

О. К. Асмолов, В. В. Ніколаєвський, В. Й. Кресюн,
Ю. І. Бажора, В. В. Філюк, О. К. Лобанов

МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ: ДАНІ ПРОСПЕКТИВНОГО ДВОРІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

*Одеський державний медичний університет
Одеський обласний протитуберкульозний диспансер
Одеська обласна протитуберкульозна лікарня*

Туберкульоз залишається однією з головних проблем охорони здоров'я та суспільства у більшості країн світу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), майже третина населення Земної кулі інфікована мікобактеріями туберкульозу, щороку більш ніж 2 мільйони людей гине від туберкульозу [2, 18]. В Україні, як і більшості країн-республік колишнього Радянського Союзу, протягом останнього десятиріччя, на жаль, спостерігається постійне зростання захворюваності на туберкульоз. У 2003 р. показники захворюваності та поширеності туберкульозу в Україні склали відповідно 77,5/100000 та 296/100000, що більш ніж вдвічі перевищує показники 1991 року [4, 6].

До головних факторів, які сприяють зростанню захворюваності на туберкульоз, відносять поширення ВІЛ-інфекції та швидке розповсюдження штамів мікобактерій, які резистентні до протитуберкульозних засобів [2, 17]. Реальні показники поширеності медикаментозно-резистентних штамів у світі, особливо у країнах з високими рівнями захворюваності на туберкульоз, невідомі. За приблизними оцінками ВООЗ, частота первинної резистентності до одного препарату в середньому складає біля 10 %, а мультирезистентності — 1,4 % [1, 22]. Інфікування резистентними штамми мікобактерій не тільки значно знижує ефективність лікування туберкульозу, а й збільшує витрати на лікування та його тривалість, тому важливого значення набуває своєчасна та точна діагностика медикаментозної резистентності, а також визначення факторів ризику інфікування резистентними штамми.

Треба констатувати, що нині в Україні загальнонаціональна стратегія щодо епідеміології лікарсько-резистентних штамів мікобактерій не розроблена і, внаслідок цього, дані з України відсутні у останньому звіті ВООЗ [1, 11, 34]. Це, головним чином, пов'язано з недосконалістю існуючої системи лабораторної діагностики туберкульозу та системи звітності, яка не відповідає вимогам міжнародних стандартів [24] та, внаслідок цього, не дозволяє відокремити первинну та набуту резистентність та визначити фактори ризику розповсюдження резистентних мікобактерій. Сучасний стан діагностики та моніторингу медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу в нашій державі є одним із важливих факторів недостатньої ефективності лікування туберкульозу та, що заслуговує на особливу увагу, продовження розповсюдження лікарсько-резистентних мікобактерій. Дані окремих пілотних досліджень, що були проведені у містах Києві, Одесі, Миколаєві, Львові та ін., свідчать про актуальність проблеми дослідження медикаментозної стійкості [1, 3, 8, 9, 10, 12]. В усіх вищезазначених регіо-

нах було зареєстровано високі рівні як набутої, так і первинної резистентності, що, на нашу думку, віддзеркалює серйозні проблеми діагностики та лікування туберкульозу, включно відсутність стандартизованої лабораторної діагностики.

В Україні майже невідомою залишається епідеміологія окремих родин та генотипів штамів *M.tuberculosis*, для яких була продемонстрована відносно вища ступінь вірулентності, а також асоційованість із значними рівнями резистентності, зокрема родини Beijing [11, 30]. Активна експансія та швидке розповсюдження штамів Beijing, які на цей час домінують у більшості регіонів Південно-Східної Азії, Росії та інших країнах, на думку ряду авторів, пов'язана з їхньою здатністю до особливої взаємодії з імунною системою хазяїна, механізм якої вивчений недостатньо [14, 21]. Залежність між генотипом штама та його лікарською резистентністю, а також з клінічним перебігом хвороби потребує подальших досліджень.

У країнах з високими рівнями захворюваності особливого значення набуває визначення факторів ризику трансмісії туберкульозу, зокрема інфікування резистентними та високо вірулентними штамми. Визначення груп населення високого ризику є важливим для спрямованої концентрації матеріальних ресурсів з метою профілактики та подальшого прогнозування епідемічного процесу [16]. Фактори ризику ідентифікуються на підставі вивчення статистично достовірних асоціацій між клінічними та соціально-демографічними даними хворих та властивостями штамів мікобактерій, які виділені від них [32]. До найбільш важливих соціально-економічних та демографічних факторів ризику відносяться нестача матеріальних ресурсів, міграції, перебування у місцях позбавлення волі та ін., що, у свою чергу, призводять до переривання лікування, селекції та подальшого розповсюдження резистентних штамів [15]. В умовах епідемії особливого значення набувають такі фактори як супутні захворювання (зокрема первинні та вторинні імунодефіцити), куріння, алкоголізм та наркоманія [31]. У різних соціально-економічних, епідеміологічних умовах та системах охорони здоров'я роль багатьох клінічних та демографічних факторів може бути неоднаковою, що потребує кропітких цілеспрямованих досліджень.

