).

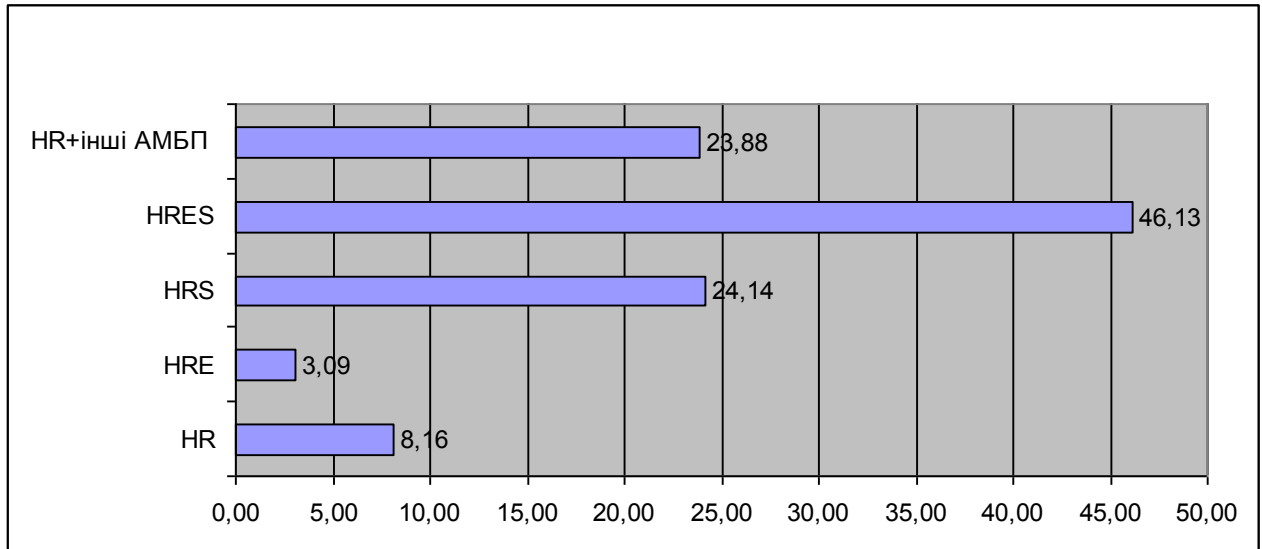


Рис. 2. Структура мультирезистентності за 2006-2011рр.

Так, резистентність до комбінації препаратів HR виявлялась в середньому у 8,16 % серед всіх мультирезистентних, хоча спостерігались різкі коливання частоти виявлення у 2006 та 2007 роках (17,2% та 4,3 %), на наш погляд, за рахунок неповного охоплення постановки ТМЧ. Стійкість вилучених ізолятів до комбінації препаратів HRE виявилась найнижчою (3,1%). Резистентність штамів до комбінації препаратів HRS зустрічалася в середньому у 24,1% і мала виражені коливання цього показника у 2007 р. порівняно з іншими роками (13,9%). В той же час, 23,9% складала резистентність до комбінації HR з іншими препаратами. Заслужують на увагу показники частоти виявлення в структурі мультирезистентності штамів до комбінації препаратів HRES, які разом складають майже половину (46,1%) в структурі мультирезистентності, причому різке зростання частоти їх виявлення констатовано у 2009 р. В структурі мультирезистентності найчастіше виявляли штами, стійкі до комбінації препаратів HRES та HRS (46,1 % та 24,1 %, відповідно), причому ця закономірність зберігалася серед всіх категорій бактеріовиділювачів. Таким чином, вивчення структури, частоти та профілю медикаментозної резистент-

