

Ю. П. Цапенко, М. Г. Бойко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПРИ ІНФІКУВАННІ ШТАМАМИ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING СЕРЕД ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИХ ХВОРИХ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Мета – аналіз результатів лікування при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини Beijing серед вперше виявлених хворих Полтавської області.

Матеріали та методи. Ампліфікація ДНК ізолятів, з метою ідентифікації штамів родини Beijing, була проведена на матеріалі 100 культур *M. tuberculosis* хворих з вперше виявленим туберкульозом легень.

Результати та обговорення. У статті проаналізована частота інфікування штамми родини Beijing серед вперше діагностованих хворих туберкульозом по Полтавській області України. Проведено аналіз ефективності лікування при інфікуванні даним штамом. Показники частоти та середні строки припинення бактеріовиділення, закриття порожнин деструкції були значно гіршими у порівнянні з даними показниками серед хворих інфікованих іншими генотипами.

Висновок. Таким чином, належність штаму *M. tuberculosis* до родини Beijing є одним з факторів несприятливого перебігу та малоефективного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

Ключові слова: туберкульоз легень, родина Beijing, генотип.

Туберкульоз (ТБ) продовжує становити одну із основних загроз для людства серед інфекційних хвороб. Сьогодні ця хвороба не ліквідована в жодній країні, в т. ч. й в Україні, не зважаючи на те, що з 2006 р. ситуація з туберкульозу почала покращуватися, проте залишається низка невирішених проблем щодо контролю за туберкульозом [8].

Нові методики молекулярно-генетичного типування мікобактерій значно поглибили нашу уяву про трансмісію туберкульозу і дозволили диференціювати різні родини *Mycobacterium tuberculosis*. Молекулярна епідеміологія дала також нові можливості для встановлення асоціації між генотипом збудника й особливостями клінічного перебігу захворювання, вивчення чинників ризику трансмісії медикаментозно резистентних штамів і штамів із підвищеною патогенністю [3, 10].

Розповсюдження туберкульозу легень в останні роки супроводжується неухильним збільшенням показників лікарської стійкості та превалюванням МБТ родини Beijing в популяції МБТ, що є біологічною небезпекою для населення, і може свідчити про її недавню глобальну дисемінацію [2, 3, 4, 5, 6, 8].

Генотип Beijing (W) *M. tuberculosis* був виявлений в багатьох частинах світу. Вперше даний штам був виявлений в Китаї, а подальші дослідження продемонстрували широку розповсюдженість даного сімейства в країнах Азії та колишнього Радянського Союзу [2, 3, 4, 5]. Та-

кому швидкому розповсюдженню штаму родини Beijing сприяє висока вірулентність, здатність обходити захисний ефект БЦЖ, підвищена мінливість та асоційованість з лікарняною стійкістю, що призводить до більш тривалого періоду контагіозності та терапії [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

В Україні дослідження розповсюдження *M. tuberculosis* родини Beijing представлені поодинокими науковими роботами, де частота інфікування штамми родини Beijing у досліджуваних групах хворих на туберкульоз в деяких областях сягала від 30 до 51,9% (Чеснокова М. М., 2012; Ляшенко О. О., 2008; Кресюн В. Й., Антоненко К. О., 2008; Асмолов О. К., 2005; Ніколаєвський В. В., Левицька Н. А., Бажора Ю. І. із співавт., 2004). В доступній нам літературі публікацій не знайдено щодо частоти інфікування штамми *M. tuberculosis* родини Beijing хворих на туберкульоз Полтавської області.

Метою дослідження було проаналізувати результати лікування при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини Beijing серед вперше виявлених хворих Полтавської області. Робота є фрагментом науково-дослідної теми НДР «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) та розробити методи корекції виявлених порушень на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», № держ.реєстрації 0110U008151.

Матеріали і методи

У дослідженні брали участь хворі із вперше виявленим туберкульозом легень ($n=111$) на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру протягом травня–жовтня 2012 року.

Посів, культивування, ідентифікація та визначення чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів були проведені у бактеріологічній лабораторії ПОКТД згідно з наказом МОЗ України № 45 від 06.02.02 р. Дослідження медикаментозної стійкості до препаратів першого та другого ряду препаратів здійснювалося з використанням методу абсолютних концентрацій на щільному живильному середовищі Левенштейна-Йенсена у відповідності до зазначеного наказу.