Метою дослідження було вивчення розповсюдженості штамів *M.tuberculosis*, резистентних до препаратів першого ряду, в Одеській області в 2003-2004 рр., вивчення асоціацій між генотипом штама та його лікарською стійкістю та визначення клінічних та соціально-демографічних факторів трансмісії резистентних та високовірулентних штамів мікобактерій.

Матеріал та методи дослідження

З метою вивчення епідеміологічних показників та забезпечення статистичної достовірності дослідження було сплановано та проведено згідно з принципами доказової

медицини з використанням метода поперечного зрізу (Cross-sectional study) [13]. До участі у дослідженні залучалися усі дорослі хворі на легеневий туберкульоз, які зверталися до поліклінічного відділення Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом липня-серпня 2003 року (146 хворих) та липня-вересня 2004 року (300 хворих). Діагноз легеневого туберкульозу був встановлений на підставі клінічного та рентгенологічного дослідження. Вік хворих був у межах 18–76 років.

Необхідна епідеміологічна та демографічна інформація (вік, стать, місце постійного мешкання, перебування у колишньому у місцях позбавлення волі, ВІЛ-інфікованість (тільки у 2004 році), історія хвороби та попереднього лікування, тощо) була отримана від хворих шляхом опитування з використанням стандартних опитувачів. Усі хворі дали згоду на проведення дослідження. План та методика проведення дослідження були затверджені комітетом з медико-біологічної етики Одеського державного медичного університету. Вибрані соціально-демографічні та клінічні дані про пацієнтів та порівняння даних між новими випадками туберкульозу та пацієнтами, які лікувалися раніше від туберкульозу, подано у таблиці 1.

Бактеріоскопічні та бактеріологічні дослідження харкотиння проводилися у лабораторіях Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру та Одеської обласної протитуберкульозної лікарні згідно з Наказом МОЗ України № 45 від 06.02.2002 [5]. Харкотиння від хворих збиралося три рази протягом трьох діб. Кожна порція матеріалу була поділена на дві частини. З першої частини виготовляли мазки для бактеріоскопії, друга половина використовувалася для культуральних дослід-

жень. Мазки фарбували за Цілем-Нільсеном та мікроскопували, використовуючи імерсійну систему. Результат дослідження вважався позитивним, якщо у мазку було знайдено п'ять та більше кислотостійких паличок при перегляданні 100 полів зору.

Бактеріологічні (культуральні) дослідження здійснювали шляхом посіву харкотиння, обробленого 12 % стерильним розчином Na_3PO_4 на щільний поживний середовище Левенштайна-Єнсена. Посіви переглядали кожного тижня, при наявності росту культуру мікроскопували та видавали позитивну відповідь. Негативним результатом вважався при відсутності росту протягом двох з половиною місяців з моменту посіву. Ідентифікацію *Mycobacterium tuberculosis* здійснювали з використанням ніацинового тесту.

Визначення чутливості мікобактерій до рифампіцину (20,0 мкг/мл), стрептоміцину (5,0 мкг/мл), ізоніазиду (1,0 мкг/мл), етамбутолу (5,0 мкг/мл) та піразинаміду (10 мкг/мл) проводили з використанням методу абсолютних концентрацій на щільному поживному середовищі. Культура вважалася стійкою при наявності більше 20 колоній у пробірці під час реєстрації результатів. У якості контрольного чутливого штаму використовувався штам H37RV.

Молекулярно-генетичні дослідження стійкості виділених ізолятів мікобактерій та ідентифікація штамів родини *Beijing* були проведені у молекулярно-генетичному відділі Національної Референс-лабораторії з діагностики туберкульозу Великої Британії (м. Лондон). Для визначення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду детектували наявність мутацій у генах *rpoB*, *katG* та *inhA*, що асоційо-

Таблиця 1

Вибрані соціально-демографічні та клінічні дані про пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

	Хворі, що не лікувалися раніше від туберкульозу (N=296)		Хворі, які лікувалися від туберкульозу раніше (N=150)		Достовірність RR (при 95 % довірчому інтервалі)
	n	%	n	%	
Стать					
Чоловіча	225	76,0	129	86,0	1,132 (0,99–1,30)*
Жіноча	71	24,0	21	14,0	1,714 (0,94–3,12)
Вік, років	18–80		19–76		—
Місце мешкання					
Без визначеного місця мешкання	3	1,0	5	3,3	3,3 (0,36–10,39)
м. Одеса	57	19,3	25	16,7	1,156(0,64–2,09)
Одеська область	236	79,7	120	80,0	1,005 (0,87–1,16)
Перебували раніше у місцях позбавлення волі	23	7,8	33	22,0	2,821(1,31–6,08)**
ВІЛ-інфіковані***	12	5,4	8	10,5	1,944(0,72–5,79)
БК+ (бактеріологія)	138	37,3	74	38,2	1,024(0,72–1,46)
Форма ТБ:					
– вогнищева	23	7,8	3	2,0	3,9(0,85–17,98)
– інфільтративна	139	47,0	56	37,3	1,26 (0,91–1,75)
– дисемінована	131	44,2	72	48,0	1,09(0,80–147)
– фіброзно-кавернозна	0	0	13	8,7	—
– інші	3	1,0	6	4,0	4,00 (0,46–35,16)

* — різниця достовірна при $p < 0,05$

** — різниця достовірна при $p < 0,01$

*** — дані по ВІЛ-інфікованим особам розраховані виходячи з даних 2004 року (300 анкет)

вані зі стійкістю до рифампіцину та ізоніазиду. Для ідентифікації мутантних ділянок генів використовували метод зворотньої гібридизації ампліфікованих фрагментів генів, що відповідають за розвиток лікарської стійкості, з нормальними та мутантними ДНК-зондами, які були іміобілізовані на нейлоновій мембрані. Докладніше метод ідентифікації мутацій з метою вивчення стійкості до рифампіцину та ізоніазиду наведений у попередніх публікаціях [9, 20, 28].