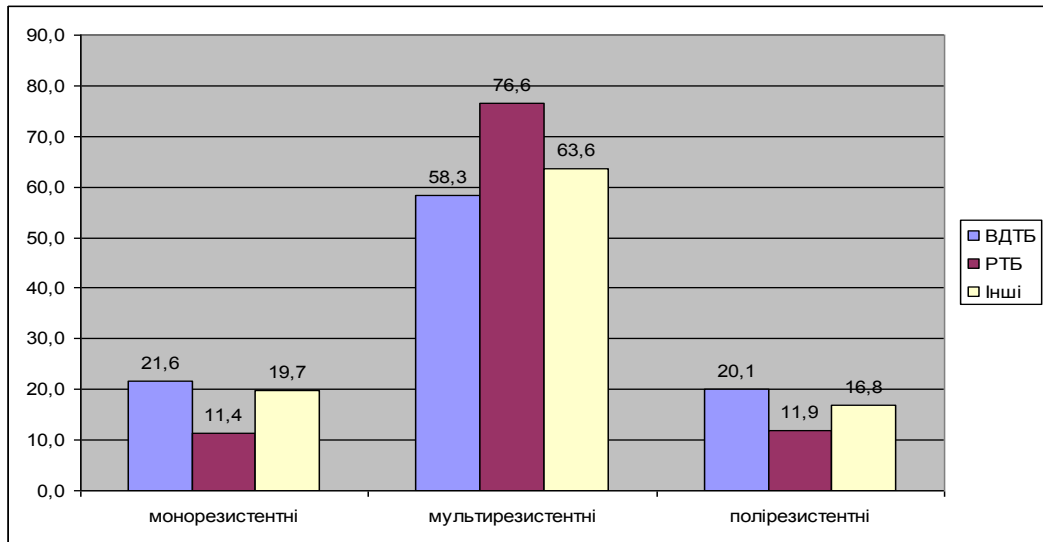
ності МБТ дає можливість своєчасно корегувати схеми лікування бактеріовиділювачів та прогнозувати ефективність їх лікування в стаціонарних умовах. Зростання хіміорезистентних форм захворювання в сучасних умовах є несприятливим фактором, який впливає на перебіг епідемії туберкульозу.

В структурі первинної медикаментозної резистентності МБТ частка монорезистентних штамів становила 21,6%, приблизно однаково, як і полірезистентних штамів (20,1%), мультирезистентних - дещо більше половини - 58,3% (табл. 5, рис.3).

В структурі вторинної медикаментозної резистентності при рецидивах бактеріального туберкульозу частота виявлення моно- та полірезистентних штамів була достовірно нижчою, ніж у вперше виявлених бактеріовиділювачів, а мультирезистентних, навпаки зростала в 1,5 рази.

Таблиця 5.- Структура медикаментозної резистентності штамів МБТ до АМБП основного ряду у різних категоріях бактеріовиділювачів

Категорія бактеріовиділювачів	Разом шта- мів	Структура хіміорезистентності					
		монорезистентні штами		мультирезистентні штами		полірезистентні штами	
		абс.ч.	%, М±m	абс.ч.	%, М±m	абс.ч.	%, М±m
ВДТБ	941	203	21,6±0,4*	549	58,3±0,1*	189	20,1±0,1
РТБ	402	46	11,4±0,4*	308	76,6±0,5	48	11,9±0,7
Інші	483	95	19,7±0,2*	307	63,6±0,5	81	16,8±0,4
Всього:	1826	344	17,6±0,1	1164	66,2±0,1	318	16,3±0,1



Примітка: * – різниця вірогідна стосовно первинної та вторинної монорезистентності та мультирезистентних штамів МБТ серед всіх категорій хворих ($p < 0,05$).

Рис. 3. Структура хіміорезистентності штамів МБТ за 2006-2011 р.р. по категоріях бактеріовиділювачів

Щодо частоти виявлення полірезистентних штамів МБТ, то ймовірної залежності не встановлено поміж всіма групами спостереження, їх середній рівень складав 16,3%. В структурі вторинної резистентності констатовано перерозподіл із зростанням частоти виявлення мультирезистентних штамів за рахунок зменшення частки моно- та полірезистентних штамів МБТ.

Динаміка розвитку профілю первинної та вторинної моно резистентності до та АМБП основного ряду (ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S) та етамбутолу (E) у різних категорій бактеріовиділювачів (ВДТБ, РТБ, ХТБ) наведено в табл. 6.

Таблиця 6.- Середня стійкість МБТ до H,R,E,S по категоріях хворих за 2006-2011рр.