На базі інституту свинарства і агропромислового виробництва Національної академії аграрних наук України проводилося визначення належності ізолятів *M.tuberculosis* до родини Beijing за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яка базується на визначенні IS 6110 інсерції у міжгенній *dnaA-dnaD* ділянці. Продукт ампліфікації аналізували за допомогою електрофорезу в 1%-му агарозному гелі. За наявності інсерції розмір ампліфікованого продукту складав 2000 пар нуклеотидів (п. н.), що відповідає належності збудника до родини Beijing. За відсутності інсерції розмір ампліфікованого фрагменту дорівнював 537 п. н.

Всього було отримано 111 культур від хворих з вперше виявленим туберкульозом легень. Одинадцять культур внаслідок контамінації або інших причин були виключені з подальшого аналізу. Таким чином, ампліфікація ДНК ізолятів, з метою ідентифікації штамів родини Beijing, була проведена на матеріалі 100 культур *M.tuberculosis* хворих з вперше виявленим туберкульозом легень, які раніше ніколи не лікувалися з приводу туберкульозу, або лікувалися чи лікуються протягом 4-х тижнів і менше.

Результати та обговорення

Частота інфікування штамми родини Beijing серед вперше діагностованих хворих туберкульозом по Полтавській області сягала 66%; частіше зустрічалось серед чоловіків (79%), та мешканців Полтавської області (64%). Інфікування іншими генотипами становило 34% випадків. Серед хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, інфікованих збудником родини Beijing, в 2,2 рази частіше спостерігаємо дисеміновану форму туберкульозу, переважання частоти деструктивних змін у легенях та в 2,8 рази більшого двобічного ураження легеневої тканини проти показників групи інфікованих іншими генотипами, згідно даних попередніх досліджень [9].

Середній вік хворих в досліджуваних групах достовірно не відрізнявся і серед інфікованих збудником родини Beijing становив $42,03 \pm 1,67$, в іншій групі $46 \pm 2,69$ [9].

Згідно стандартів діагностики та лікування туберкульозу, як критерій ефективності лікування враховували:

1. стійке припинення бактеріовиділення (мікроскопічним чи культуральним методами);
2. загоєння порожнин деструкції.

Аналіз результатів лікування показав, що бактеріовиділення серед хворих інфікованих Beijing, за весь період лікування припинилося у $(65,2 \pm 4,6)\%$ випадків (43 із 66 пацієнтів), із них після 2 місяців інтенсивної фази лікування – у $(24,2 \pm 5,2)\%$ випадків; тоді як показники припинення бактеріовиділення серед інфікованих іншими генотипами були дещо вищими і за весь період лікування склали $(82,4 \pm 6,12)\%$ випадків (28 із 34 пацієнтів) ($p < 0,05$), із них на 2-му місяці лікування – у $(35,3 \pm 4,9)\%$ випадків (12 із 34 пацієнтів) ($p > 0,05$) (табл. 1).

Середній показник припинення бактеріовиділення за весь період лікування в групі інфікованих іншими генотипами склав $(3,1 \pm 0,18)$ місяців і $(4,5 \pm 0,2)$ місяців у хворих з іншими генотипами, що на $(1,4 \pm 0,02)$ місяця швидше ніж у хворих інфікованих родиною Beijing ($p < 0,01$).

Рубцювання деструкції в легенях за весь період лікування частіше спостерігалось у хворих інфікованих іншими генотипами $(70,0 \pm 0,1)\%$ випадків (14 із 20 пацієнтів із деструкцією), із них після 2-х міс. лікування – у $(30 \pm 5,1)\%$ випадків (6 із 20 пацієнтів), тоді як серед інфікованих Beijing цей показник становив $(47,7 \pm 4,9)\%$ випадків (21 із 44 пацієнтів із деструкцією) ($p < 0,01$), із них після інтенсивної фази лікування у $(18,2 \pm 6,2)\%$ випадків (8 із 44 пацієнтів) ($p > 0,05$) (табл. 2).

