

*Іван ІЛЬНИЦЬКИЙ, Ольга КОСТИК, Лідія ІЛЬНИЦЬКА,
М. ПУРСЬКА, Тарас ЛУЦИШИН*

МІКРОБІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ПІДЛІТКІВ ТА ДОРОСЛИХ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ

В останні десятиріччя ХХ століття в Україні, як і багатьох країнах світу, виникла епідемія туберкульозу. Кількість хворих на туберкульоз в Україні 1995 року перевищила 1,0 % населення, і щорічно цей показник зростає [5—8].

Захворюваність усіма формами активного туберкульозу в Україні за останні роки зросла у два рази проти початку епідемії (з 41,6 у 1995 р. до 80,9 на 100 тис. населення у 2006 р.), а захворюваність на туберкульоз органів дихання зросла на 99,2 % (з 38,7 до 77,1 на 100 тис. населення) [2, 4]. На розповсюдженість недуги впливають різні епідеміологічні чинники, особливо захворюваність на бактеріальний туберкульоз. Цей показник з початку епідемії зріс в 1,68 раза (з 17,0 до 29,3 на 100 тис. населення). Таке зростання захворювання на бактеріальний туберкульоз є несприятливою ознакою прогнозування епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу [5, 6].

Ще однією особливістю епідемічної ситуації щодо туберкульозу як в Україні, так і світі стало зростання хеміорезистентного туберкульозу [1, 9, 10]. Як особливу форму туберкульозу хеміорезистентний туберкульоз почали виділяти з початку 90-х років минулого століття, коли в усьому світі відбулося зростання медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів і значне зниження ефективності хеміотерапії [4, 5, 8]. В останні роки погіршення епідемічної ситуації щодо туберкульозу в Україні почало становити національну загрозу і змусило владу формувати законодавчу базу контролю за туберкульозом. Указ Президента України „Про національну програму боротьби із захворюванням на туберкульоз на 2002—2005 роки“ від 20 серпня 2001 р. № 643/2001 затвердив однойменну програму з 29 протитуберкульозних заходів за такими розділами: лікування та профілактика туберкульозу; виявлення та діагностика туберкульозу; організаційні заходи, пов'язані із здійсненням контролю за поширенням туберкульозу та їхнє наукове обґрунтування. В Україні

проблема туберкульозу ускладнюється недостатнім фінансуванням, недосконалою інфраструктурою, неефективною стратегією боротьби з туберкульозом. Виявлення хворих на туберкульоз серед населення України здійснюється переважно пасивним методом і охоплює близько 75,0 відсотків випадків [3, 9].

Виявлення хворих на туберкульоз передбачає застосування як активних методів обстеження пацієнтів (туберкулінодіагностика, флюорографія, мікроскопія мазка), так і пасивних (скарги і анамнез, рентгенологічне обстеження, триразова мікроскопія мазка мокротиння). Мікроскопічні дослідження мокротиння дають змогу додатково встановити діагноз у 10,0—20,0 % випадків, а методом посіву в 40,0 % [1, 8]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, виявлення хворих на туберкульоз методом мікроскопії мазка мокротиння повинно сягати 70,0 % [8, 10]. На жаль, виявлення хворих методом мікроскопії мазка у групах ризику в Україні не досягає й 6,0 % [3]. При тому частота первинної хеміорезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів становить від 7,0 до 20,0 % у різних регіонах, а вторинна резистентність 75,0 % [7, 8].

Проведено вивчення інформативності мікробіологічних маркерів, які виявляються при обстеженні мокротиння у хворих на деструктивний туберкульоз легень та при визначенні чутливості штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП).

Проведено мікробіологічне дослідження мокротиння у 1357 хворих на деструктивний туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському регіональному фтизіопульмонологічному лікувально-діагностичному центрі. Дослідження мокротиння одного хворого передбачало від 1 до 3 обстежень як мікроскопічних, так і культуральних. Методом мікроскопії мазка мокротиння хворого виявляли кислотостійкі бактерії (КСБ) після фарбування мазка за Ціль-Нільсеном. Для культурального методу виявлення збудника туберкульозу використали щільне середовище Левенштейна-Йенсена і Фінна-2. Для визначення чутливості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів згідно з наказом № 45 МОЗ України від 06.02.2002 р. був використаний метод пропорцій. Принцип методу пропорцій полягає у визначенні співвідношення (пропорції) між чутливими і стійкими особинами в популяції штаму *M. tuberculosis*, який виділено від хворого на туберкульоз, до протитуберкульозних препаратів у „критичних“ концентраціях.