Категорії хворих	Профіль монорезистентності									
	H		R		E		S		Разом	
	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m	абс.ч.	%, M±m
ВДТБ	64	66,7 ±0,4	20	37,7 ±0,1	26	65,0 ±0,4	96	58,9±0,7	206	57,1 ±0,2*
РТБ	8	8,3 ±0,2	8	15,1 ±0,1	10	25,0 ±0,4	23	14,2±0,4	49	16,1 ±0,1*
Інші	24	25,0 ±0,1	25	47,2 ±0,3	4	10,0 ±0,1	44	26,9±0,7	97	27,3 ±0,1*

Примітка: * – достовірна різниця частоти монорезистентності у різних категорій бактеріовиділювачів.

Як видно з даних табл. 6 та рис. 6, серед вперше виявлених бактеріовиділювачів частота виявлення стійких штамів МБТ була найвищою до усіх препаратів першого ряду. При рецидивах бактеріального туберкульозу стійкі штами становили вірогідно меншу кількість. В структурі іншої вторинної резистентності кількість рифампіцинрезистентних штамів дещо збільшилась порівняно з пер-

винною резистентністю (47,17% і 37,74% відповідно) та зменшилась кількість етамбутолрезистентних штамів (10,0%).

Динаміка та профіль мультирезистентності серед досліджуваних груп бактеріовиділювачів наведено на рис. 4.

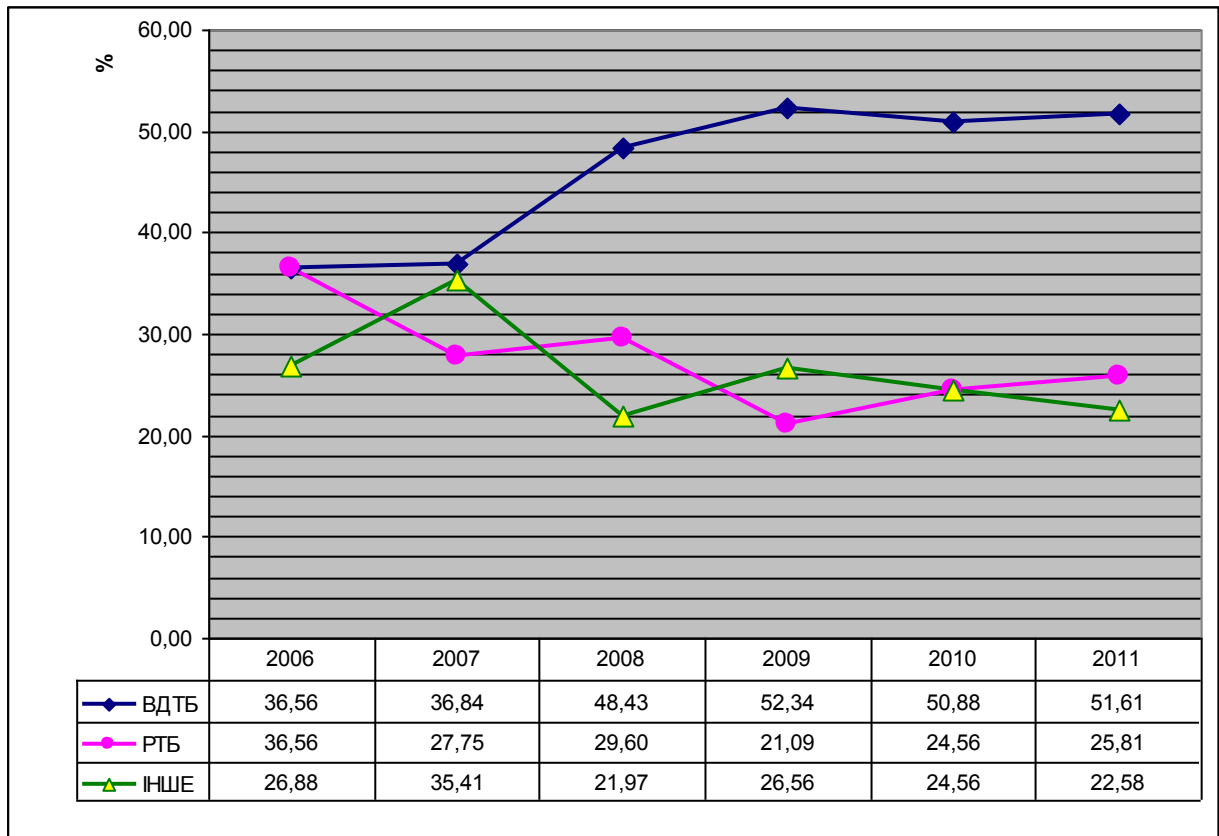


Рис. 4. Динаміка мультирезистентності МБТ по категоріях хворих протягом 2006-2011 р.р.