Незважаючи на те, що припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду на 2-му місяці інтенсивної фази лікування між обома групами не мало достовірної різниці ($p > 0,05$), в групі хворих інфікованих іншими генотипами найважливіші бактеріологічні і рентгенологічні зрушення наставали значно швидше за весь період основного курсу лікування. Так, середній термін закриття порожнин розпаду серед хворих даної групи наступив на $(1,1 \pm 0,1)$ міс. швидше і становив $(4,8 \pm 0,3)$ міс., у порівнянні з групою хворих інфікованих родиною Beijing $(5,9 \pm 0,2)$ міс. ($p < 0,001$).

Також проводився аналіз випадків смерті та невдалого лікування в обох групах. Так, серед хворих, від яких були отримані ізоляти родини Beijing, відмічено $(16,7 \pm 2,3)\%$ випадків (11 із 66 пацієнтів) невдалого лікування, в той час в іншій групі лише $(8,8 \pm 3,1)\%$ випадків (3 із 34 пацієнтів) ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники припинення бактеріовиділення в процесі лікування хворих на ВДТБ легенів, інфікованих збудником родини Beijing та інших родин

Групи хворих	Частота припинення бактеріовиділення за весь курс лікування		Частота припинення бактеріовиділення за перші 2 місяця лікування		Середні строки припинення бактеріовиділення міс.
	абс.	%	абс.	%	
Родина Beijing (n=66)	43	65,2	16	24,2	4,5±0,2
Інші генотипи (n=34)	28	82,4*	12	35,3	3,1±0,18*

Примітка: * – міжгрупові значення показника відрізняються вірогідно, $p < 0,05-0,001$

Таблиця 2

Показники закриття порожнин деструкцій в процесі лікування хворих на ВДТБ легенів, інфікованих збудником родини Beijing та інших родин

Групи хворих	Частота закриття порожнин за весь курс лікування		Частота закриття порожнин за перші 2 місяця лікування		Середні строки закриття порожнин міс.
	абс.	%	абс.	%	
Родина Beijing (n=66)	21	47,7	8	18,2	5,9±0,2
Інші генотипи (n=34)	14	70,0*	6	30,0	4,8±0,3*

Примітка: * – міжгрупові значення показника відрізняються вірогідно, $p < 0,05-0,001$

Смерть від туберкульозу реєструвалася в 2 рази частіше в групі інфікованих родиною Beijing і становила (18,0±2,1)% випадків (12 із 66 пацієнтів) проти (8,8±2,6)% випадків (3 із 34 пацієнтів) серед інфікованих родинами інших генетичних родин ($p < 0,01$).

Висновки:

1. Частота інфікування штамми родини Beijing серед вперше діагностованих хворих туберкульозом по Полтавській області сягала 66%; частіше зустрічалася серед чоловіків (79%), та мешканців Полтавської області (64%).

2. Аналіз результатів лікування серед вперше діагностованих хворих туберкульозом по Полтавській області показав, що припинення бактеріовиділення відбувалося повільніше на (1,4±0,02) міс. серед (65,2±4,6)% випадків інфікованих родиною Beijing у порівнянні з абацільованими

(82,4±6,12)% випадків інфікованих іншими родинами ($p < 0,05$).

3. Рубцювання деструкції в легенях за весь період лікування частіше спостерігалася у хворих інфікованих іншими генотипами (70±0,1)% випадків проти (47,7±4,9)% випадків інфікованих родиною Beijing ($p < 0,01$), при цьому середній термін закриття порожнин наступив на (1,1±0,1) міс. швидше у хворих інфікованих іншими генотипами ($p < 0,001$).

4. Серед хворих інфікованих збудником родини Beijing спостерігаємо в 2 рази частіше випадки смерті та невдалого лікування, порівняно з групою хворих інфікованою іншими штамми *M. tuberculosis* ($p < 0,01-0,05$).

