

V.N.Blahodatnyi, N.I. Komashko, R.V. Koreshniak,  
N.S. Moiarenco

## IT - technologies in microscopic diagnosis of tuberculosis

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

**Introduction.** The medicine of XXI century demands creation of new technologies in diagnostics of heavy socially significant infectious diseases. The tuberculosis is a medical-social problem for all strata of the population, regardless of incomes, a property condition, a social status, acquired level of vaccinal prevention in the countries.

**Purpose.** The development of hardware-software complex TubExpress-LED for diagnostics of tuberculosis by the method of LED-microscopy.

**Methods.** A method of direct microscopy in a diagnostic material (sputum is more often used), without additional homogenization and processing by detergents, Ziehl – Neelsen staining of acid micobacteria (1883), IT-technologies (Information technologies).

**Results.** For realization of the present project we took into account that there are certain rules to prepare swabs for microscopy. The material on subject glass should be spread in the center according to a certain size. Considering the parameters we have developed hardware-software complex TubExpress-LED for diagnostics of tuberculosis by a method of LED-microscopy.

**Conclusions.** The developed hardware-software complex TubExpress-LED, which is equipped with a videocamera with high resolution, allows investigating Ziehl - Neelsen stained swabs using parameters of scanning up to 900 fields of vision of a sputum preparation.

**Key words:** tuberculosis micobacteria, IT-technologies, LED-microscopy.

© Н.А. ЛИТВИНЕНКО, 2013

Н.А. Литвиненко

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ІЗ РОЗШИРЕНОЮ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ПРОТЯГОМ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ХІМІОТЕРАПІЇ

ДУ Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського НАМН України, Київ

**Мета.** Визначити оптимальні індивідуалізовані режими хіміотерапії для хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів (РР ТБ), що дозволить підвищити ефективність лікування хворих та заощадити державні кошти.

**Матеріали і методи.** Отримано результати лікування 60 хворих на РР ТБ. Всі хворі, в залежності від призначення протягом інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) різної кількості протитуберкульозних препаратів (ПТП), були розділені на 3 групи: 1-а (34 хворих) – призначали 5-6 ПТП, до яких збережена чутливість МБТ, і додатково до них 1 - 2 ПТП, до

яких визначали резистентність МБТ; 2-а (16 хворих) - 4 ПТП, до яких збережена чутливість МБТ, і додатково до них 3-4 ПТП, до яких визначали резистентність МБТ; 3-я (10 хворих) - 5 - 6 ПТП, до яких збережена чутливість МБТ.

Результати. Встановлено, що в 1-й групі, порівняно з 2-ю і 3-ю, бактеріовиділення припиняється у 52,9% хворих, або у 37,5% і у 40,0% хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ). Вартість-ефективність лікування між хворими 1-ї та 3-ї груп становила 1030,82 грн. проти 1338,57 грн., що у 1,3 рази менше.

Висновок. Хворим на РР ТБ слід призначати щодня 6-7 ПТП, і до 5-ти з них повинна бути збережена чутливість МБТ. У разі неможливості застосування хворим на РР ТБ 5-и ПТП, до яких збережена чутливість МБТ, в режим хіміотерапії до 3-4 ПТП із збереженою чутливістю МБТ, потрібно додавати 1-3 ПТП, до яких визначена резистентність МБТ.

Ключові слова: туберкульоз, розширена резистентність, МБТ, режим, хіміотерапія, припинення бактеріовиділення.

### ВСТУП

На сьогодні в усьому світі та Україні зберігається тенденція до збільшення кількості хворих із мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ) легень та РР ТБ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), опублікованими у листопаді 2012 року, загалом у світі серед хворих на МР ТБ виявляють 9,0 % хворих на РР ТБ [1, 2]. Станом на жовтень 2012 р., 84 країни у світі мають хоча б 1 випадок туберкульозу із РР ТБ [2].

Невирішеною проблемою у світі залишається лікування хворих на РР ТБ. За останньою рекомендацією ВООЗ, що має низький рівень доказовості, режим хіміотерапії хворих МР ТБ та РР ТБ повинен включати не менш ніж 4-х ефективних ПТП протягом лікування, та рекомендована тривалість інтенсивної фази хіміотерапії для хворих на РР ТБ – 12 місяців [3]. За результатами звіту ВООЗ за 2012 рік, загалом у світі показника «успішне лікування» досягли у 48,0 % хворих на МР ТБ (включаючи РР ТБ). Тільки в 30 країнах світу цей показник становив 75,0 %, що є метою міжнародної програми до 2016 року [2]. За результатами різних мета-аналізів, показник «вилікування» на момент завершення лікування коливається від 43,7 % [4] до 65,0 % [1]. Комплексних вітчизняних наукових досліджень, котрі б вирішували ці питання, у знайденій літературі немає.

