



УДК 579.873.21:579.252.55:615.281

## ХАРАКТЕР РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯМ

**О. З. Зарічна<sup>1</sup>, О. П. Заргарян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ДУ „Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України”  
вул. Зелена, 12, Львів 79005, Україна  
e-mail: olha\_zar@i.ua

<sup>2</sup>Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр  
вул. Зелена, 477, Львів 79066, Україна

Представлені результати ретроспективного аналізу даних резистентності 1584 штамів мікобактерій туберкульозу, виділених від хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському регіональному фтизіопульмонологічному клінічному лікувально-діагностичному центрі у 2009–2010 рр. Аналізували частоту, структуру та профіль резистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів I ряду. Моніторинг бактеріологічних показників у хворих-бактеріовиділювачів показав характерний для сучасної епідемії туберкульозу перерозподіл частоти виявлення чутливих і стійких штамів мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів зі зростанням частки стійких штамів і зменшенням чутливих.

**Ключові слова:** мікобактерії туберкульозу, антимікобактеріальні препарати, резистентність.

### ВСТУП

Протягом останніх років у багатьох країнах світу, включаючи Україну, туберкульоз став однією з найважливіших і складних проблем, що зумовлено неухильним погіршенням епідемічної ситуації [6, 7, 9, 10]. У сучасних умовах однією з основних причин зростання епідемії туберкульозу є зміна біологічних особливостей мікобактерій туберкульозу (МБТ), найважливішою з яких став розвиток резистентності до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [1, 2, 4, 5, 8]. Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) – це форма туберкульозу, за якої пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або кількох АМБП, що підтверджено бактеріологічним методом. ХРТБ як особливу форму туберкульозу почали виділяти з 90-х років, коли у світі відбулося зростання частоти резистентних збудників туберкульозу до найактивніших протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду та рифампіцину) і значне зниження ефективності терапії, зростання смертності від туберкульозу при застосуванні наявних методів лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено ретроспективний аналіз даних мікробіологічних досліджень медикаментозної резистентності 1584 штамів МБТ до АМБП, виділених від хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському регіональному фтизіопульмонологічному клінічному лікувально-діагностичному центрі в 2009–2010 роках. У всіх хворих на туберкульоз легень бактеріовиділення виявляли за допомогою бактеріоскопії та культурального методу. Виділення культури ідентифікували згідно з Наказом МОЗ України від 06.02.02 № 45 „Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції” [3], визначали чутливість МБТ до АМБП – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду методом абсолютних концентрацій на твердих яєчних поживних середовищах. При цьому штами МБТ, резистентні до ізоніазиду і рифампіцину одночасно або ізоніазиду і рифампіцину й одного або декількох АМБП, характеризувались як мультирезистентні; штами МБТ, резистентні до будь-яких двох або більше АМБП, крім одночасної резистентності до ізоніазиду і рифампіцину, як полірезистентні; штами МБТ, резистентні до одного АМБП, як монорезистентні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

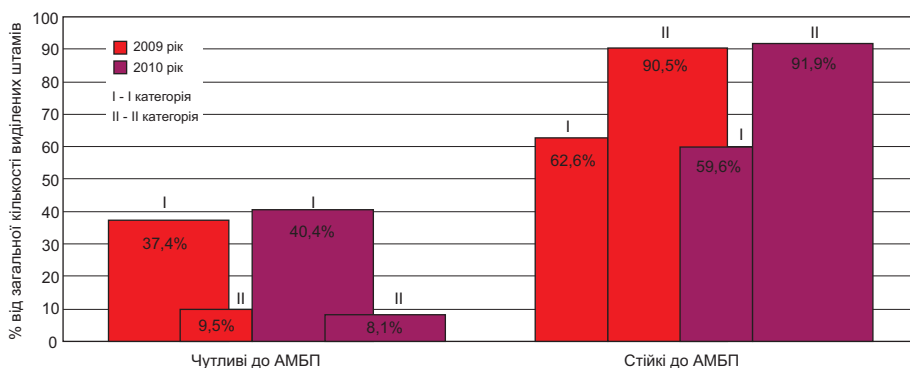
Метою дослідження був аналіз частоти, структури та профілю резистентності штамів МБТ до АМБП I ряду: ізоніазиду (H), рифампіцину (R), етамбутолу (E), стрептоміцину (S), піразинаміду (Z).

