

Н. А. Литвиненко

ДУ «Національний Інститут фізичної та пухмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ФАКТОРИ РИЗИКУ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ РОЗШИРЕНОЇ ТА ПРЕ-РОЗШИРЕНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

Мета дослідження – встановити фактори ризику щодо виникнення туберкульозу з розширеною резистентністю (РР ТБ) та пре-розширеною резистентністю (пре-РР ТБ).

Матеріали і методи. У 575 хворих на мультирезистентний туберкульоз МР ТБ був оцінений вплив різних факторів ризику на виникнення РР ТБ у 145 хворих, пре-РР ТБ з резистентністю до фторхінолонів у 60 хворих та пре-РР ТБ з резистентністю до ін'єкційних ПТП у 121 хворого, який оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ – odds Ratio).

Результати та їх обговорення. Фактори ризику щодо виникнення як РР ТБ, так і пре-РР ТБ у хворих на МР ТБ однакові: застосування у минулому протитуберкульозних препаратів, ВШ=(1,31–1,85); застосування у минулому препаратів I–II ряду, ВШ=(1,52–3,18); застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних ПТП, ВШ=(1,22–5,64); великі каверни, ВШ=(1,18–1,59); множинні каверни, ВШ=(1,49–2,11); поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях, ВШ=(1,12–2,64); наявність побічних ефектів загалом, ВШ=(1,16–1,83), у тому числі виражених ВШ=(1,13–1,79).

Висновки. Для встановлення прогнозу щодовилікування та вибору оптимальної тактики лікування потрібно розуміти ризик розвитку РР ТБ та пре-РР ТБ. Ризик найвищий у тих хворих на МР ТБ, у котрих: у склад попередніх курсів хіміотерапії туберкульозу входили фторхінолони та ін'єкційні ПТП та тривалість цих курсів була більше 2-х років; до початку лікування в легенях були поширені інфільтративно-вогнищеві та деструктивні зміни у легенях; протягом інтенсивної фази хіміотерапії виникали побічні ефекти на ПТП (у тому числі виражені).

Ключові слова: туберкульоз із розширеною резистентністю, пре-розширена резистентність, фактори ризику.

Найбільш несприятливою формою мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) є туберкульоз із розширеною резистентністю (РР ТБ) – резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) як мінімум до ізоніазиду (H) та рифампіцину (R) та до будь-яких фторхінолонів і як мінімум до одного із трьох ін'єкційних протитуберкульозних препаратів (ПТП): канаміцину (Km), амікацину (Am), капреоміцину (Cm). Ефективність лікування хворих на РР ТБ невисока: у Латвії за період з 2000 по 2004 роки «вилікування» було отримано у 38,0% хворих [6]; у Південній Кореї – у 46,2% хворих [7, 8]; за результатами мета-аналізу, проведеного на основі багатьох досліджень декількох країн – у 43,7% хворих, відповідно [9]. У той же час існують ствердження, що зниження ефективності лікування відбувається і у хворих із пре-РР ТБ (додатково до МР ТБ резистентність окремо до будь-яких фторхінолонів або як мінімум до одного із трьох ін'єкційних ПТП), та кращі результати лікування були отримані у разі збере-

ження чутливості до фторхінолонів [7, 8].

Тому, актуальним питанням залишається встановлення несприятливих факторів ризику щодо виникнення РР ТБ та пре-РР ТБ. За даними літератури, основними факторами ризику щодо розвинення РР ТБ є наступні: тяжкий сімейний контакт, відсутність прихильності протягом 1-го курсу хіміотерапії, неадекватні режими хіміотерапії у анамнезі [2]; поширені двобічні деструктивні зміни у легенях, попереднє застосування за даними анамнезу ПТП II ряду, кожний наступний місяць неефективного лікування з приводу МР ТБ [1, 4, 5]; іммігранти; вік більше 45 років, чоловіча стать, ВІЛ-інфекція, алкоголізм, паління, цукровий діабет, низький соціально-економічний рівень життя [5]. Даних щодо встановлення груп ризику для пре-РР ТБ у доступній літературі не знайдено.