Мета роботи - визначити оптимальні індивідуалізовані режими хіміотерапії для хворих на РР ТБ за складом, кількістю протитуберкульозних препаратів для інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ), що дозволить підвищити ефективність лікування хворих та заощадити державні кошти.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення ефективності індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на РР ТБ проводили в рандомізованому контрольованому проспективному дослідженні, яке включало 60 хворих, котрі лікувались в 2 терапевтичному відділенні ДУ НІФП протягом 2010 – 2012 років. Усі хворі, що увійшли у дослідження, мали добру прихильність до лікування.

Хворих на РР ТБ (60) розподілили на 3 групи залежно від призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії: 1-а група (34 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФХТ призначали 5 – 6 ПТП до яких збережена чутливість МБТ та додатково до них 1 – 2 ПТП, до яких визначали резистентність МБТ; 2-а група (16 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФХТ призначали 4 ПТП до яких збережена чутливість МБТ та додатково до них 3-4 ПТП, до яких визначали резистентність МБТ; 3-я група (10 хворих на РР ТБ), коли протягом ІФХТ

призначали лише 5 – 6 ПТП, до яких збережена чутливість МБТ. Порівняння проводили між хворими 1-ої або 2-ої або 3-ої груп порівняння, відповідно.

Хворі, які отримували різні режими хіміотерапії та були включені у різні групи порівняння, не відрізнялись за віком, статтю, поширеністю туберкульозу, кількістю та розмірами деструкцій, встановленим випадком туберкульозу, що дозволить отримати вірогідні дані стосовно ефективності цих режимів хіміотерапії.

Усім хворим проводили загально клінічні методи обстеження; рентгенологічне обстеження – оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, томографія, комп'ютерна томографія (за показаннями); дослідження харкотиння на МБТ методом флотації і посіву; визначення чутливості МБТ до всіх ПТП.

Дані результатів обстеження та лікування хворих на туберкульоз зберігались, оброблювалися та обчислювалися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Порівняння середніх групових значень та оцінка достовірності відмінностей вивчались за непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням критерію Х2. Методи непараметричної рангової статистики застосовували у разі обчислювань невеликої кількості спостережень (до 30), які не підлягали закону нормального розподілення. Два порівнювані режими хіміотерапії вважали клінічно еквівалентними якщо 95,0 % довірчий інтервал знаходився у межах  $\pm 5,0$  % різниці відношення припинення бактеріовиділення/продовження на момент завершення ІФХТ [5].

За для вирішення питання щодо доцільності застосування у хворих на РР ТБ різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії, розраховували вартість-ефективність відповідних режимів ІФХТ (між хворими 1-ї та 3-ї груп). Вартість-ефективність режиму хіміотерапії – відношення показників абсолютної вартості режиму хіміотерапії щодо ефективності лікування туберкульозу (частота припинення бактеріовиділення). Абсолютна вартість режиму хіміотерапії – це вартість препаратів, які застосовуються у режимі хіміотерапії за фіксований термін, та розраховується згідно цін державної закупівлі ПТП.

Ефективність лікування на момент завершення ІФХТ оцінювали за наступними показниками: припинення бактеріовиділення та загоєння каверн; припинення бактеріовиділення та збереження каверн; припинення бактеріовиділення загалом; продовження бактеріовиділення; виникнення побічних реакцій, що призвели до відміни ПТП; виникнення побічних реакцій загалом (що призвели до відміни ПТП або ліквідовані симптоматичними засобами). Робота виконана за кошти державного бюджету.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність лікування хворих на РР ТБ представлена у таблиці 1. У хворих на РР ТБ, додаткове призначення протитуберкульозних препаратів I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні, до 5 – 6 ПТП I – II ряду, до яких збережена чутливість МБТ або резервних, дозволило підвищити ефективність лікування на 12,9 % без збільшення частоти побічних ефектів. У разі неможливості призначення 5 – 6 ПТП I – II ряду, до яких збережена чутливість МБТ або резервних (за причини великої кількості ПТП I – II ряду, до яких МБТ резистентні, або їх поганої переносимості), додавання до 3 – 4 таких ПТП ще 3 – 4 ПТП I – II ряду, до яких визначена резистентність МБТ, дозволило досягти однакової ефективності лікування (припинення бактеріовиділення у 40,0 % проти 37,5 %), без підвищення частоти визначення побічних ефектів.

