

УДК: 616.-002.5-08:615.015.8-07

**О.В. Павленко, І.О. Новожилова, Н.П. Шваєнко, І.Є. Юхименко**  
**КЛІНІКО-БАКТЕРІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМИ ФОРМАМИ ЗБУДНИКА**

*Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України*

Особлива небезпека хворих на туберкульоз, які виділяють медикаментозно стійкі штами мікобактерій, полягає в тому, що вони довгий час залишаються бактеріовиділювачами і здатні заражувати оточуючих резистентними збудниками. Суттєве збільшення з року в рік таких осіб вкрай негативно впливає на епідеміологічну ситуацію в країні [1, 2, 3]. Для подолання цього негативного явища необхідна розробка технологій лікування з використанням сучасних хіміопрепаратів та методів лікування.

На шляху до пошуку нових підходів в тактиці лікування з врахуванням виявленої медикаментозної резистентності мікобактерій, на даному етапі ми поставили за мету вивчити характер бактеріовиділення та клінічний перебіг захворювання при хіміорезистентному туберкульозі.

Під нашим спостереженням знаходились 84 хворих на туберкульоз легень з резистентністю до протитуберкульозних препаратів з числа тих, хто перебував на стаціонарному лікуванні в Львівському регіональному фтизіопульмонологічному центрі в 2000 р. У всіх хворих при поступленні і в процесі лікування проводились клінічні, рентгенологічні, загальноприйняті і спеціальні лабораторні обстеження. В схему обстеження входила бактеріоскопія мазка із осаду харкотиння, пофарбованого по Цілю-Нільсену з визначенням кількості мікобактерій в 100 полях зору і посів харкотиння на живильне середовище Левенштейна-Йєнсена 3 дні підряд. Кількісна оцінка бактеріовиділення методом посіву проводилась за трьома ступенями: незначне — від 1 до 20 колоній, помірне — від 21 до 100 колоній, значне — ріст більше 100 колоній. Медикаментозна чутливість МБТ визначалась методом абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна-Йєнсена з використанням концентрацій препаратів (мкг/мл): стрептоміцин — 5, 10, 50, ізоніазид — 1, 5, 25, ріфампіцин — 20, 50, етамбутол 2, 5. Канаміцин — 30, 50, ПАСК — 1, 5. Культура вважалась стійкою, якщо вона давала ріст 20 колоній і більше в пробірці при мінімальній концентрації будь-якого з вищезазваних препаратів.

Статистичну обробку даних здійснювали за загальноприйнятим методом варіаційної статистики з обчисленням середніх величин і довірчих інтервалів ( $p=0,05$  і  $p=0,01$ ).

Щоб виявити особливості бактеріовиділення у хіміорезистентних хворих, для контролю ми відібрали також із стаціонарних хворих групу бактеріовиділювачів із медикаментозно чутливими штамми збудника туберкульозу в кількості 41 чоловіка. Характеристика обох груп представлена в таблиці.

Наведені в таблиці дані статевого і вікового складу груп свідчать про їх ідентичність та відповідають кон-

тингенту хворих на туберкульоз в цілому. Співвідношення (в %) між хворими з вперше діагностованим ВДТ і хронічним туберкульозом ХТ серед хіміорезистентних було наступним: 34,5:65,5, а серед хворих, які виділяли хіміочутливі МБТ, — 51,2:48,8, що є цілком закономірним.

Як видно з таблиці, розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу в порядку зростання розповсюдженості процесу в легенях (вогнищевий → інфільтративний → дисемінований → фіброзно-кавернозний) в першій і другій групах був таким: 1,2 % і 0 %, 15,4 % і 36,6 %, 54,8 % і 41,5 %, 28,6 % і 21,9 % відповідно. Наведені дані свідчать про значно тяжчий перебіг туберкульозного захворювання у хворих, які виділяли хіміорезистентні МБТ. Щодо наявності порожнин розпаду, то значних розбіжностей між групами хворих в цілому не виявлено (співвідношення 94,0 %: 90,2 % відповідно). Однак, більш детальний аналіз результатів рентгенологічного обстеження довів, що серед хіміорезистентних хворих переважали двобічні процеси з вираженими інфільтративними змінами та дисемінацією. Так, множинні поліморфні вогнища зливного характеру мали 96,2 % хворих I групи проти 70,7 % хворих II групи. Крім того, у хіміорезистентних хворих частіше зустрічались як великі за розмірами, так і множинні каверни.