Ідентифікацію штамів, що належать до родини Beijing, здійснювали шляхом ідентифікації інсерційної (вставочної) послідовності IS6110 довжиною ~1100 п.н. у регіоні між генами dnaA та dnaN [23, 27]. Ампліфікацію ділянки ДНК здійснювали шляхом проведення ПЛР з парою праймерів в обсязі 20 мкл [27]. Наявність ампліфікованого фрагменту довжиною 537 п.н. свідчила про відсутність послідовності IS6110, а фрагменту довжиною ~2000 п.н. — про її наявність, та, відповідно, належність дослідженого штаму до родини Beijing.

Аналіз факторів ризику інфікування медикаментозно-стійкими штамми мікобактерій та штамми родини Beijing, а також аналіз асоційованості між лікарською стійкістю, генотипом мікроорганізму та клінічними формами туберкульозу проводили тільки для пацієнтів, від яких були ізольовані культури M.tuberculosis та виділена ДНК належної для генетичного аналізу якості. Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програмних пакетів EpiInfo 3.3 (доступна безкоштовно на сайті www.cdc.gov/epiinfo), BioStat та PEPI (розповсюджуються безкоштовно) та Excel 2000. Достовірність статистичних показників визначалася за критерієм Фішера з використанням методу довірчих інтервалів. Аналіз асоційованості показників та факторів ризику здійснювався за методом регресивного факторного аналізу з використанням коефіцієнта ймовірності OR (odds ratio) та визначенням показника р.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз соціально-демографічних та клінічних даних був проведений на матеріалі анкет, які були отримані від 446 хворих на різні форми легеневого туберкульозу, що відвідали поліклінічні відділення Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом липня-серпня 2003 року (146 анкет) та липня-вересня 2004 року (300 анкет). На підставі аналізу даних про дату встановлення діагнозу, історію хвороби та лікування усі хворі, згідно з критеріями ВООЗ [24], були розподілені на дві групи. Першу групу (296 хворих; 66,4 %) склали нові випадки, тобто хворі, які ніколи не лікувалися від ТБ або лікувалися протягом 4-х тижнів і менше. Другу групу (150 хворих; 23,6 %) склали хворі, які раніше лікувалися від ТБ. Тривалість лікування від ТБ (або перебування на диспансерному обліку) у пацієнтів другої групи коливалася у межах від 1 місяця до 8 років.

Вік пацієнтів коливався у межах від 18 до 76 років. Серед пацієнтів чоловіків було 354 особи (79,4 %), жінок — 92 особи (20,6 %). Мешканці міста Одеси склали 18,4 %, особи без визначеного міста мешкання — 1,79 %, інші (79,8 %) були мешканцями Одеської області. Про перебування у місцях позбавлення волі у колишньому повідомили 56 пацієнтів (12,6 %), про наявність ВІЛ-інфекції — 20 пацієнтів (4,5 %).

Порівняльний аналіз соціально-демографічних даних пацієнтів двох груп не виявив суттєвих розбіжностей між показниками (табл. 1). В обох групах переважали чо-

ловіки (p<0,01). У групі хворих, які раніше лікувалися від туберкульозу, достовірно вищими, у порівнянні з першою групою, були частка чоловіків (86,0 %, p<0,05), та частка хворих, які раніше перебували у місцях позбавлення волі (22,0 %, p<0,01). Статистично достовірної різниці між групами відносно місця мешкання хворих, а також частки ВІЛ-інфікованих осіб виявлено не було.

Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу легень наведений на рисунку 1. У більшості хворих була діагностована інфільтративна (43,7 %) та дисемінована (45,5 %) форми туберкульозу легень. Значно меншою була частка хворих з фіброзно-кавернозною, вогнищевою та іншими формами туберкульозу. Серед останніх спостерігалися циротична форма (1 випадок), туберкульоза (2 випадки), казеозна пневмонія (2 випадки), туберкульозний плеврит (1 випадок). У семи хворих дисемінована та інфільтративна форми туберкульозу були комбіновані з туберкульозним плевритом. У групі нових випадків вогнищевий туберкульоз, що природно, зустрічався значно частіше, ніж у іншій групі. Навпаки, фіброзно-кавернозну форму туберкульозного процесу було діагностовано тільки серед хворих, які лікувалися від туберкульозу раніше. Статистично достовірної різниці між частотою дисемінованої та інфільтративної форм в обох групах зареєстровано не було (табл. 1).