5. Таким чином, належність штаму *M. tuberculosis* до родини Beijing є одним з факторів несприятливого перебігу та малоефективного лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

Список літератури

1. Андреевская С. Н. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского Региона в Москву и Московскую область) / С. Н. Андреевская, Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. – № 1. – С. 29–35.
2. Асмолов О. К. Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані перспективного дворічного дослідження / О. К. Асмолов, В. В. Ніколаєвський, В. Й. Кресюн [та інші] // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 9–15.
3. Балабанова Я. М. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Я. М. Балабанова, В. В. Николаевский, М. Радди [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. – № 2. – С. 31–36.
4. Баранов А. А. Применение методов молекулярной биологии для исследования микобактерии туберкулеза / А. А. Баранов, А. О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2008. – № 4. – С. 3–8.
5. Карачунский М. А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза / М. А. Карачунский, Л. Н. Черноусова // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2007. – № 4. – С. 3–8.

6. Ляшенко О. О. Мікобактерії різних генотипів та їх роль в клінічній картині туберкульозу легень: спец. 14.01.26. «Фтизіатрія» / О. О. Ляшенко. – К., 2008. – 20 с.
7. Матрақшин А. Г. Генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Республики Тыва / А. Г. Матрақшин, Е. М. Месько, Н. К. Белякова и др. // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2004. – № 3. – С. 37–40.
8. Феценко Ю. І. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006–2010 роки / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
9. Цапенко Ю. П. Перебіг туберкульозу легень при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини *Beijing* серед вперше виявлених хворих Полтавської області [Текст] / Ю. П. Цапенко, М. Г. Бойко, Н. М. Алієва, Ю. О. Красношарпа, Т. В. Буслик, О. О. Краєвська, А. І. Тихомирова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (38). – С. 183–186.
10. Чумак А. А. Молекулярно-генетичні дослідження в лабораторній діагностиці на сучасному етапі / А. А. Чумак // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 1. – С. 3–5.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2014

Ю. П. Цапенко, Н. Г. Бойко

ВГУЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (г. Полтава)

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ШТАММАМИ *M. TUBERCULOSIS* СЕМЕЙСТВА *BEIJING* СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель – анализ результатов лечения при инфицировании штаммами *M.tuberculosis* семейства *Beijing* среди впервые выявленных больных Полтавской области.

Материалы и методы. Амплификация ДНК изолятов, с целью идентификации штаммов семейства *Beijing*, была проведена на материале 100 культур *M.tuberculosis* с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

Результаты и обсуждение. В статье проанализирована частота инфицирования штаммами семейства *Beijing* среди впервые диагностированных больных туберкулёзом по Полтавской области Украины. Проведён анализ эффективности лечения при инфицировании данным штаммом. Показатели частоты и средние сроки прекращения бактериовыделения, закрытия полостей деструкции были значительно хуже по сравнению с данными показателей среди инфицированных другими генотипами.

Вывод. Таким образом, отношение штамма *M.tuberculosis* к семейству *Beijing* является одним из факторов неблагоприятного течения и малоэффективного лечения впервые диагностированного туберкулёза лёгких.

Ключевые слова: туберкулёз легких, семейство *Beijing*, генотип.

Y. P. Tsapenko, M. G. Boyko

Higher state educational establishment of Ukraine “Ukrainian medical stomatological academy” (Poltava)

THE TREATMENT RESULTS ANALYSIS IN CASE OF INFECTING WITH *M. TUBERCULOSIS* STRAINS OF *BEIJING* GENUS AMONG FIRSTLY DIAGNOSED PATIENTS OF POLTAVA REGION

The objective of the study is to analyze the treatment results in case of infecting with *M.tuberculosis* strains of *Beijing* genus among firstly diagnosed patients of Poltava region.

Materials and methods. DNA isolates amplification has been carried out involving 100 cultures of *M.tuberculosis* of patients with firstly diagnosed lungs tuberculosis to identify strains of *Beijing* genus.

Results and discussion. The frequency of infecting with strains of *Beijing* genus among firstly diagnosed patients with tuberculosis in Poltava region of Ukraine has been analyzed in the present article. The treatment effectiveness analysis in case of the given strain infecting has been carried out. The frequency indices and the average terms of the bacterioexcretion cessation as well as the destruction cavities closure have been significantly worse compared with these indices among the patients infected with other genotypes.

Conclusion. Thus, the belonging of *M.tuberculosis* strain of *Beijing* genus is one of the factors contributing to unfavorable course and unproductive treatment of firstly diagnosed lungs tuberculosis.

Keywords: lungs tuberculosis, *Beijing* genus, genotype.