Мета роботи – встановити фактори ризику щодо виникнення туберкульозу з розширеною резистентністю МБТ та пре-розширеною резистентністю МБТ.

Матеріали та методи

Дослідження по встановленню факторів ризику щодо виникнення РР ТБ та пре-РР ТБ проводилось як рандомізоване ретроспективне. В нього було включено: 382 хворих на МР ТБ та РР ТБ, яких лікували в 2-му терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України» з 2007 по 2012 роки; 40 хворих на МР ТБ, що лікувались протягом 2010 року у Хмельницькому обласному протитуберкульозному диспансері (ХОПТД); 65 хворих на МР ТБ та РР ТБ, що лікувались у Луганському обласному протитуберкульозному диспансері (ЛОПТД). Дані про хворих отримували зі стаціонарних історій хвороб, які включали дані тесту медикаментозної чутливості МБТ. Серед загальної кількості хворих, РР ТБ було встановлено у 145 (25,2%) хворих. МР ТБ із збереженою чутливістю до фторхінолонів та ін'єкційних ПТП – у 249 (43,3%) хворих, пре-РР ТБ з резистентністю до фторхінолонів – у 60 (10,4%) хворих, пре-РР ТБ з резистентністю до ін'єкційних ПТП – у 121 (21,0%) хворого, відповідно.

Взаємозв'язок між різними несприятливими факторами ризику та високими шансами щодо наявності РР ТБ або пре-РР ТБ (окремо у хворих із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних ПТП) оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ – odds Ratio) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. При низькій частоті події значення ВШ приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо значення ВШ дорівнювало 1, це свідчило про відсутність зв'язку між порівнюваними групами. Якщо значення ВШ для небажаних наслідків менше 1, це свідчило про позитивний вплив даного фактора, направлений на зниження ризику цього наслідку. Якщо значення ВШ було більше 1, це свідчило про високий ризик впливу даного фактору, на ознаку, що вивчається [3].

Робота виконана за кошти держбюджету.

Результати та їх обговорення

Несприятливими факторами ризику щодо розвинення як РР ТБ, так і усіх видів пре-РР

Таблиця 1

Відношення шансів щодо наявності РР ТБ у хворих з МР ТБ

Групи хворих на МР ТБ із різними прогностичними критеріями	РР ТБ		ВШ (95% СІ)
	Є n=145	Немає n=430	
Доведений МР ТБ контакт	19	31	1,94 (1,06–3,55)
Раніше не ліковані ПТП	12	81	0,39 (0,21–0,74)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому протитуберкульозних препаратів загалом	96	265	1,22 (0,82–1,81)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому протитуберкульозних препаратів загалом	36	74	1,59 (1,01–2,50)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів лише I ряду	27	151	0,42 (0,27–0,67)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів I–II ряду	106	198	3,18 (2,11–4,81)
Застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних ПТП	80	77	5,64 (3,75–8,50)
Великі каверни (перед початком лікування)	70	159	1,59 (1,09–2,33)
Множинні каверни (перед початком лікування)	99	217	2,11 (1,42–3,14)
Поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (однобічні більше 1 долі або двобічні)	124	297	2,64 (1,59–4,38)
Масивне бактеріовиділення при вступі (виявлено методом мікроскопії мазка)	125	352	1,38 (0,81–2,36)
Погана прихильність до лікування в анамнезі (несистематичне лікування)	41	130	0,91 (0,60–1,38)
Наявність побічних ефектів загалом	61	165	1,17 (0,80–1,71)
Наявність виражених побічних ефектів під час інтенсивної фази хіміотерапії, що призвела до відміни препарату, котрий їх викликав	35	72	1,58 (1,0–2,5)