Дослідження медикаментозної стійкості, ідентифікація штамів родини Beijing та визначенні факторів ризику трансмісії резистентних штамів мікобактерій були проведені з використанням даних тих пацієнтів, від яких вдалося виділити чисті культури M.tuberculosis та у подальшому виділити препарати ДНК. Всього культур було отримані від 220 хворих (49,3 %). Вісім культур внаслідок контамінації або інших причин були виключені з подальшого аналізу. Таким чином, аналіз факторів ризику та рівнів резистентності був проведений на матеріалі 212 культур M. tuberculosis.

Результати нашого дослідження продемонстрували високі рівні як первинної, так і набутої резистентності мікобактерій в Одеської області. Лише 30 ізолятів бактерій (14,2 %) були чутливі до усіх п'яти препаратів. Інші характеризувалися наявністю резистентності до одного (44 ізоляти, або 20,8 %) та більше препаратів. 57 (26,8 %) усіх культур були мультирезистентними, тобто стійкими до рифампіцину та ізоніазиду одночасно. З них 45 ізоля-

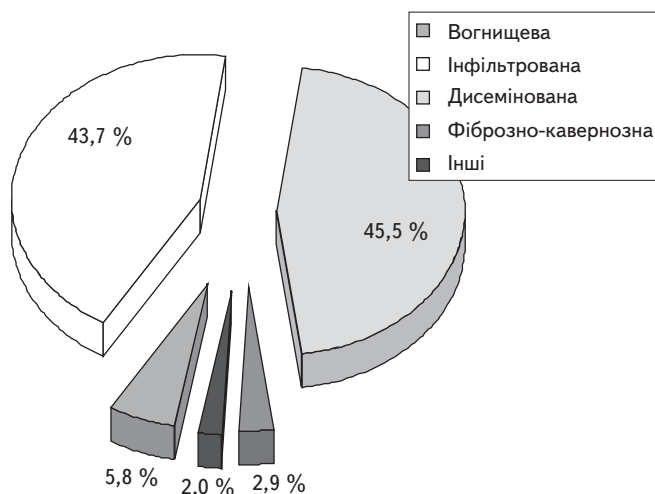
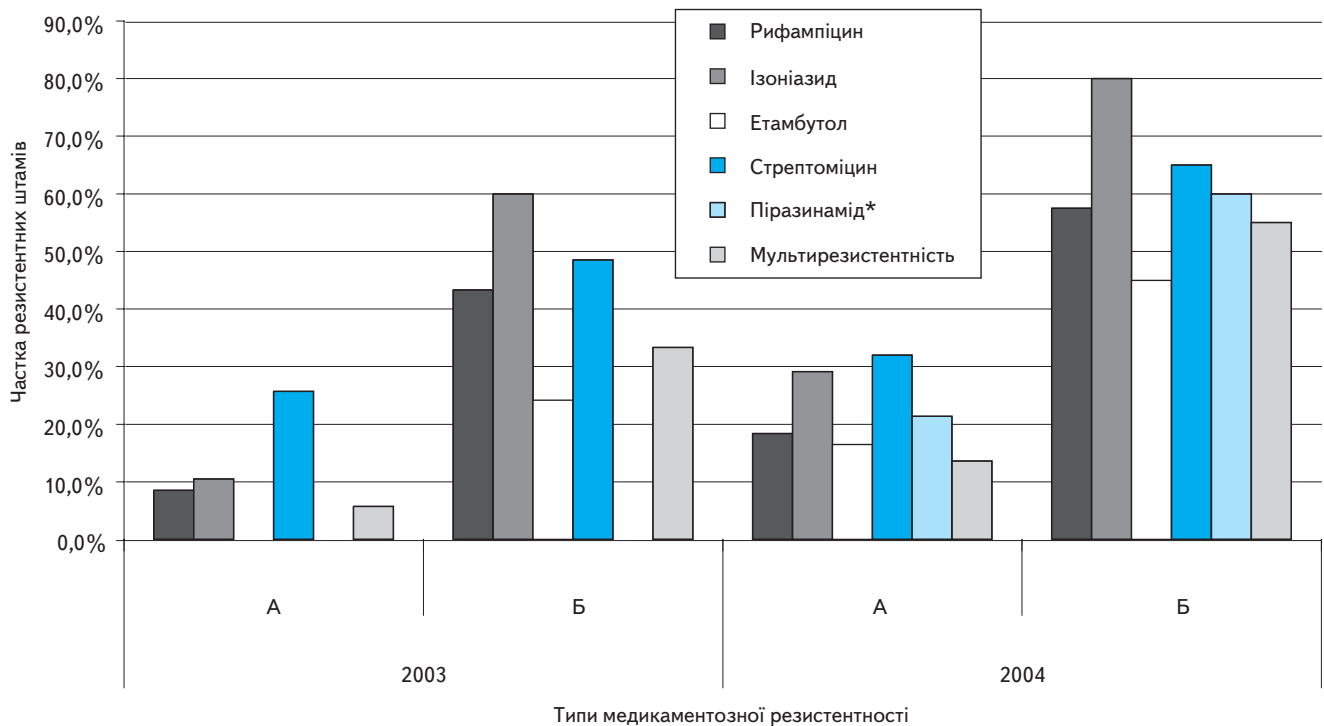


Рис. 1. Розподіл хворих за формами туберкульозного процесу



Умовні позначки:

А — групи хворих, які раніше не лікувалися від туберкульозу

Б — групи хворих, які лікувалися від туберкульозу раніше.