При обстеженні мокротиння 1357 хворих у 189 (13,9 %) виявлені кислотостійкі бактерії (КСБ). Серед них 97 (51,3 %) хворих мали вперше діагностований туберкульоз, а 92 (48,7 %) — рецидив специфічного процесу. У хворих чоловічої статі на вперше діагностований деструк-

тивний туберкульоз легень мікроскопічно виявлено КСБ у 77 (80,4 %) випадках, що майже в 4,0 раза частіше стосовно нових випадків захворювання в осіб жіночої статі, у яких позитивна мікроскопія з наявністю КСБ констатована в 19 (19,6 %) випадках. Аналогічні тенденції спостерігали при проведенні культуральних досліджень на наявність МБТ, які констатували в 3,4 раза частіше у хворих чоловічої, ніж жіночої статі — у 111 (77,1 %) хворих чоловіків та 33 (22,9 %) жінок відповідно.

У хворих з рецидивом туберкульозу легень мікроскопічно позитивних мазків мокротиння з наявністю КСБ виявлено у 82 (89,2 %) хворих чоловіків, що у 8,2 раза частіше, ніж у хворих жінок — 10 (10,8 %). Позитивні культуральні дослідження на наявність МБТ констатовано в 7,8 раза частіше в чоловіків, ніж у жінок: у 31 (88,6 %) чоловіків та 4 (11,4 %) жінок відповідно. Розподіл результатів мікробіологічних досліджень мокротиння серед чоловіків і жінок залежно від віку і статі хворих відображено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати мікробіологічних досліджень мокротиння залежно від віку і статі хворих

Вікові групи, роки	Стать	КСБ+ (абс, %)		МБТ+ (абс, %)	
		абс	%	абс	%
15—24	Чоловіки	3	3,8	2	1,8
	Жінки	2	10,5	3	9,1
25—34	Чоловіки	15	19,5	21	18,9
	Жінки	5	26,3	6	18,2
35—44	Чоловіки	21	26,9	32	28,8
	Жінки	6	31,5	3	9,1
45—54	Чоловіки	20	25,7	35	31,6
	Жінки	3	15,7	9	27,3
55—64	Чоловіки	14	17,9	14	12,6
	Жінки	2	10,5	4	12,1
65 і більше	Чоловіки	5	6,4	7	6,3
	Жінки	1	5,3	8	24,2
Разом	Чоловіки	78	100,0	111	100,0
	Жінки	19	100,0	33	100,0

Як видно з даних таблиці 1, мікроскопічно КСБ констатовані в 2,7 раза частіше у віковій групі 15—24 роки у жінок, ніж у чоловіків (10,5 % проти 3,8 %, $P < 0,05$). Це пов'язано з тим, що в цьому віці особи чоловічої статі частіше обстежуються як допризовники, призовники, військово-службовці, студенти чи при оформленні на роботу, а дівчата-підлітки і молоді жінки цієї категорії обстежуються рідше. Аналогічна ситуація спостерігалася і у віковій групі 25—34 роки, у яких мікроскопічно КСБ

спостерігали в 1,4 раза частіше в жінок, ніж у чоловіків (відповідно 26,3 % проти 19,3 %). Проте в чоловіків інших вікових груп (35—44 роки, 45—54 роки, 55—64 роки, 65 років і більше) позитивні результати мікроскопії констатовані частіше, ніж серед жінок (31,5 % проти 26,9 %, 25,7 % проти 15,7 %, 17,9 % проти 10,5 %, $P < 0,05$ і 6,4 % проти 5,3 %, $P > 0,05$ відповідно).