**Відношення шансів щодо наявності пре-РР ТБ (без РР ТБ)
з резистентністю до фторхінолонів**

Групи хворих на МР ТБ із різними прогностичними критеріями	Резистентність до фторхінолонів у хворих з МР ТБ (без РР ТБ та резистентності до ін'єкційних ПТП)		ВШ (95 % СІ)
	Є n = 60	Немає n = 249	
Доведений МР ТБ контакт	6	16	1,62 (0,60–4,33)
Раніше не ліковані протитуберкульозними препаратами	12	55	0,88 (0,44–1,78)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому протитуберкульозних препаратів	33	151	0,79 (0,45–1,40)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому протитуберкульозних препаратів	15	38	1,85 (0,94–3,65)
Застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів	27	36	4,84 (2,61–8,99)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів лише I ряду	8	96	0,25 (0,11–0,54)
Застосування в минулому протитуберкульозних препаратів I – II ряду	40	98	3,08 (1,70–5,58)
Великі каверни (перед початком лікування)	23	86	1,18 (0,66–2,11)
Множинні каверни (перед початком лікування)	34	115	1,52 (0,86–2,69)
Поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (однобічні більше 1 долі або двобічні)	43	169	1,20 (0,64–2,23)
Масивне бактеріовиділення при вступі (виявлено методом мікроскопії мазка)	49	205	0,95 (0,46–1,99)
Погана прихильність до лікування в анамнезі	19	76	1,05 (0,57–1,94)
Наявність побічних ефектів загалом	30	88	1,83 (1,04–3,23)
Наявність виражених побічних ефектів під час інтенсивної фази хіміотерапії, що призвела до відміни препарату, котрий їх викликав	15	39	1,79 (0,91–3,53)

ТБ (із резистентністю до фторхінолонів або ін'єкційних ПТП) виявились наступні (табл. 1, 2, 3): застосування у минулому більше 2-х років протитуберкульозних препаратів – ВШ становило (1,59), (1,85), (1,31), відповідно; застосування в минулому препаратів I–II ряду – ВШ становило (3,18), (3,08), (1,52), відповідно; великі каверни – ВШ становило (1,59), (1,18), (1,33), відповідно; множинні каверни – ВШ становило (2,11), (1,52), (1,49), відповідно; поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (однобічні більше 1 долі або двобічні) – ВШ становило (2,64), (1,2), (1,12), відповідно; наявність побічних ефектів загалом – ВШ становило (1,17), (1,83), (1,16), відповідно; наявність

виражених побічних ефектів під час ІФХТ, що призвела до відміни препарату, котрий їх викликав – ВШ становило (1,58), (1,79), (1,13), відповідно; застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу фторхінолонів та ін'єкційних ПТП – ВШ становило (5,64), (4,84), (1,22), відповідно.

Окрім того, прогностичним фактором для розвинення РР ТБ та пре-РР ТБ із резистентністю до ін'єкційних ПТП є нетривале (до 2-х років) застосування у минулому ПТП – ВШ становило 1,22 та 1,31, відповідно; для розвинення РР ТБ та пре-РР ТБ із резистентністю до фторхінолонів – доведений МР ТБ контакт (ВШ становило (1,94); (1,62), відповідно). Масивне бактеріовиді-