* — у 2003 році тестування на чутливість до піразинаміду не проводилося

Рис. 2. Розповсюдженість резистентних штамів *M. tuberculosis* в Одеській області України в 2003-2004 рр (за даними проспективного дослідження)

тів (78,9 % від мультирезистентних) були також стійкими до одного або більше інших препаратів першого ряду.

Динаміка показників первинної та набутої резистентності протягом 2003—2004 рр. наведена на рисунку 2. У 2004 році, у порівнянні з 2003 роком, відмічалось зростання усіх вивчених нами абсолютних та відносних показників резистентності. У групі хворих, які ніколи не лікувалися від туберкульозу, найвищими були показники резистентності до стрептоміцину (25,5 % та 32,0 % у 2003 та 2004 рр. відповідно). Спостерігалось значне (вдвічі та вище) зростання часток штамів, стійких до ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. Розповсюдженість мультирезистентних штамів у групі хворих, що ніколи не лікувалися, склала у 2003 та 2004 роках 5,7 % та 13,6 % відповідно.

Показники набутої резистентності були найвищими для ізоніазиду (60,0 % та 80,0 % штамів у 2003 та 2004 рр. відповідно). Частка мультирезистентних штамів зростає з 33,3 % у 2003 р. до 55,0 % у 2004 р. Найменшими, як у групі первинних хворих, так й у групі хворих, що лікувалися раніше, були показники резистентності до етамбутолу, але й вони є значними: у 2004 р. вони склали 16,5 % та 45,0 %, відповідно.

З метою визначення асоціацій між генотипом штаму мікобактерій та його лікарською стійкістю нами був проведений кореляційний аналіз між резистентністю до двох препаратів (ізоніазиду та рифампіцину) та належністю штама до родини Beijing. Результаті такого аналізу наведені у таблиці 2.

За нашими даними, резистентністю до рифампіцину, ізоніазиду та мультирезистентністю характеризувалася майже половина усіх штамів родини Beijing, причому асоційованість з резистентністю до ізоніазиду була найвищою (54,3 %). Навпаки, серед штамів інших генетичних груп, резистентністю до цих препаратів характеризувалися від 15,3 % до 31,2 % штамів. Чутливими до обох препаратів були 43,2 % штамів родини Beijing, серед інших груп — 66,4 % штамів ($p < 0,01$). Таким чином, результати нашого аналізу підтверджують дані попередніх досліджень про виражену асоційованість генотипу Beijing з резистентністю до основних протитуберкульозних препаратів та обґрунтовують необхідність досліджень епідеміології цих штамів в Україні.

Дані статистичного аналізу асоційованості вибраних демографічних показників з інфікованістю резистентними штамми або штамми родини Beijing наведені у таблиці 3. За даними факторного регресійного аналізу чоловіча стать виявилася фактором ризику інфікування як резис-

Таблиця 2

Асоційованість між генотипами штамів та їх медикаментозною стійкістю

Резистентність або чутливість	Генотип		Достовірність RR (при 95 % довірчому інтервалі)
	Beijing	Інший	
Резистентність до рифампіцину	37/81 45,7 %	23/131 17,6 %	2,602** (1,67–4,04)
Резистентність до ізоніазиду	44/81 54,3 %	41/131 31,2 %	1,736* (1,26–2,4)
Мультирезистентність	37/81 45,7 %	20/131 15,3 %	2,992** (1,87–4,78)
Чутливість до обох препаратів	35/81 43,2 %	87/131 66,4 %	1,537* (1,16–2,03)

Примітка: * — різниця достовірна при $p < 0,01$

** — різниця достовірна при $p < 0,001$

Таблиця 3

Фактори ризику інфікування медикаментозно-стійкими та високо вірулентними штамми туберкульозу

Клінічні та соціальні фактори	Коефіцієнт кореляції OR (95 % довірчий інтервал) та показники достовірності p													
	Резистентність до ізоніазиду первинна		Резистентність до ізоніазиду набута		Резистентність до рифампіцину первинна		Резистентність до рифампіцину набута		Мультирезистентність первинна		Мультирезистентність набута		Належність штаму до родини Beijing	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Стать — чоловіча	—	—	5,44 (0,92–32,33)	0,063	1,52 (0,47–4,85)	0,342	2,32 (0,40–13,55)	0,298	1,22 (0,38–3,98)	0,497	2,32 (0,40–13,55)	0,298	1,85 (0,85–4,05)	0,084
— жіноча	1,45 (0,46–3,61)	0,268	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Місце постійного мешкання — місто Одеса	1,97 (0,8–4,82)	0,107	—	—	2,09 (0,76–5,76)	0,125	—	—	2,03 (0,7–5,95)	0,156	—	—	—	—
— Одеська область	—	—	1,85 (0,52–6,63)	0,266	—	—	1,65 (0,47–5,78)	0,318	—	—	1,65 (0,47–5,78)	0,318	1,81 (0,85–3,86)	0,084
Перебування у місцях позбавлення волі у колишньому	6,73 (1,18–38,58)	0,033	—	—	5,84 (1,10–31,12)	0,054	—	—	10,78 (1,67–69,54)	0,020	—	—	2,25 (1,00–5,10)	0,039
ВІЛ-інфікованість	1,95 (0,52–7,27)	0,247	—	—	2,21 (0,6–8,09)	0,189	—	—	2,39 (0,65–8,76)	0,160	—	—	—	—

Примітки: 1. У таблиці подані тільки взаємозв'язки, для яких коефіцієнт кореляції перевищує одиницю
2. Дані щодо асоційованості ВІЛ-інфікованості розраховані за даними 2004 року (N=132).