Культуральні дослідження мокротиння на наявність МБТ залежно від віку хворих виявили, що у віковій групі 15—24 роки, аналогічно, як і при мікроскопічних дослідженнях, позитивні результати переважали серед жінок (9,1% проти 1,8 %). Проте в чоловіків частіше, ніж у жінок, позитивний посів на наявність МБТ констатовано у віковій групі 45—54 роки (31,6 % проти 27,3 %). У хворих чоловіків 35—44 років в 3,2 раза частіше, ніж у жінок, спостерігали позитивні культуральні дослідження мокротиння на наявність МБТ (28,8 % проти 9,1 %). У вікових групах 25—34, 45—54, 55—64 років різниця була статистично недостовірною. Серед вікової групи хворих 65 років і більше переважали позитивні культуральні дослідження на наявність МБТ у жінок (24,2 % проти 6,3 %, $P < 0,05$).

Характерний перерозподіл виявлений при вивченні чутливості штамів МБТ до АМБП: серед 1357 досліджених штамів, чутливих до АМБП першого ряду, було лише 137 (10,1 %) ізолятів, решту склали стійкі ізоляти 1220 (89,9 %). У структурі медикаментозної резистентності частка монорезистентних штамів становила 19,9 % (194 штами), полірезистентних 80,1 % (977 штамів), із яких мультирезистентними виявились 52,3 % (511) штамів.

При вивченні структури медикаментозної резистентності встановлено, що серед 977 резистентних штамів стійкими до одного АМБП було 194 штами, що становило 19,9 %, до 2-х АМБП 201 (20,6 %), до 3-х АМБП 228 (23,3 %), до 4-х АМБП 180 (18,4 %), а до 5-ти АМБП 174 (17,8 %) штами.

Вивчення характеру медикаментозної стійкості виділених монорезистентних штамів МБТ до АМБП виявило, що найбільшу кількість склали ізоляти, які були резистентними до рифампіцину (R) — 60,7 % або 118 штамів, трохи менший відсоток до стрептоміцину (S) — 14,1 % або 27 штамів. Кількість резистентних до ізоніазиду (H) і етамбутолу (E) МБТ була однаковою (9,5 % і 9,9 % відповідно, $P > 0,05$). Найменшу частку монорезистентних ізолятів виявили до піразинаміду (Z) — 5,8 % або 12 штамів.

Мікобактерій туберкульозу, стійких до двох будь-яких препаратів, була 201 (20,6 %) культура, з яких мультирезистентних, тобто стійких до ізоніазиду і рифампіцину одночасно (HR) — 21 (10,6 %) ізолят від усіх стійких до 2-х АМБП штамів. У структурі резистентності до 2-х АМБП найбільше було МБТ, стійких до рифампіцину і стрептоміцину

Таблиця 2
Результати мікробіологічних досліджень мокротиння у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень залежно від статі і віку

Результати дослідження	Вікові групи														Разом	
	15—24 роки		25—34 роки		35—44 роки		45—54 роки		55—64 роки		65 роки і більше		Разом			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
КСБ (+) — чоловіки — жінки	3	3,8	15	19,5	21	26,9	20	25,7	14	17,9	5	6,4	78	100,0		
	2	10,5	5	26,3	6	31,5	3	15,7	2	10,5	1	5,3	19	100,0		
МБТ (+) — чоловіки — жінки	2	1,8	21	18,9	32	28,8	35	31,6	14	12,6	7	6,3	111	100,0		
	3	9,1	6	18,2	3	9,1	9	27,3	4	12,1	8	24,2	33	100,0		

(RS) водночас — 72 або 35,7 %, у два рази менше — стійких до рифампіцину і піразинаміду (RZ) — 39 або 19,3 %. На одному рівні визначали кількість штамів, резистентних до ізоніазиду і стрептоміцину (HS), стрептоміцину й етамбутолу (SE), стрептоміцину і піразинаміду (SZ) — 11 (5,6 %), 13 (6,5 %) і 12 (6,2 %) відповідно.

Визначення стійкості МБТ до 3-х АМБП першого ряду виявило таку картину резистентності: мультирезистентними були 75 (32,8 %) штамів. До рифампіцину, стрептоміцину і піразинаміду (RSZ) констатована найбільша кількість стійких штамів МБТ (83 або 36,4 %).

До комбінації антимікобактеріальних препаратів (HRZ) мультирезистентними були 53 (23,3 %), до (HRE) — 14 (6,0 %), до (HRZ) — 8 (3,5 %) штамів від усіх, стійких до 3-х АМБП.