Бактеріологічний моніторинг чутливості штамів МБТ до АМБП вказує на зростання частоти стійкості штамів до АМБП першого ряду (основного ряду). В умовах сучасної епідемії туберкульозу неухильно зменшується питома вага бактеріовиділювачів з чутливими штамми МБТ і зростає кількість медикаментозностійких штамів. Частота виділення ультррезистентних штамів протягом 2006-

2008 р.р. мала чітку тенденцію до зростання і стабілізувалась в останні роки на рівні близько 51,61 %. Вторинна мультирезистентність носила дещо хвилеподібний характер, проте, тим не менш, мала незначну тенденцію до зменшення.

Структуру мультирезистентності по категоріях бактеріовиділювачів наведено на рис. 5.

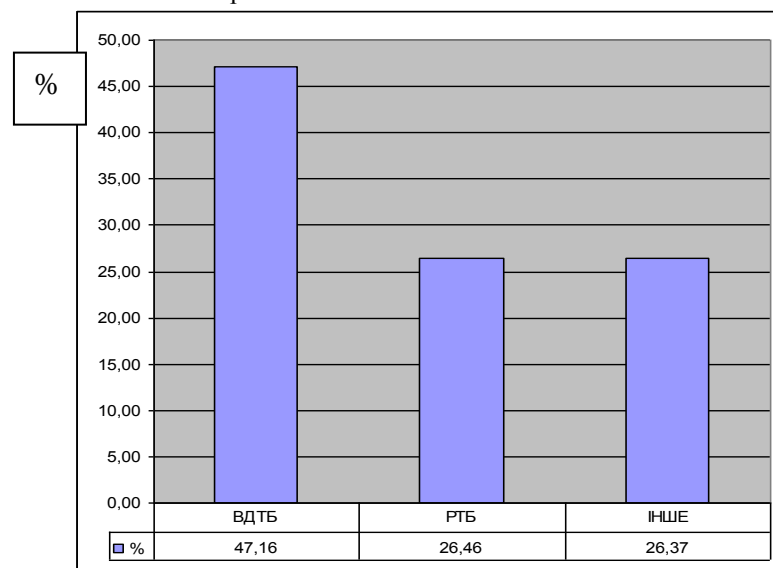


Рис. 5. Середній рівень мультирезистентності (HR) по категоріях хворих за 2006-2011 рр.

Питома вага штамів МБТ з первинною мультирезистентністю була найвищою (47,16%) в порівнянні з набутою мультирезистентністю при реци-

дивах та інших випадках повторного лікування туберкульозу легень (26,46% та 26,47% відповідно).

Рання діагностика медикаментозної резистентності штамів МБТ до АМБП (основного ряду) дає можливість своєчасно корегувати схеми хіміотерапії бактеріовиділювачів та спрогнозувати ефективність їх лікування на стаціонарному етапі. Зростання хіміорезистентних форм бактеріального туберкульозу в сучасних умовах є несприятливим фактором, який суттєво впливає на перебіг епідемії туберкульозу.

Висновки

Епідемія туберкульозу вступила у фазу стабілізації, навіть намітилася деяка тенденція до покращання, але при відсутності медикаментозного забезпечення якісного лікування хворих, надійної імуні- та хіміопрофілактики, активного виявлення туберкульозу у поєднанні з саносвітроботою, за відсутності стабілізації і приборкання епідемії ВІЛ-інфекції та поширення полі-мульти-розширеної резистентності ТБ може наступити рецидив триєдиної епідемії – звичайного, хіміорезистентного та ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу.