тентними до рифампіцину, ізоніазиду та мультирезистентними штамми мікобактерій, так й штамми родини Beijing, причому найвищою була кореляція з набутою резистентністю до ізоніазиду (OR=5,44; p=0,063). Мешкання у місті Одесі було фактором ризику первинного інфікування резистентними мікобактеріями (OR від 1,97 до 2,09). Тоді як набута резистентність була певною мірою асоційована з мешканням у сільській місцевості (OR від 1,65 до 1,81). Треба, однак, підкреслити, що останні асоціації були менш вираженими.

Перебування у місцях позбавлення волі у колишньому виявилось значимим фактором ризику для інфікування як резистентними мікобактеріями (OR=6,73; 5,84 та 10,78 для ізоніазиду, рифампіцину та мультирезистентності відповідно), так й для інфікування штамми генотипу Beijing (OR=2,25). Яскрава вираженість останніх асоціацій (для усіх p<0,05) дозволяє розглядати перебування у місцях позбавлення волі одним із головних факторів ризику трансмісії резистентних мікобактерій.

Статистичний аналіз дозволив виявити й існування досить слабких асоціацій між наявністю ВІЛ-інфекції та інфікованістю резистентними штамми збудника туберкульозу (OR від 1,95 для ізоніазиду до 2,39 для мультирезистентності). Треба, однак, взяти до уваги, що дослідження цього фактору ризику нами були проведені на обмеженій кількості хворих тільки у 2004 році. Тому для підтвердження ролі наявності ВІЛ-інфекції у трансмісії резистентного туберкульозу необхідні подальші дослідження.

Дані нашого дворічного проспективного дослідження медикаментозної стійкості збудника туберкульозу в Одеській області, у сукупності із результатами попередніх ретроспективних аналізів, свідчать про постійне зростання розповсюженості штамів мікобактерій, резистентних до препаратів першого ряду. У порівнянні з даними 2002 р. [7], частка штамів, чутливих до усіх препаратів, зменшилася з 32,3 % до 14,2 %, тобто більш ніж в 2 рази. В той же час, кількість мультирезистентних штамів зростає від 22,4 % до 28,6 %. Особливо тривожними є високі показники первинної резистентності, що зареєстровані у пацієнтів, які ніколи не лікувалися від туберкульозу.

Результати нашого аналізу резистентності до двох найбільш важливих протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду та рифампіцину — є досить близькими до тих, що були нещодавно опубліковані для м. Києва та м. Львова [8, 10, 12]. Розповсюженість мультирезистентних штамів серед первинних хворих, однак, визначилася дещо вищою. Це може бути пов'язано з відносно високою часткою осіб, які перебували у місцях позбавлення волі, а також ВІЛ-

інфікованих серед хворих на туберкульоз в Одеській області. Дані нашого дослідження, на жаль, дозволяють констатувати, що розповсюдженість резистентних штамів в Одеській області України є значно вищою, ніж у сусідніх країнах Східної Європи (Молдова, Польща, Словаччина) та наближається до показників, характерних для Північної, Центральної Росії та Середньої Азії [19, 25, 26, 28, 30]. Висока розповсюдженість резистентних штамів є, без сумнівів, одним з головних факторів поширення епідемії туберкульозу в нашій державі.

З метою вивчення факторів епідеміології медикаментозно-резистентного туберкульозу, нами був проведений аналіз факторів ризику трансмісії резистентних штамів, а також аналіз асоційованості окремих генотипів штамів з лікарською стійкістю. Аналіз лікарської резистентності штамів, які належали до родини Beijing продемонстрував виражену асоційованість даного генотипу з резистентністю до ізоніазиду, рифампіцину та мультирезистентністю. Наші дані, таким чином, повністю підтверджують результати попередніх досліджень [28, 23, 30]. Генетична основа такої асоційованості, однак, залишається невідомою. Попередні дані про підвищену здатність штамів родини Beijing до розвитку лікарської резистентності внаслідок генетичної лабільності поки що не знайшли експериментального підтвердження [33].

Аналіз демографічних показників пацієнтів, від яких були виділені медикаментозно-резистентні штами туберкульозу, підтвердив дані досліджень по Росії [26, 31] про те, що чоловіки інфікуються резистентними штамми частіше, ніж жінки й, таким чином, чоловіча стать є фактором ризику трансмісії резистентного туберкульозу. Цей феномен потребує подальших досліджень, але можна припустити, що ці кореляції віддзеркалюють більш глибокі взаємовідношення між трансмісією туберкульозу та курінням, зловживанням алкоголю та наркотичних засобів, які більш поширені серед чоловіків, ніж жінок. Проте, немає прямих доказів того, що наркоманія (на відміну від куріння) є фактором ризику інфікування резистентними штамми мікобактерій [26].

