



С.О. Черенко, Г.О. Варицька

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Ефективність лікування хворих із новими випадками мультирезистентного туберкульозу, діагностованого за молекулярно-генетичним або фенотиповим методом

Мета роботи — вивчити ефективність лікування за динамікою припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом, для визначення впливу терміну діагностики мультирезистентності мікобактерій туберкульозу на ефективність лікування.

Матеріали та методи. У проспективному дослідженні, яке охопило 68 хворих із новими випадками МРТБ, вивчали частоту та динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-місячної тривалості. Пацієнтів розподілено на дві групи: основну (34 особи), в якій МРТБ діагностували за допомогою молекулярно-генетичного методу (GeneXpert), та контрольну, в якій МРТБ діагностували за фенотиповим методом (на рідкому або твердому живильному середовищі). Хворих лікували за індивідуалізованими режимами хіміотерапії, які передбачали призначення 6 ефективних препаратів, згідно з результатами тесту на медикаментозну чутливість.

Результати та обговорення. Затримка діагностики мультирезистентності в разі використання фенотипових методів становить у середньому ($54,1 \pm 3,7$) доби від моменту виявлення туберкульозу. На кінець інтенсивної фази бактеріовиділення припинилося у 33 (97,1 %) хворих основної групи і у 26 (76,5 %) контрольної, що на 20,6 % більше та вірогідно відрізняється ($p < 0,05$). У термін до 1 міс бактеріовиділення припинялося в 2,8 рази частіше у хворих основної групи, до 2 міс — у 2,5 рази. Після 2 міс лікування бактеріовиділення в основній групі припиняється у 14,6 % хворих, у контрольній — у 20,6 %.

Висновки. Затримка діагностики нових випадків МРТБ на 20,6 % знижує ефективність лікування.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, молекулярно-генетична і бактеріологічна діагностика туберкульозу.

Попри досягнуті успіхи в боротьбі з туберкульозом, проблема мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) лишається не розв'язаною через неухильне збільшення кількості хворих на цю форму недуги та низьку ефективність лікування [6, 8, 10]. Складна епідеміологічна ситуація з МРТБ зумовлена багатьма причинами. Одна із них — несвоєчасна діагностика через обмеження культуральних методів щодо термінів виділення збудника туберкульозу та отри-

мання результатів тесту медикаментозної чутливості [9]. У разі застосування швидких фенотипових методів діагностики туберкульозу на рідкому живильному середовищі за допомогою автоматизованої мікробіологічної системи результат тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) отримують у середньому через 1,5 міс. Увесь цей період пацієнтів лікують неправильно, що сприяє поширенню туберкульозного процесу та збільшенню медикаментозної резистентності [3, 5, 6]. Згідно з даними морфологічних досліджень, отриманих після резекційних оперативних втручань у хворих на МРТБ, на тлі застосування

протитуберкульозної хіміотерапії спостерігається прогресування специфічного запалення, що також своєю чергою пояснює велику кількість поширених інфільтративно-вогнищевих змін у легенях таких хворих [2]. Крім того, тестування на рифампіцин у рідких середовищах може призвести до хибно-негативних результатів через гальмування росту штамів, що несуть специфічні мутації в гені *groV* [7].

Поява молекулярно-генетичних методів діагностики туберкульозу на основі полімеразно-ланцюгової реакції в реальному часі здійснила значний прорив у діагностичних обмеженнях. Впровадження їх у лабораторну мережу з мікробіологічної діагностики туберкульозу в рамках реалізації національних туберкульозних програм реально може змінити епідемічну ситуацію з туберкульозу в країні [4].

Використання цього методу для діагностики туберкульозу дає змогу в найкоротші терміни (протягом доби) виявити мікобактерії туберкульозу (МБТ), нетуберкульозного комплексу, резистентність до рифампіцину, яка у 98 % випадків асоціюється з мультирезистентністю. Швидка діагностика рифампіцинорезистентності МБТ дає змогу призначати адекватний режим хіміотерапії від самого початку діагностування туберкульозу, що підвищує ефективність лікування, запобігає розширенню медикаментозної резистентності [1, 4, 9]. Одночасне використання молекулярно-генетичного і культурального методів дослідження сприяє швидкій діагностиці МРТБ і туберкульозу із розширеною резистентністю, своєчасній корекції лікування та поліпшенню його ефективності [1].

Метою роботи було вивчення та порівняння динаміки припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБ, діагностований молекулярно-генетичним та фенотиповим методами, для визначення впливу терміну діагностики мультирезистентності МБТ на ефективність лікування.

Матеріали та методи

У проспективному дослідженні, в якому брали участь 68 хворих із новими випадками МРТБ, вивчали частоту та динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази 8-місячної тривалості. Пацієнтів розподілено на дві групи: основну (34 осіб), в якій МРТБ діагностували за допомогою молекулярно-генетичного методу (*GeneXpert*), та контрольну групу, в якій МРТБ виявляли фенотиповим методом (на рідкому або твердому живильному середовищі). Контрольну групу формували методом підбору пари до основної групи за випадком захворювання, даними ТМЧ, поширеністю процесу.