Характер резистентності мікобактерій туберкульозу вивчено у 848 штамів виділених від хворих-бактеріовиділювачів за 2009 р. (з них 605 штами, виділені від хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з бактеріовиділенням (I категорія) та 243 штами, виділені від хворих на вперше діагностований туберкульоз легень з бактеріовиділенням, які перервали базове стаціонарне лікування з різних причин або були неефективно лікованими на інтенсивному етапі хіміотерапії і залишилися бактеріовиділювачами та хворі з рецидивами туберкульозу (II категорія) і у 736 штамів, виділених за 2010 р. (з них 539 і 197 штамів від хворих I та II категорії відповідно).

У 2009 р. відсоток стійких штамів МБТ у хворих I категорії становив 62,6% від загального числа виділених штамів, у хворих II категорії – 90,5% (рис. 1), а відсоток чутливих до АМБП штамів був нижчим у хворих II категорії – 37,4% та 9,5%, відповідно. Аналогічна картина спостерігалась і у 2010 році. Відсоток стійких до АМБП штамів МБТ у хворих I категорії дорівнює 59,6%, у хворих II категорії – 91,9%, відсоток чутливих – 40,4% та 8,1%, відповідно. Як видно з рис. 1, частота виділення стійких штамів МБТ від хворих II категорії була вищою в 1,4 разу 2009 року та в 1,5 разу 2010 року, порівняно з частотою виділення стійких штамів МБТ від хворих I категорії, а частота виділення чутливих штамів МБТ, відповідно, – нижчою в 3,9 та в 5,0 разів. Показники резистентності й чутливості штамів до АМБП у 2009 та 2010 роках практично не відрізнялись.

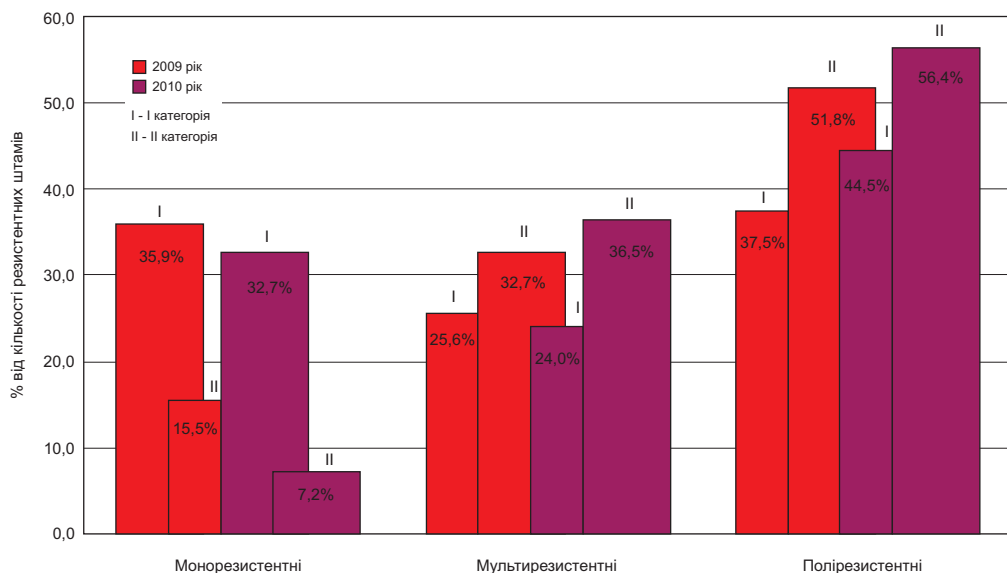
Вивчено профіль моно-, мульти- і полірезистентності мікобактерій туберкульозу за 2009–2010 рр. у хворих I та II категорій (рис. 2). У структурі резистентності МБТ серед хворих I категорії найменшу частку становили мультирезистентні штами (25,6% від числа резистентних штамів у 2009 р. та 24,0 % у 2010 р.), найбільшу