Характеристика хворих I групи не може бути повною без розгляду структури хіміорезистентності збудника туберкульозу, який вони виділяють.

За нашими даними первинна стійкість МБТ до протитуберкульозних препаратів виявлена у 28,6 %, а вторинна — у 71,4 % хворих. Щодо строків виникнення медикаментозної стійкості, то у 11,7 % хворих хіміорезистентність була виявлена через 3–6 місяців від початку лікування. У переважній більшості хворих (88,3 %) резистентність виникла значно пізніше — від 7 місяців до 2-х і більше років лікування.

Високий відсоток вторинної хіміорезистентності збудника у хворих даної групи слід віднести на рахунок значної кількості осіб з хронічними формами туберкульозу. Цим же пояснюється і велика питома вага полірезистентного туберкульозу — 71,4 % і набагато менша питома вага моно- і бірезистентних хворих (по 14,3 % кожних).

Найчастіше виявлялась резистентність до стрептоміцину, етамбутолу, ізоніазиду: 82,1 %, 71,4 % і 69,1 % відповідно. Мультирезистентними були 39 хворих (46,4 %). Серед полірезистентних штамів доволі часто виявлялась стійкість до таких співвідношень протитуберкульозних препаратів : H+S+E, H+S+E+R та H+S+E+R+K.

Порівнюючи масивність бактеріовиділення у хворих з хіміорезистентністю та хіміочутливістю, необхідно відмітити, що при бактеріоскопічному обстеженні, яке проводилось до початку лікування, суттєвої різниці не виявлено. Масивність бактеріовиділення за результата-

Таблиця

## Характеристика хворих на туберкульоз легень в залежності від бактеріовиділення штамів

Показники		I група хіміорезистентні (84 чол.)		II група хіміочутливі (41чол)	
		абсол.	%	абсол.	%
Стать	Чоловіки	74	88,1	35	85,4
	Жінки	10	11,9	6	14,6
Вік	До 30 років	28	33,3	4	9,8
	31–40 років	19	22,6	14	34,1
	41–50 років	24	28,6	16	39,0
	51–60 років	10	11,9	4	9,8
	Старші 60 р.	3	3,6	3	7,3
Перебіг захворювання	ВДТ	29	34,5	21	51,2
	ХТ	55	65,5	20	48,8
Клінічні форми туберкульозу	Інфільтративний	12	15,4	17	36,6
	Дисемінований	46	54,8	15	41,5
	Вогнищевий	1	1,2	0	0
	Фіброзно-кавернозний	25	28,6	9	21,9
Наявність каверни, в тому числі множинні каверни		79/61	94,0 /77,2	37/23	90,2/62,2

ми посіву при поступленні до стаціонару хворих I і II груп дещо відрізнялась. Так, незначне бактеріовиділення (до 20 колоній) відмічалось у 20,2 % осіб I групи і у 24,4 % осіб II групи, помірне (20–100 колоній) — у 51,2 % і у 48,8 %, масивне (більше 100 колоній) — у 28,6 % і у 26,8 % відповідно. Ці дані вказують, що бактеріовиділення у хіміорезистентних хворих було більш масивним, хоча статистично вірогідної різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Спостерігаючи за динамікою бактеріовиділення у хворих обох груп, ми встановили наступне: якщо у значної кількості хіміочутливих осіб бактеріовиділення припинялось на 2–3 місяці, то у хіміорезистентних знебацелення відбувалось в різні строки, в тому числі у 1/3 хворих після п'яти і більше місяців лікування. Таким чином, значна кількість хворих, які виділяли хіміорезистентні мікобактерії туберкульозу, продовжували залишатися бактеріовиділювачами навіть після п'яти місяців лікування, що підвищувало ризик розповсюдження інфекції серед здорових осіб і появу нових випадків захворювання туберкульозом з первинною лікарською стійкістю.