Наявність взаємозв'язків між перебуванням у місцях позбавлення волі у колишньому та ризиком розвитку резистентного туберкульозу відмічалася у багатьох повідомленнях [15, 26, 30, 31]. Нами знайдені чіткі кореляції між фактом перебування у місцях позбавлення волі та первинною резистентністю, що свідчить про можливість зараження резистентними штамми протягом перебування у тюрмі. Поширеність туберкульозу у місцях позбавлення волі та ізоляторах тимчасового утримання в Росії, Україні та інших країнах СНД перевищує середньонаціональні рівні в десятки разів. На жаль, на сьогодні не існує публікацій щодо розповсюдженості медикаментозної резистентності збудника туберкульозу у системі виконання покарань України. Ця проблема залишається однією з головних у епідеміології туберкульозу в нашій державі.

Досить цікавими виявилися результати щодо аналізу ролі ВІЛ-інфікованості у трансмісії резистентного туберкульозу. Наші дані, які можуть розглядатися як попередні внаслідок відносно малої кількості спостережень, свідчать про асоційованість ВІЛ-інфікованості з інфікуванням штамми мікобактерій, резистентними до рифампіцину та ізоніазиду. Проте, згідно з результатами масштабного міжнародного проекту у Центральній Росії (Самарська область) такої асоційованості не виявлено [26]. На нашу думку, ця проблема потребує подальших досліджень з

обов'язковим тестуванням пацієнтів на ВІЛ-інфекцію та проведення додаткових лабораторних досліджень з метою визначення кількості CD4+ лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих. Ці дані можуть бути вирішальними при визначенні ролі ВІЛ-інфекції як фактору ризику захворювання резистентним туберкульозом [29].

Висновки

1. Протягом 2003–2004 рр. в Одеській області України спостерігалось подальше підвищення показників розповсюдженості штамів *M. tuberculosis*, резистентних до препаратів першого ряду. У групі пацієнтів, які ніколи не лікувалися від туберкульозу, в 2004 р. найвищою була резистентність до стрептоміцину (32,0 %), в групі пацієнтів, що лікувалися раніше, найвищою була резистентність до ізоніазиду — 80,0 %. Показники первинної мультирезистентності в 2003 та 2004 рр. склали відповідно 5,7 % та 13,6 %.

2. Статистично достовірні кореляції між резистентністю до ізоніазиду, рифампіцину, мультирезистентністю та належністю штаму мікобактерій до родини Beijing підтверджують його епідеміологічну небезпеку та необхідність впровадження системи молекулярно-епідеміологічного моніторингу.

3. Головними факторами ризику трансмісії медикаментозно резистентних штамів та штамів родини Beijing виявилися чоловіча стать та колишнє перебування у місцях позбавлення волі. Асоціації між місцем мешкання та наявністю ВІЛ-інфекції виявилися більш слабкими та потребують подальших поглиблених досліджень.

Дослідження фінансувалося грантом (стипендією) Британської Ради UKU0010129.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Епідеміологія, діагностика та лікування хіміорезистентного туберкульозу органів дихання* / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 4. — С. 5–12.
2. *Епідеміологія туберкульозу у світі, сучасні підходи до організації протитуберкульозних заходів* / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, Л. М. Антоненко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 4. — С. 5–10.
3. *Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу, що були виділені від хворих у Миколаївській області України протягом 2000–2002 рр.* / Н. А. Левицька, Ю. І. Бажора, В. В. Ніколаєвський, О. К. Асмолов // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 4. — С. 17–20.
4. *Мельник В. М., Волошина В. В.* Социальные и медицинские проблемы туберкулеза в Украине // Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 2. — С. 22–24.
5. *Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 "Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції"* (складена під керівництвом Фещенко Ю. І., Журило О. А., Клименко М. Т. та ін.) // Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. — 2002. — № 2. — С. 63–111.
6. *Офіційний сайт Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України ім. Яновського.* www.ifp.kiev.ua.
7. Показники стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів першого ряду в м. Одесі та Одеській області / В. В. Ніколаєвський, В. Й. Кресюн, К. О. Пруднікова, О. К. Асмолов // Одеський мед. журн. — 2004. — № 3. — С. 59–63.
8. Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності *M. tuberculosis* у вперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002 — 2003 рр. / О. А. Журило, А. І. Барбова, М. Т. Клименко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — № 3. — С. 8–10.
9. Розповсюдженість резистентних мікобактерій в Одеській області України за даними бактеріологічної та молекулярно-генетичної діагностики / В. Й. Кресюн, В. В. Ніколаєвський, Ю. І. Бажора, Ф. А. Дробнієвські // Журнал АМН України. — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 498–508.