частку – полірезистентні штами (37,5% та 44,5%, відповідно). Серед хворих II категорії найменшу частку становили монорезистентні штами (15,5% та 7,2%, відповідно), найбільшу – полірезистентні (51,8% та 56,4%, відповідно). Частота виявлення монорезистентних штамів у хворих II категорії 2009 року була у 2,3 разу меншою, а 2010 року – в 4,5 разу меншою ніж у хворих I категорії, тоді як частота виявлення мульти- та полірезистентних штамів у хворих II категорії була більшою, відповідно, в 1,3 і в 1,4 разу 2009 року, та в 1,5 і 1,3 разу 2010 року.



**Рис. 1.** Показники резистентності штамів мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у 2009 та 2010 роках

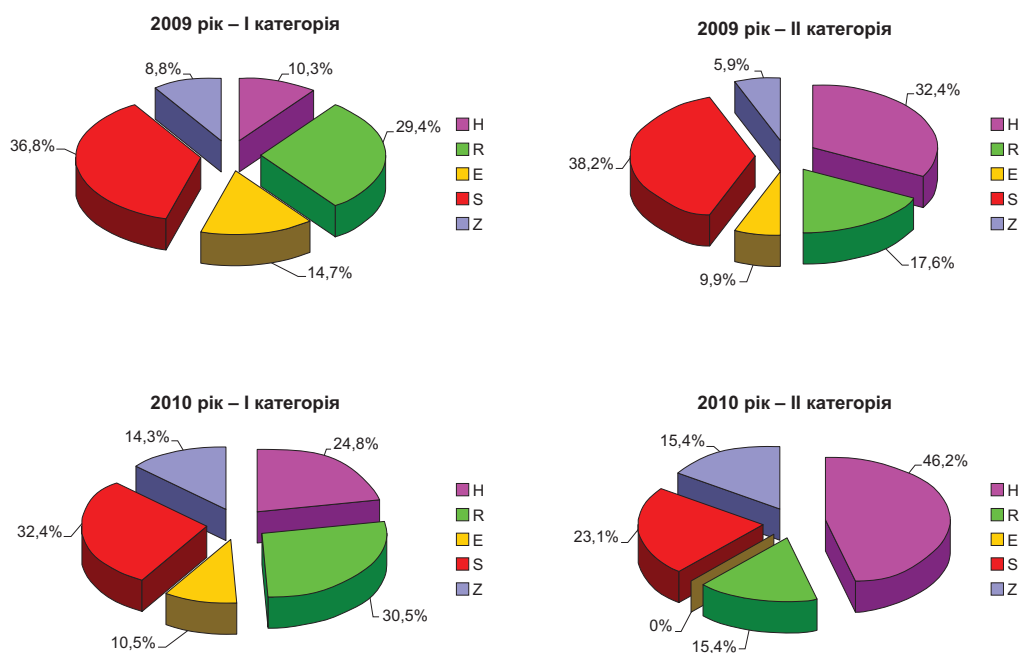
**Fig. 1.** Indicators of resistance and sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* strains to antimycobacterial drugs in 2009 and 2010