Проведений аналіз швидкості росту МБТ дозволив виявити, що у хворих з хіміорезистентними штамми збудника, ріст його з'являвся на  $(42,4 \pm 1,15)$  добу, проти контрольної групи (хіміочутливі штамми збудника) — на  $(39,4 \pm 1,45)$  добу ( $p > 0,05$ ).

Цікавим виявився розподіл штамів за швидкістю росту в залежності від масивності бактеріовиділення хіміорезистентних штамів. Так, при скудному бактеріовиділенні швидкість росту була  $(47,32 \pm 2,43)$  діб, при помірному —  $(39,91 \pm 1,2)$  діб (в порівнянні із скудним ростом,  $p < 0,01$ ), а при масивному —  $(40,89 \pm 3,28)$  діб (в порівнянні з помірним ростом,  $p > 0,05$ ). Крім того,

порівнюючи швидкість росту хіміорезистентних і хіміочутливих штамів МБТ в залежності від масивності бактеріовиділення, ми виявили статистично вірогідну різницю при рості до 20 колоній:  $(47,32 \pm 2,43)$  діб і  $(40,3 \pm 2,45)$  діб ( $p < 0,05$ ). При масивності росту 20–100 колоній і більше 100 колоній різниця в швидкості його в I і II групах хоча і мала місце, але не виявилась статистично вірогідною ( $p > 0,05$ ).

За результатами лікування в стаціонарі, бактеріовиділення припинилось у 65,9 % хворих, які виділяли хіміочутливі штамми МБТ і у 38,1 % хворих з хіміорезистентним збудником ( $p < 0,05$ ). Загоєння порожнин розпаду відмічалось у 17,9 % хворих з хіміорезистентністю і у 14,6 % хіміочутливих хворих ( $p > 0,05$ ). Такий низький показник закриття каверн в II групі пояснюється тим, що значна кількість хворих цієї групи не завершили основного курсу лікування через самовільний відхід із стаціонару або виписку через грубе порушення режиму. Такі хворі були і в I групі, але кількість їх виявилась меншою (44,0 % проти 61,0 %). Це підтверджується і різницею в такому показнику, як середній ліжко-день: в I групі —  $(195,6 \pm 2,1)$ , в II групі —  $(177,56 \pm 14,6)$ .

Навіть якщо брати до уваги вищесказане, у хворих, які виділяли хіміочутливі штамми МБТ, рентгенологічна динаміка в цілому була кращою. У 22,0 % хворих цієї групи зменшилась кількість порожнин розпаду, або їх розміри (в II групі — 19,1 %), а негативна динаміка спостерігалась лише у 4,9 % (в II групі — 9,5 %). Летальних випадків серед хіміочутливих не було, а серед хіміорезистентних померло 7 чоловік (8,3 %). Покращання або нормалізація клінічної картини та показників гемограми також частіше спостерігались серед хіміочутливих хворих на відміну від тих, хто виділяв стійкі штамми збудника туберкульозу.

**Висновки**

1. У хворих із хіміорезистентним туберкульозом, в порівнянні з хіміочутливими, перебіг захворювання був більш тяжчим, переважали хронічні форми туберкульозу, двобічні інфільтративні і дисеміновані зміни в легенях з наявністю множинних поліморфних вогнищ зливного характеру. У 71,4 % з них була виявлена полірезистентність, а у 46,4 % — мультирезистентність.

2. Бактеріовиділення у хіміорезистентних хворих було більш масивним. Середня швидкість росту МБТ у них складала ( $42 \pm 1,15$ ) доби, а у хіміочутливих — ( $39,4 \pm 1,45$ ) діб ( $p > 0,05$ ).