10. Ситуація з мультирезистентного та полірезистентного туберкульозу в м. Києві / О. А. Журило, Л. В. Турчанко, М. Т. Клименко та ін. // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 3. — С. 36–39.
11. Стратегія профілактики, діагностики і лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, С. О. Черенько, Г. І. Барбова // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2003. — № 2. — С. 10–20.
12. Ткач О. А. Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн. — 2004. № 4. — С. 38–41.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины (пер.с англ.). — Москва: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
14. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. / M. B. Reed, P. Domenech, C. Manca et al. // Nature. — 2004. — V. 431. — P. 84–87.
15. Byarugaba D. K. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2004. — V. 24. — P. 105–110.
16. Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study / S. K. Sharma, K. K. Turaga, A. Balamurugan et al. // Infection, genetics and evolution. — 2003. — V. 3. — P. 183–188.
17. Colebunders R, Lambert M.L. Management of co-infection with HIV and TB // Brit. Med. J. — 2002. — V. 324. — P. 802–803.
18. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. / C. Dye, S. Scheele, P. Dolin et al. // JAMA. — 1999. — V. 282. — P. 677–686.
19. Crudu V., Arnadottir T., Laticevschi D. Resistance to anti-tuberculosis drugs and practices in drug susceptibility testing in Moldova, 1995–1999 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2003. — V. 7. — P. 336–342.
20. Detection of mutations associated with isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Samara Region, Russian Federation / V. V. Nikolayevskyy, T. J. Brown, Ya. M. Balabanova et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — V. 42. — P. 4498–4502.
21. Differential monocyte activation underlies strain-specific *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis / C. Manca, M. B. Reed, S. Freeman et al. // Infection and Immunity. — 2004. — V. 72. — P. 5511–5514.
22. Espinal M. A. The global situation of MDR-TB // Tuberculosis. — 2003. — V. 83. — P. 44–51.
23. Expanded geographical distribution of the N family of *Mycobacterium tuberculosis* strain within the United States / S. Milan, K. Hauge, Ню Kurepina, et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — V. 42. — P. 1064–1068.
24. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. WHO document WHO/CDS/TB/2003.320. — WHO, Geneva, 2003. — 72 p.
25. Multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia / H.S. Cox, J.D. Orozco, R. Male et al. // Emerg. Inf. Dis. — 2004. — V. 10. — P. 865–872.
26. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia / M. Ruddy, Y. Balabanova, C. Graham et al. // Thorax. — 2005. — V. 60. — P. 130–135.
27. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global transmission / S. Sreevatsan, X. Pan, K. Stockbauer et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1997. — V. 94. — P. 9869–9874.
28. Rifampin- and Multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family / F.A. Drobnievski, Y.M. Balabanova, M. Ruddy et al. // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8. — P. 1320–1326.
29. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after DOTA tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use / R. E. Nettles, D. Mazo, K. Alwood et al. // Clin. Inf. Diseases. — 2004. — V. 38. — P. 731–736.
30. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia / O. S. Toun-goussova, P. Sandven, A. O. Mariandyshv et al. // J. Clin. Microbiol. — 2002. — V. 40. — P. 1930–1937.
31. The risk of MDR-TB and polyresistant tuberculosis among the civilian population of Tomsk city, Siberia, 1999 / M. E. Kimerling, A. Slavuckiy, S. Chavers et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2003. — V. 7. — P. 866–872.
32. Weiss R. A., McMichael A. J. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. // Nature Medicine. — 2004. — V. 10. — P. S70–S76.
33. Wergren J., Hoffner S. E. Drug-susceptible *M. tuberculosis* Beijing genotype does not develop mutation-conferred resistance to rifampin at an elevated rate // J Clin. Microbiol. — 2003. — V. 41. — P. 1520–1524.
34. WHO Document WHO/NTM/TB/2004.343. Anti-Tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. WHO, Geneva, 2004. — 300 p.

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. Кресюн, Ю. І. Бажора, В. В. Філюк,
О. К. Лобанов

Резюме

У статті розглядаються актуальні питання закономірностей розповсюдження медикаментозно-резистентних штамів мікобактерій туберкульозу в Одеській області України. На підставі результатів дворічного проспективного дослідження за методом поперечного зрізу зроблено висновок про зростання рівнів розповсюдженості як первинної, так й набутої мульти- та полірезистентності. У 2003 та 2004 рр. частка мультирезистентних ізолятів серед штамів, що були виділені від осіб, які ніколи не лікувалися від туберкульозу, склала 5,7 % та 13,6 % відповідно. З використанням молекулярно-генетичних методів встановлено виражену асоційованість між належністю до генотипу Beijing та резистентністю до рифампіцину та ізоніазиду. Найбільш суттєвими факторами ризику інфікування резистентними штамми та штамми родини Beijing виявилися чоловіча стать та перебування у місцях позбавлення волі у колишньому.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN ODESSA OBLAST OF UKRAINE AND RISK FACTORS FOR DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS TRANSMISSION: RESULTS OF TWO-YEAR PROSPECTIVE STUDY

О. К. Асмолов, В. В. Nikolayevskyy,
V. Y. Kresyun, Yu. I. Bazhora, V. V. Filyuk,
O. K. Lobanov

Summary

The article deals with trends in drug resistant tuberculosis transmission in Odessa Region, Southern Ukraine. Two-year prospective cross-sectional study showed constant rise in multi- and polydrug resistance rates both in new tuberculosis cases and those previously treated for tuberculosis. Proportion of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains, isolated from those never treated for tuberculosis, had risen from 5,7 % in 2003 to 13,6 % in 2004. Strong associations of Beijing genotype and rifampicin and isoniazid resistance have been demonstrated using molecular genetic analysis. Male gender and previous imprisonment have been found to be major factors, associated with drug resistant tuberculosis transmission and transmission of Beijing family strains.