**Рис. 2.** Структура резистентності штамів мікобактерій туберкульозу у 2009 та 2010 роках

**Fig. 2.** Structure of resistance strains of *Mycobacterium tuberculosis* in 2009 and 2010

За період з 2009 р. до 2010 р. встановлено (рис. 3), що у профілі монорезистентності у хворих I категорії найбільшу частку становили штами МБТ стійкі до стрептоміцину (36,8% від загального числа монорезистентних штамів та 32,4%, відповідно), у хворих II категорії – стійкі до стрептоміцину (38,2% у 2009 р.) та до ізоніазиду – 46,2% у 2010 р. Щодо стійких до ізоніазиду штамів, то слід зазначити, що їхня частка у хворих II категорії була більша в 3,1 разу 2009 року та в 1,9 разу 2010 року. У хворих II категорії, порівняно з хворими I категорії, частота виявлення штамів, стійких до рифампіцину, у 2009 та 2010 років була меншою в 1,7 та 2,0 разу, відповідно, стійких до етамбутолу – в 2,5 та 10,5 разу. У 2010 р. штамів, стійких до етамбутолу, у хворих II категорії виявлено не було. Щодо штамів, стійких до стрептоміцину, то їх частка у хворих II категорії була більша в 1,0 раз 2009 року, а 2010 року, навпаки, менша в 1,4 разу. Щодо штамів, стійких до піразинаміду, то їх частка у хворих II категорії була менша в 1,5 разу 2009 року, а 2010 року, навпаки, більша в 1,1 разу.

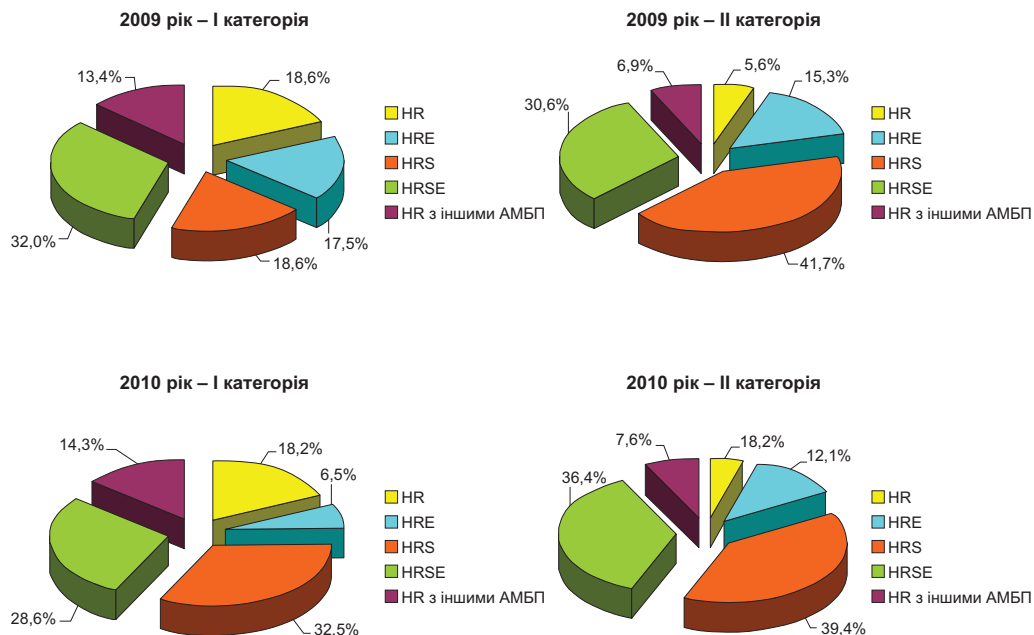


**Рис. 3.** Профіль монорезистентності штамів мікобактерій туберкульозу у 2009 та 2010 роках (% від загальної кількості монорезистентних штамів)

**Fig. 3.** Monoresistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* strains in 2009 and 2010 (% of total of mono-resistant strains)

Профіль мультирезистентності штамів мікобактерій туберкульозу у хворих I та II категорій за період з 2009 р. по 2010 р. подано на рис. 4. Слід відзначити, що у 2009 та 2010 роках у структурі мультирезистентності переважали штами МБТ, стійкі до HRSE та HRS, виділені від хворих I та II категорій. У 2009 та 2010 рр. серед проаналізованих штамів стійкість до HRS була більшою в 2,2 та 1,2 разу, відповідно,

серед виділених від хворих II категорії, а стійкість до HR та до HR з іншими АМБП меншою у 3,3 і 1,9 разу 2009 року та в 4,0 і 1,9 разу 2010 року. Щодо штамів, стійких до HRE та HRSE, то їх частка була менша в 1,1 та 1,0 раз 2009 року, а 2010 року, навпаки, більша в 1,9 та в 1,3 разу серед виділених від хворих II категорії.