В кожній групі МРТБ встановлено з таких випадків туберкульозу: вперше діагностований — 18 хворих, повторне лікування — 16 хворих, з яких у 7 був неефективний перший курс хіміотерапії, 9 хворих — з рецидивами туберкульозу.

У 29 хворих виявлено деструктивний туберкульоз: по одній каверні визначали у 14 (48,2 %) хворих основної групи і у 17 (50 %) — контрольної ($p > 0,05$), у решти хворих — по 2 та більше каверн. Поширений двобічний туберкульозний процес був у 19 (55,9 %) хворих основної групи і 16 (47,05 %) — контрольної ($p > 0,05$).

У основній групі пацієнтів визначили резистентність МБТ до чотирьох і більше ПТП I та II ряду: до ізоніазиду — у 34 (100,0 %), до рифампіцину — у 34 (100,0 %), до стрептоміцину — у 34 (100,0 %), до етамбутолу — у 25 (73,5 %), до піразинаміду — у 19 (55,8 %), до фторхінолонів — у 8 (23,5 %), до канаміцину — у 8 (23,5 %), до капреоміцину — у 4 (11,7 %), до етіонаміду — у 14 (41,2 %).

У контрольній групі резистентність до ізоніазиду та рифампіцину виявлено у 34 (100,0 %) випадках, до стрептоміцину — у 32 (94,1 %), до етамбутолу — у 23 (67,6 %), до піразинаміду — у 17 (50,0 %), до фторхінолонів — у 8 (23,5 %), до канаміцину — у 7 (20,5 %), до капреоміцину — у 3 (8,8 %), до етіонаміду — у 16 (47,1 %).

Хворим основної групи від самого початку лікування призначали стандартний режим за 4-ю категорією. Після отримання результатів ТМЧ до протитуберкульозних препаратів (ПТП) I і II ряду проводили відповідну корекцію схеми хіміотерапії, і до завершення інтенсивної фази пацієнтів лікували за індивідуалізованими режимами, які включали шість ефективних препаратів протягом усього періоду. ТМЧ у хворих основної групи отримували через $(35,1 \pm 2,5)$ доби. Режим хіміотерапії після отримання результатів ТМЧ до II ряду було скориговано у 12 (35,2 %) хворих. Корекція полягала у заміні левофлоксацину на моксифлоксацин у разі резистентності до офлоксацину; капреоміцину на канаміцин — у разі визначення резистентності до капреоміцину і чутливості до канаміцину та приєднанні лінезоліду в разі виявлення розширеної резистентності. Заміну капреоміцину на канаміцин за визначення чутливості до канаміцину і капреоміцину не вважали корекцією лікування, оскільки вона відповідала чутливості МБТ, за даними ТМЧ. У хворих основної групи корекцію лікування після отримання результатів ТМЧ до ПТП I ряду не проводили, позаяк у стандартному режимі хіміотерапії для 4-ї категорії їх не використовували, за винятком піразинаміду, який призначають в інтенсивну фазу незалеж-

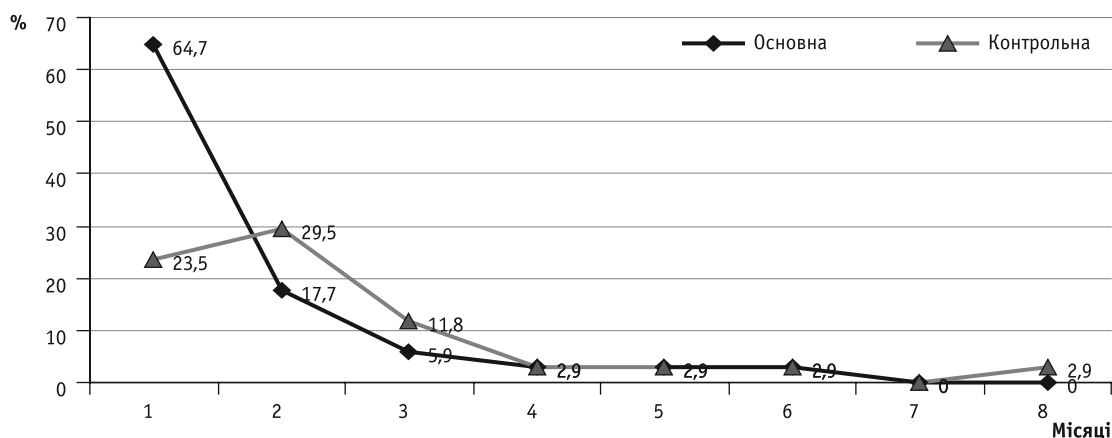


Рисунок. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з МРТБ (міс)

но від результатів ТМЧ. Отже, затримка з правильним лікуванням (відповідно до результатів ТМЧ до ПТП I та II ряду) була у 35,2 % хворих.