На епідситуацію з туберкульозу найбільш позитивно впливають контрольоване, стандартне лікування всіх хворих (нових хворих, хворих з рецидивами, на ВІЛ/СНІД/ТБ, на резистентний туберкульоз), імуніпрофілактика (БЦЖ) і контрольована хіміопрофілактика, активне виявлення хворих (скринінгове серед груп ризику, серед решти населення за зверненням) та активне інформування населення щодо захворювання. Проведення цих заходів знижати захворюваність і смертність від туберкульозу.

За результатами моніторингу стійкості МБТ до АМБП можна визначити необхідні обсяги їх закупівлі найбільш ефективних препаратів для лікування хворих з урахуванням динаміки та профілю резистентності.

Список літератури

1. Белянин И. И. Снижение устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам в эксперименте и клинике (ближайшие и отдаленные результаты) // И. И. Белянин, Э. И. Шмелев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 10. – С. 33–37.
2. Жукова М. П. Распространенность лекарственно – устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза среди больных туберкулезом бактериовыделителей / М. П. Жукова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 1998. – № 1. – С. 14–16.
3. Фещенко Ю.І. Розповсюдженість та структура медикаментозної резистентності M. tuberculosis у хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Інституті фізіатрії і пульмонології в 2000–2002 рр. / Ю. І. Фещенко, О. А. Журило, Г. І. Барбова [та ін.]. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 3–6.
4. Sbarbaro J. A. Treatment and eradication of multidrug resistant tuberculosis / J. A. Sbarbaro // Chest. – 2001. – Vol. 120, № 8. – P. 536–539.

5. Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству / П. Е. Фармер, А. С. Кононец, С. Е. Борисова [и др.] // Гарвардская мед. школа. институт «Открытое общество». – М. – 1999. – 324с.

УДК 504.055(043.5)

МОНІТОРИНГ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У БАКТЕРІОВИДІЛЮВАЧІВ РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ПЕРІОД 2006-2011 р.р.

Кучма І.Ю., Ковальова Г.О., Гушилик Б.І.

Визначено частоту, структуру та профіль медикаментозної резистентності туберкульозу у бактеріовиділювачів різних категорій. Переважали мультирезистентні штами (63,7%), в структурі вторинної МС збільшилась кількість R-резистентних та зменшилась E-резистентних штамів (10,0%). В профілі монорезистентності найменше – E- (11,6%) та R- (15,4%), найбільше – S-резистентних штамів (47,38%). Серед вперше виявлених бактеріовиділювачів частота виявлення стійких штамів МБТ була найвищою до усіх препаратів першого ряду.

Ключові слова: моніторинг, частота, резистентність, чутливість, штами.

УДК 504.055(043.5)

МОНИТОРИНГ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У БАКТЕРИОВЫДЕЛИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ КАТЕГОРИЙ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2006-2011 г.г.

Кучма И.Ю., Ковалёва А.А., Гушылык Б.И.

Определены частота, структура и профиль медикаментозной резистентности туберкулеза у бактериовыделителей различных категорий. Преобладали мультирезистентные штаммы (63,7%), в структуре вторичной МС увеличилось количество R-резистентных и уменьшилось E-резистентных штаммов (10,0%). В профиле монорезистентности менее всего – E- (11,6%) и R-(15,4%), наиболее остальных – S-резистентных штаммов (47,38%). Среди впервые выявленных бактериовыделителей частота выявления устойчивых штаммов МБТ была самой высокой ко всем препаратам первого ряда.

Ключевые слова: мониторинг, частота, резистентность, чувствительность, штаммы.

UDC 504.055(043.5)

MONITORING OF DRUG RESISTANCE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BY SMEAR ELIMINATORS OF DIFFERENT CATEGORIES IN KHARKIV REGION DURING THE PERIOD 2006-2011

Kuchma I.Yu., Kovalyova G.O., Gushylyk B.I.

Determined by the frequency, structure and profile of drug resistance (DR) in tuberculosis smear of different categories. Strains of multidrug-dominated (63.7%) in the secondary structure of DR increased the number of R-resistant and decreased E-resistant strains (10.0%). The profile mono-resistance least - E (11.6%) and R- (15.4%), most others - S-resistant strains (47.38%).

Among the newly diagnosed smear incidence of resistant strains of MBT was the highest of all first-line drugs.

Key words: monitoring, frequency, resistance, sensitivity, strains.