3. Виявлена залежність швидкості росту збудника туберкульозу від масивності бактеріовиділення. У хіміорезистентних хворих штами МБТ при скудному бактеріовиділенні виростили за ( $47,32 \pm 2,43$ ) діб, а при помірному — за ( $39,91 \pm 1,2$ ) діб ( $p < 0,01$ ). При масивності бактеріовиділення до 20 колоній різниця в швидкості росту хіміорезистентних МБТ ( $47,32 \pm 2,43$  діб) і хіміочутливих ( $40,3 \pm 2,45$  діб) також виявилась статистично вірогідною ( $p < 0,05$ ).

4. Бактеріовиділення припинилось у 65,9 % хворих, які виділяли хіміочутливі штами МБТ і у 38,1 % хворих з хіміорезистентним збудником ( $p < 0,05$ ). Причому, якщо у більшості хіміочутливих осіб бактеріовиділення припинилось на 2–3 місяці лікування, то у 1/3 хіміорезистентних — після п'яти-шести місяців.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Питання епідеміології та програмний принцип боротьби з туберкульозом в сучасних умовах / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.П. Костроміна та ін. // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 3. — С 5–8.

2. Пухлик Б.М. Проблема химиорезистентного туберкулеза и возможности ее решения // Укр. химиотерапевт. журн. — 1999. — № 2. — С 37–42.
3. *Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis* WHO/Global Tuberculosis Programme. — Geneva, Paris. — 1997.

### КЛІНІКО-БАКТЕРІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИМИ ФОРМАМИ ЗБУДНИКА

*О.В. Павленко, І.О. Новожилова,  
Н.П. Шваєнко, І.Є. Юхименко*

**Резюме**

Вивчення характеру бактеріовиділення у хворих на туберкульоз легень з медикаментозностійкими (84 чоловіки) і медикаментозночутливими (41 чоловік) штамми збудника, виявило особливості його у різних категорій хворих в залежності від розповсюженості процесу, перебігу захворювання, строків лікування тощо. Встановлена залежність феномену медикаментозної стійкості від масивності бактеріовиділення і інтенсивності росту штамів мікобактерій туберкульозу.

### CLINICAL AND BACTERIOLOGIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS, CAUSED BY CHEMORESISTANT FORMS OF THE PATHOGEN

*O.V. Pavlenko, I.O. Novozhylova,  
M.P. Shvayenko, I.Ye. Yukhymenko*

**Summary**

The study of bacteria excretion character in patients with pulmonary tuberculosis, caused by resistant (84 patients) and susceptible (41 patients) strains of the pathogen, revealed that the resistance pattern depended upon the massiveness of mycobacteria production and intensity of its grows.

УДК 616.24-002.5-053.2 — 616.98:578.825.12]-078

**І.А. Сиренко, С.А. Шматько, М.В. Смелянская, С.Д. Перемот, О.Ю. Марченко,  
Н.М. Подопрігора**

## СОЧЕТАНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, г. Харьков*

В течение последних 10 лет отмечается интенсивный рост заболеваемости туберкулёзом как среди взрослых, так и среди детей и подростков. Наряду с ростом заболеваемости изменяется и структура форм туберкулёза, растёт число генерализованных проявлений заболевания [1, 2, 5].

Развитие туберкулёзного процесса, особенности его течения и исходов в значительной степени определяются иммунологической реактивностью организма, которая является сложным механизмом, включающим суммарное выражение специфических и неспецифических реакций, направленных на сохранение гомеостаза [3, 6].

На состояние иммунологической реактивности при туберкулёзном процессе оказывает влияние и наличие сопутствующей патологии. Во всех случаях развития туберкулёза на фоне наличия в организме других патогенных возбудителей, его течение и прогноз могут изменяться [4].

Учитывая, что в системе защитных реакций организма значительная роль принадлежит мононуклеарам и нейтрофилам крови, функциональный статус которых зависит от многих факторов, в том числе и от персистенции в них вирусов, можно предположить, что наличие иммунодепрессии, вызванной персистенцией вирусов в иммунокомпетентных клетках крови, может создавать благоприятные условия для развития заболевания туберкулёзом детей и подростков и влиять на его течение.