Таблиця 3

**Відношення шансів щодо наявності пре-РР ТБ (без РР ТБ)
з резистентністю до ін'єкційних ПТП**

Групи хворих на МР ТБ із різними прогностичними критеріями	Резистентність до ін'єкційних ПТП у хворих з МР ТБ (без РР ТБ та резистентності до фторхінолонів)		ВШ (95% СІ)
	Є n=121	Немає n=249	
Доведений МР ТБ контакт	9	16	0,43 (0,25–0,87)
Раніше не ліковані ПТП	14	55	0,46 (0,25–0,87)
Нетривале (до 2-х років) застосування у минулому ПТП	81	151	1,31 (0,83–2,07)
Тривале (більше 2-х років) застосування у минулому ПТП	21	38	1,17 (0,65–2,09)
Застосування більше 1 міс у минулому для лікування туберкульозу ін'єкційних ПТП	19	33	1,22 (0,66–2,25)
Застосування в минулому ПТП лише I ряду	47	96	0,99 (0,65–1,58)
Застосування в минулому ПТП I–II ряду	60	98	1,52 (0,98–2,35)
Великі каверни (перед початком лікування)	50	86	1,33 (0,85–2,09)
Множинні каверни (перед початком лікування)	68	115	1,49 (0,97–2,31)
Поширені інфільтративно-вогнищеві зміни у легенях (однобічні більше 1 долі або двобічні)	85	169	1,12 (0,7–1,79)
Масивне бактеріовиділення при вступі (виявлено методом мікроскопії мазка)	98	205	0,91 (0,52–1,60)
Погана прихильність до лікування в анамнезі	35	76	0,93 (0,58–1,49)
Наявність побічних ефектів загалом	47	88	1,16 (0,74–1,82)
Наявність виражених побічних ефектів під час інтенсивної фази хіміотерапії, що призвела до відміни препарату, котрий їх викликав	21	39	1,13 (0,63–2,02)

лення при вступі (виявлено методом мікроскопії мазка) було несприятливим прогностичним фактором для розвинення тільки РР ТБ – ВШ становило (1,38).

Висновки

Основними факторами ризику для розвитку як РР ТБ, так і всіх видів пре-РР ТБ, котрі можна врахувати на до клінічному етапі були: попередній досвід застосування ПТП II ряду (для розвинення РР ТБ та пре-РР ТБ з резистентністю до ін'єкційних ПТП – нетривале застосування ПТП), особливо у разі призначення більше 1-го місяця любых фторхінолонів та ін'єкційних ПТП; поширені інфільтративно-

вогнищеві зміни у легенях та множинні великі каверни до початку лікування. Доведений МР ТБ контакт був фактором ризику для розвинення РР ТБ та пре-РР ТБ із резистентністю до фторхінолонів.

На клінічному етапі (підчас лікування) фактором ризику щодо розвитку як РР ТБ, так і пре-РР ТБ було виникнення протягом ІФХТ побічних ефектів, у тому числі виражених (що призвели до відміни препарату, котрий їх викликав).

Усі фактори ризику щодо виникнення РРТБ, пре-РР ТБ потрібно враховувати для оцінки прогнозу щодо вилікування хворих на МР ТБ та для планування подальшої оптимальної тактики їх лікування.

Список літератури

1. Агаев Ф. Анализ эпидемиологической ситуации с резистентным туберкулезом на примере Бардинского района [Текст] // сборник материалов V междунар. научно-практ. конф. – Баку, 20–22 октября 2011: тезисы докладов / Ф. Агаев, Н. Алиханова, А. Гасанов. – Б. – С. 2829.
2. Кильдюшева Е. И. Особенности течения туберкулеза у больных с широкой лекарственной устойчивостью [Текст] / Е. И. Кильдюшева, М. А. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 188–189.
3. Лапач, С. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. М. Лапач, А. В. Чубенко, П. М. Бабич. – Київ : Морион, 2000. – 320 с.
4. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment [Text] / Shin S. S. [et al.] // Am. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 426–432.
5. Muayad Merza Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR) and extremely drug resistant tuberculosis (XXDR): risk factors and molecular perspectives [Text] / Muayad Merza, Mohammad Reza Masjedi // Iranian J of Clinical Inf. Dis. – 2010 – Vol. 5(3). – P. 174–188.
6. Treatment outcome of multidrug/extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004 [Text] / V. Leimane [et al.] Eur. Respir. J. – 2010. – № 9. – Vol. 36 (3). – P. 584–593.
7. Treatment Outcomes and Survival Based on Drug Resistance Patterns in Multidrug-resistant Tuberculosis [Text] / D. H. Kim [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – № 6. – Vol. 182 (1). – P. 113–119.
8. Treatment Outcomes and Long-term Survival in Patients with Extensively Drug-resistant Tuberculosis [Text] / Doh Hyung [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 1075–1082.
9. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / R. Karen [et al.] // Clinical Infectious Diseases – 2010. – Vol. 51 (1). P. 6–14.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2014 р.