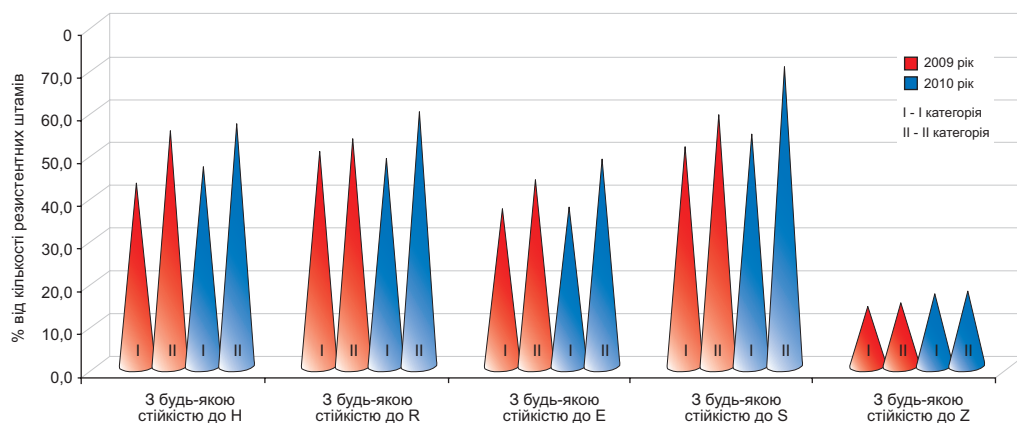
**Рис. 4.** Профіль мультирезистентності штамів мікобактерій туберкульозу у 2009 та 2010 роках (% від загальної кількості мультирезистентних штамів)

**Fig. 4.** Multiresistance profile of Mycobacterium tuberculosis strains in 2009 and 2010 (% of total of multiresistant strains)

Проаналізовано частоту виявлення штамів МБТ з резистентністю до будь-якої комбінації АМБП – Н, R, E, S, Z, виділених від хворих I та II категорій за 2009–2010 рр. (рис. 5). Серед проаналізованих штамів найбільший відсоток становили стійкі до стрептоміцину в будь-якій комбінації з іншими препаратами, найменший – стійкі до піразинаміду в будь-якій комбінації з іншими препаратами.

## ВИСНОВКИ

Моніторинг чутливості мікобактерій туберкульозу до АМБП, виділених від хворих-бактеріовиділювачів, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському регіональному фтизіопульмонологічному клінічному лікувально-діагностичному центрі упродовж 2009–2010 рр., показав характерний для сучасної епідемії туберкульозу перерозподіл у частоті виявлення чутливих та стійких штамів, зокрема зростання частки стійких і зменшення чутливих. Показники резистентності штамів МБТ до АМБП, виділених від хворих I і II категорій, у 2009 та 2010 роках практично не відрізнялися, що свідчить про відсутність динаміки змін профілю резистентності штамів.



**Рис. 5.** Частота виявлення резистентних штамів мікобактерій туберкульозу до будь-якої комбінації антимікобактеріальних препаратів

**Fig. 5.** Frequency of resistant strains to any combination of antimycobacterial drugs

Ретроспективний аналіз частоти виявлення стійких штамів МБТ вказує на зростання хіміорезистентних форм туберкульозу легень у сучасних умовах. Порівняльний аналіз структури резистентності показав зменшення частоти виявлення монорезистентних штамів у хворих II категорії у 2009–2010 рр., в той час як частота виявлення мульти- та полірезистентних штамів у хворих II категорії збільшилась. У структурі резистентності МБТ у хворих I категорії найменшу частку становили мультирезистентні штами.

Вивчення структури, частоти і профілю резистентності МБТ дає можливість своєчасно корегувати схеми лікування хворих-бактеріовиділювачів та прогнозувати ефективність терапії на стаціонарному етапі лікування. Резистентність МБТ до АМБП є одним із факторів, що впливають на клінічну ефективність лікування, перебіг туберкульозного процесу й епідемічну ситуацію з туберкульозу в цілому.