До комбінації чотирьох протитуберкульозних препаратів першого ряду мультирезистентними був 141 (78,1 %) штамп. Серед комбінацій 4 АМБП, до яких виявлені резистентні ізоляти МБТ, визначали таку частоту: (HRSE) — 94 (52,3 %), (HRSZ) — 34 (18,7 %), (RSEZ) — 24 (13,4 %) штами. До комбінації препаратів (HREZ) і (HSEZ) встановлена найнижча резистентність штамів МБТ (7,1 % і 8,5 % відповідно). У структурі резистентності до 5-ти АМБП мультирезистентними були всі 174 (100,0 %) штами.

Висока хеміорезистентність МБТ до препаратів першого ряду є причиною низької ефективності хеміотерапії при застосуванні стандартизованих схем лікування.

Висновки

Найчастіше позитивні результати мікробіологічних досліджень на наявність МБТ спостерігали у вікових групах 35—44 і 45—54 роки серед чоловіків, аніж жінок (28,8 % проти 9,1 % та 31,6 % проти 27,3 %). Серед жінок таку перевагу визначали лише у вікових групах 15—24 роки і 25—34 роки. Чутливими до препаратів першого ряду було лише 10,1 % ізолятів, решту 89,9 % склали стійкі штами МБТ. Найбільша кількість штамів була резистентна до рифампіцину (60,7 %), стрептоміцину (14,1 %) і ізоніазиду (9,5 %), що свідчить про наявні труднощі при проведенні лікування хворих на туберкульоз і необхідність організування у всіх уперше виявлених хворих обов'язкового визначення чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

Література

1. Горохова Т. В. Динамика и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных легочным туберкулезом / Пробл. туберкулеза. — 1997. — № 2. — С. 33—35.
2. Мельник В. М., Новожилова І. О., Приходько А. М., Сметаніна О. Р. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості // Укр. пульмон. журн. — 2006. — № 1. — С. 53—55.
3. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Матусевич В. Г. та ін. Ефективність активного та пасивного виявлення туберкульозу серед осіб з підвищеним ризиком захворювання на туберкульоз // Укр. пульмон. журн. — 2005. — № 1. — С. 5—7.
4. Фещенко Ю. І., Петренко В. М., Черенько С. О. та ін. Епідеміологія, діагностика та лікування хеміорезистентного туберкульозу органів дихання // Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 4. — С. 5—12.
5. Павленко О. В., Новожилова І. О., Шваєнко Н. П., Юхименко І. Є. Клініко-бактеріологічна характеристика хворих на туберкульоз легень з хеміорезистентними формами збудника // Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 4. — С. 31—33.
6. Сиренко І. А., Корплякова Г. Я., Сирота П. І., Марченко О. Ю. Об инфицированности туберкулезом подростков / Пробл. туберкулеза. — 1997. — № 3. — С. 4—5.
7. Мельник В. М., Новожилова І. О., Матусевич В. Г. та ін. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними змінами в умовах епідемії // Укр. пульмон. журн. — 2007. — № 2 — С. 49—52.

8. Фещенко Ю. І., Мельник В. М. Контроль за туберкульозом в умовах адаптованої ДОТС-стратегії. — К.: Медицина, 2007. — 480 с.

9. Conclusions and recomendation / ICC / WHO / EURO — Sinaia, Romania, 29—30 September, 2004. — 4 p.

10. Sorli J. Identification of high risk groups and high-risk individuals // Eur. Resp. Society, Annual Congress. — 2002. — P. 15—31.

*Ivan IL'NYTS'KYI, Ol'ha KOSTYK, Lidiya IL'NYTS'KA,
M. PURS'KA, Taras LUTSYSHYN*

**MICROBIOLOGICAL MARKERS OF TUBERCULOSIS
WITH TEENAGERS AND ADULTS IN EPIDEMIC**

AFB and MBT and their medical resistance in patients of different age (teenagers and adults) with destructive pulmonary tuberculosis have been studied. Positive results of AFB and MBT were more common among males aged 35 and over. Resistance to rifampycin, streptomycin and isoniazid was discovered in most cases. The indicators of multiresistant strains of MBT increased from 44,2 up to 52,3 % over the last 10 years.