Н. А. Литвиненко

ГУ «Национальный Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ФАКТОРЫ РИСКА ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ШИРОКОЙ И ПРЕ-ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Цель исследования – определить факторы риска возникновения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ).

Материалы и методы. У 575 больных с мультирезистентным туберкулезом (МЛУ) при помощи расчета отношения шансов (ОШ – odds Ratio) было оценено влияние различных факторов риска на возникновение ШЛУ у 145 больных, пре-ШЛУ с резистентностью к фторхинолонам у 60 больных и пре-ШЛУ с резистентностью к инъекционным препаратам у 121 больного.

Результаты и их обсуждение. Факторы риска возникновения как ШЛУ так и пре-ШЛУ у больных с МЛУ одинаковые: применение в прошлом противотуберкулезных препаратов, ОШ=(1,31–1,85); применение в прошлом препаратов I–II ряда, ОШ=(1,52–3,18); применение более 1 мес в прошлом для лечения туберкулеза фторхинолонов и инъекционных ПТП, ОШ=(1,22–5,64); большие каверны, ОШ=(1,18–1,59); множественные каверны, ОШ=(1,49–2,11); распространенные инфильтративно-очаговые изменения в легких, ОШ=(1,12–2,64); возникновение побочных эффектов в целом, ОШ=(1,16–1,83), в том числе выраженных ОШ=(1,13–1,79).

Выводы. Для установления прогноза по излечению и выбора оптимальной тактики лечения нужно понимать риск развития ШЛУ и пре-ШЛУ. Наибольший риск у тех больных с МЛУ, у которых: в состав предыдущих курсов химиотерапии туберкулеза входили фторхинолоны и инъекционные ПТП и продолжительность этих курсов была более 2-х лет; до начала лечения в легких были диагностированы распространенные инфильтративно-очаговые и деструктивные изменения в легких; на протяжении интенсивной фазы химиотерапии возникали побочные эффекты ПТП (в том числе выраженные).

Ключевые слова: широкая лекарственная устойчивость, пре-широкая лекарственная устойчивость, факторы риска.

N. A. Lytvynenko

*State organization «National Institute Of Phthiology and Pulmonology named by F.G. Yanovsky
National Academy of medical sciences of Ukraine»*

RISK FACTORS FOR DETECTION OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT OR PRE-EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT AMONG PATIENTS WITH MULTI DRUG RESISTANT TB

The aim – to identify risk factors for detection of extensively drug-resistant (XDR) and pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) among patients with multi drug resistant TB (MDR).

Materials and methods. In 575 patients with MDR by calculating the odds ratio (OR) was evaluated the effect of various risk factors on the occurrence of – XDR in 145 patients, pre-XDR with resistance to fluoroquinolones in 60 patients pre-XDR with resistant to injecting drugs in 121 patients.

Results and discussion. Risk factors as XDR and pre-XDR among MDR TB same: using in the past anti-TB drugs, OR=(1,31–1,85); useing at the previous treatment ATD 2nd line, OR=(1,52–3,18); useing at the previous treatment more than 1 month fluoroquinolones and injectable ATD, OR=(1,22–5,64); large cavities in the lungs, OR = (1.18 - 1.59); multiple cavities in the lungs, OR=(1,49–2,11); common focal infiltrative changes in the lungs, OR=(1,12–2,64); occurrence of side effects in general, OR=(1,16–1,83), including the expressed side effects, OR=(1,13–1,79).

Conclusions. To establish the prognosis for curing and selecting the optimal treatment strategy is necessary to understand the risk of pre-XDR and XDR. The greatest risk in MDR TB patients, which: were used at the previous treatment fluoroquinolones and injectable anti-TB drugs and the duration of these courses was more than 2-years; were diagnosed before treatment in the lungs common focal infiltrative and destructive changes in the lungs; were determined during the intensive phase of chemotherapy side effects (including expressed side effects).

Keywords: extensively drug-resistant, pre-extensively drug-resistant, risk factors.