1. Журило О.А. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в клініко-діагностичних лабораторіях. Київ: ВСВ "Медицина", 2010. 112 с.
2. Ліскіна І.В., Кузовкова С.Д., Журило О.А. та ін. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2011; 2(5): 5–9.
3. Наказ МОЗ України від 06.02.02 № 45. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. Київ, 2002. 48 с.
4. Разнатоевська О.М. Хіміорезистентний туберкульоз легень – актуальна проблема фтизіатрії. **Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики**, 2010; 4(23): 116–118.
5. Ткач О.А., Тарасюк О.О., Павленко О.В. 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. **Український пульмонологічний журнал**, 2008; 3: 18–20.
6. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі. **Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология**, 2011; 4: 38–41.

7. *Фещенко Ю. І. Туберкульоз: організація, діагностика, лікування, профілактика та контроль за смертністю.* Київ: Здоров'я, 2010. 447 с.
8. *Фещенко Ю.И., Журило А.А., Барбова А.И. и др.* Динамика изменений спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, находившихся на стационарном лечении в 1990–1999 гг. *Укр. хіміотерапевт. журнал*, 2000; 3(7): 12–16.
9. *Borell S., Gagneux S.* Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2009; 13: 2042–2046.
10. *Datta B.S., Hassan G., Kadri S.M.* Multidrug-Resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Kas0hmir, India. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2010; 1(4): 19–23.

---

## NATURE OF RESISTANCE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO ANTYMYCOBACTERIAL DRUGS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH BACTERIOEXCRETION

**O. Z. Zarichna<sup>1</sup>, O. P. Zargaryan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>GA „Lviv Research Institute of Epidemiology and Hygiene Health Ministry of Ukraine”  
12, Zelena St., Lviv 79005, Ukraine  
e-mail: olha\_zar@i.ua

<sup>2</sup>Lviv Regional Clinical Pulmonology Medical Diagnostic Center  
477, Zelena St., Lviv 79066, Ukraine

The results of retrospective analysis of resistance in 1584 strains of *Mycobacterium tuberculosis*, isolated from patients receiving inpatient treatment at the Lviv Regional Pulmonology Clinical Medical Diagnostic Center in 2009–2010. Frequency, structure and profile of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to antimycobacterial first-line drugs was analyzed. Bacteriological indicators in patients monitored, bacteria discharging characteristics of modern TB detection frequency redistribution of sensitive and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to antimycobacterial drugs with increasing proportion of resistant strains and decreased sensitivity were shown.

**Keywords:** mycobacterium tuberculosis, antimycobacterial drugs, resistance.

## ХАРАКТЕР РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К АНТИМИКОБАКТЕРІАЛЬНИМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С БАКТЕРИОВИДЕЛЕНИЕМ

**О. З. Зарична<sup>1</sup>, О. П. Заргарян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ „Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены МОЗ Украины”  
ул. Зеленая, 12, Львов 79005, Украина  
e-mail: olha\_zar@i.ua

<sup>2</sup>Львовский региональный фтизиопульмонологический клинический лечебно-диагностический центр  
ул. Зеленая, 477, Львов 79066, Украина

Представлены результаты ретроспективного анализа данных резистентности 1584 штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, нахо-

дившихся на стационарном лечении во Львовском региональном фтизиопульмонологическом клиническом лечебно-диагностическом центре в 2009–2010 годах. Анализировали частоту, структуру и профиль резистентности микобактерий туберкулеза к антимикобактериальным препаратам I ряда. Мониторинг бактериологических показателей у больных-бактериовыделителей показал характерное для современной эпидемии туберкулеза перераспределение частоты выявления чувствительных и устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза к антимикобактериальным препаратам с ростом доли устойчивых штаммов и уменьшением чувствительных.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, антимикобактериальные препараты, резистентность.

Одержано: 13.12.2011