Ефективність лікування хворих на РР ТБ

Показник	Кількість хворих							
	1-а група (n=34)		2-а група (n=16)		3-я група (n=10)		Загалом (n=60)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Припинення бактеріовиділення та загосення каверн	5	14,7	0	0	3	30,0	8	13,3
Припинення бактеріовиділення та збереження каверн	13	38,2	6	37,5	1	10,0	20	33,3
Припинення бактеріовиділення загалом	18	52,9	6	37,5	4	40,0	28	46,7
Продовження бактеріовиділення	16	47,1	10	62,5	6	60,0	32	53,3
Виникнення побічних реакцій, що визвали відміну ПТП	7	20,6	4	25,0	3	30,0	16	26,7
Виникнення побічних реакцій загалом	14	41,2	10	62,5	6	60,0	34	56,7

Вартість-ефективність різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії для хворих на РР ТБ представлена у таблиці 2. Абсолютна вартість режимів хіміотерапії для лікування одного хворого між хворими груп порівняння становила 53572,8грн. проти 54530,4 грн., а їх вартість-ефективність у 1,3 разів менша у разі застосування індивідуального режиму хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (5 протитуберкульозних препарати I та II ряду, до яких МБТ чутливі або резервних – піразинамід (Z) + моксифлоксацин (Mfx) + капреоміцин (Cm) + пара-аміносаліцилова кислота (Pas) + клофазимін (Cfz)), та додатково 2 протитуберкульозних препарати I та II ряду слабкої активності (етамбутол (E) + етіонамід (Et)), до яких МБТ резистентні, порівняно з режимом хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (5 протитуберкульозних препарати I та II ряду, до яких МБТ чутливі або резервних).

Таблиця 2

Вартість-ефективність режимів хіміотерапії для хворих на РР ТБ, у разі призначення різних за інтенсивністю режимів хіміотерапії

Режими хіміотерапії	Схема розрахунку	Вартість тис. грн.	Ефективність хіміотерапії (частота припинення бактеріовиділення, %)	Вартість/ефективність
8ZMfxCmPasCfz	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 54,0 грн. * 1 табл. + 120,0 грн. + 3,29 грн. * 12 г + 4,33 грн. * 2 табл.)	53572,8	40	1338,57
8ZMfxCmPasCfzEtE	240 діб * (0,27 грн. * 4 табл. + 54,0 грн. * 1 табл. + 120,0 грн. + 3,29 грн. * 12 г + 4,33 грн. * 2 табл. + 0,25 грн. * 4 табл. + 1,33 грн. * 3 табл.)	54530,4	52,9	1030,82

## ВИСНОВКИ

Визначена тенденція до збільшення частоти припинення бактеріовиділення на 12,9 % у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до ПТП при додаванні до 4-х компонентного режиму хіміотерапії 1-3 протитуберкульозних препаратів I та II ряду слабкої активності (етамбутол, піразинамід, етіонамід, ПАСК), до яких МБТ резистентні (призначили 83,3 % хворих), порівняно з пацієнтами, котрим застосовували лише 4 та більшу кількість протитуберкульозних препаратів, до яких збережена чутливість МБТ ( $p > 0,05$ ) – припинення бактеріовиділення досягли відповідно у 52,9 % проти 40,0 % хворих. При цьому не спостерігали збільшення кількості побічних реакцій, що призвели до відміни протитуберкульозних препаратів – у 20,6 % проти 30,0 % хворих, відповідно ( $p > 0,05$ ).

У разі неможливості призначення хворим на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до ПТП 5 – 6 ПТП I – II ряду, до яких збережена чутливість МБТ або резервних (за причини великої кількості ПТП I – II ряду, до яких МБТ резистентні, або їх поганої переносимості), додавання до 3 – 4 таких ПТП ще 3 – 4 ПТП I – II ряду, до яких визначена резистентність МБТ, дозволяє досягти однакової ефективності лікування (припинення бактеріовиділення у 40,0 % проти 37,5 %), без підвищення частоти визначення побічних ефектів.

У хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до ПТП показник вартості–ефективності у 1,3 разу менший у разі застосування індивідуального режиму хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (5 протитуберкульозних препаратів I та II ряду, до яких МБТ чутливі або резервних), та додаткового призначення 2-х протитуберкульозних препаратів I та II ряду слабкої активності (етамбутол, етіонамід), до яких МБТ резистентні, порівняно з режимом хіміотерапії згідно тесту медикаментозної чутливості МБТ (лише 5 протитуберкульозних препаратів I та II ряду, до яких МБТ чутливі або резервних).

## Література

1. Sotgiu G. et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TB NET. Eur. Respir. J. 2009, 33: 871–881.
2. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization. 2012.
3. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. World Health Organization (WHO). Geneva, Switzerland. 2011.
4. Karen R. et al. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Infect. Diseases. 2010, 51 (1): 6–14.
5. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабиц П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион. 2000.

Н.А. Литвиненко

Эффективность лечения больных с туберкулезом с широкой  
лекарственной устойчивостью МБТ в зависимости от  
применения различных схем во время интенсивной фазы  
химиотерапии

ГУ «Национальный Институт фтизиатрии и пульмонологии  
имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Цель. Определить оптимальные индивидуализированные режимы химиотерапии для больных с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), что позволит повысить

эффективность лечения больных и экономить государственные средства.

Материалы и методы. Получены результаты лечения 60 больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ. Все больные, в зависимости от назначения в течение интенсивной фазы химиотерапии (ИФХТ) разного количества противотуберкулёзных препаратов (ПТП), были разделены на 3 группы: 1-я (34 больных) – назначали 5-6 ПТП к которым сохранена чувствительность МБТ и дополнительно к ним 1 - 2 ПТП, к которым определяли резистентность МБТ; 2-я (16 больных) - 4 ПТП к которым сохранена чувствительность МБТ и дополнительно к ним 3-4 ПТП, к которым определяли резистентность МБТ; 3-я (10 больных) - лишь 5 - 6 ПТП к которым сохранена чувствительность МБТ, соответственно.

Результаты. Установлено, что в 1-й группе, по сравнению с 2-й и 3-й, бактериовыделение прекращается у 52,9% больных, или у 37,5 % и у 40,0 % больных, соответственно ( $p > 0,05$ ). Стоимость-эффективность лечения между больными 1-й и 3-й групп составляла 1030,82 грн. против 1338,57 грн., что в 1,3 раза меньше.

Выводы. Больным с ШЛУ следует назначать каждый день 6-7 ПТП, и 5 из них должны быть с сохраненной чувствительностью МБТ. В случае невозможности применения больным ШЛУ 5-и ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ, в режим химиотерапии к 3-4 ПТП с сохраненной чувствительностью нужно добавлять 1-3 ПТП, к которым определена резистентность МБТ.

Ключевые слова: туберкулез с расширенной резистентностью МБТ, режим химиотерапии, прекращения бактериовыделения.

N. A. Lytvynenko

## Efficiency of the different individualized regimes of chemotherapy in patients with extensively drug resistant tuberculosis

SO “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G.

Yanovsky of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

Aim. To determine optimal individualized chemotherapy regimen for patients with XDR -TB, this will reduce efficacy of treatment and save public funds.

Materials and methods. There were analyzed treatment results of 60 patients with XDR TB. All patients, depending on doctor's order during the intensive phase of chemotherapy, different amounts of anti-TB drugs were divided into 3 groups: group I (34 patients) were - administered 5-6 anti-TB drugs with sensitivity to MBT and in addition to this 1-2 anti-TB drugs with resistance to MBT, group II (16 patients) - 4 anti-TB drugs with sensitivity to MBT and in addition to this 3-4 anti-TB drugs with resistance to MBT, group III (10 patients) - only 5 - 6 anti-TB drugs with sensitivity to MBT.

Results. It was established that in group I, compared to groups II and III, bacterial excretion was terminated in 52,9% of patients, or 37,5% and 40,0% of patients, respectively ( $p > 0,05$ ). The cost-effectiveness in patients of the I group in comparison with group III was 1030.82 UAN and 1338.57 UAN, that is 1,3 times less.

Conclusions. For XDR TB patients should be administered every day 6-7 anti-TB drugs, and 5 of them - with sensitivity to MBT. If 5 anti-TB drugs with sensitivity to MBT can't be administered, the chemotherapy regimen should include to 3-4 anti-TB drugs with sensitivity to MBT and 1-3 anti-TB drugs with resistance to MBT.

Key words: XDR TB, chemotherapy regimen, bacterial excretion.