Хворим контрольної групи індивідуалізоване лікування щодо МРТБ (за результатами ТМЧ до ПТП I ряду) призначали в середньому через $(54,1 \pm 3,7)$ доби від моменту діагностування випадку туберкульозу. Отже, цей термін становить затримку правильного лікування у цих пацієнтів. Наступну корекцію лікування проводили після отримання результатів ТМЧ до ПТП II ряду — у середньому через $(29,8 \pm 5,09)$ доби. Корекція лікування була такою ж самою, як і у хворих основної групи. Отже, ТМЧ до ПТП I та II ряду у хворих контрольної групи отримували у середньому через $(41,93 \pm 17,15)$ доби від початку лікування, відповідно затримка правильної терапії до ПТП I ряду була у 100 % хворих та у 35,2% пацієнтів (на $(83,9 \pm 8,7)$ доби) до ПТП II ряду.

Вірогідність різниці середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної й рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента—Фішера, U-критерію Уїлкоксона—Манна—Уїтні. За рівень вірогідності приймали значення показника вірогідності різниці між групами ($p \leq 0,05$).

Припинення бактеріовиділення встановлювали після отримання двох негативних результатів мазка харкотиння з інтервалом не менше 30 діб.

Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Результати та обговорення

На кінець інтенсивної фази бактеріовиділення припинилося у 33 (97,1 %) хворих основної групи і у 26 (76,5 %) контрольної, що на 20,6 % більше та вірогідно відрізняється ($p < 0,05$). У нашому дослідженні бактеріовиділення при-

пинялося в терміни від 1 до 6 міс (рисунок). У пізніші терміни випадків припинення бактеріовиділення не було — хворі лишалися бактеріовиділювачами, реєстрували невдачу лікування. У хворих обох груп бактеріовиділення припиняється переважно протягом 2 міс — відповідно у 82,4 і 53,0 % хворих ($p < 0,05$) з вірогідно максимальною кількістю пацієнтів у термін 1 міс в основній групі (64,7 %) та 2 міс (29,5 %) — у контрольній. Після 3 міс бактеріовиділення припиняється в поодиноких випадках.

Отже, у хворих основної групи бактеріовиділення припиняється в 2,8 разу частіше в термін до 1 міс та в 2,5 разу частіше до 2 міс. Після 2 міс бактеріовиділення в основній групі припиняється у 14,6 % хворих, у контрольній — у 23,5 %, що в 1,6 разу частіше.

Така суттєва різниця за темпами припинення бактеріовиділення зумовлена тим, що у 64,8 % хворих основної групи правильне лікування призначали від самого початку без подальшої корекції після отримання результатів ТМЧ. Лише у 35,2 % скориговано схему лікування після отримання ТМЧ до ПТП II ряду. Затримка правильного лікування в цих випадках становила у середньому $(35,1 \pm 2,57)$ доби (термін отримання ТМЧ до ПТП I і II ряду). У 100 % хворих контрольної групи була затримка з правильним лікуванням за результатами ТМЧ до ПТП I ряду у середньому на $(54,1 \pm 3,7)$ доби. У 35,2 % хворих затримка з правильним лікуванням за результатами ТМЧ до ПТП II ряду становила $(29,8 \pm 5,1)$ доби. Отже, 35,2 % хворих контрольної групи правильно лікували у середньому через $(83,9 \pm 8,7)$ доби. У переважній кількості хворих увесь цей період не було суттєвих клініко-рентгенологічних позитивних зрушень, а в деяких випадках продовжувалося прогресування туберкульозного процесу, що зумовило значно

гірші наслідки протягом інтенсивної фази хіміотерапії. Швидка позитивна динаміка за конверсією харкотиння може бути підставою для скорочення інтенсивної фази та основного курсу хіміотерапії.

Висновки

У хворих з новими випадками МРТБ, виявленого за молекулярно-генетичним методом, відбувається швидка конверсія харкотиння — через 1 міс у 64,7 % хворих, через 2 міс — у 17,7 %, тобто у 82,4 %.

Після 2 міс конверсію харкотиння реєстрували у 14,6 % хворих, що разом становило 97,0 %. У хворих на МРТБ, діагностованого фенотиповим методом, наслідки лікування за конверсією харкотиння після інтенсивної фази суттєво гірші — 76,5 %, темпи припинення бактеріовиділення вірогідно довші — за 2 міс конверсія харкотиння відбулася у 53,0 % хворих. Затримка з діагностикою нових випадків мультирезистентного туберкульозу на 20,6 % знижує ефективність лікування.

Список літератури

1. Журило О.А. та ін. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипових методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: метод. реком. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». — К., 2014. — 23 с.
2. Ліска І.В., Загаба Л.М. Аналіз клініко-анатомічних показників хворих на туберкульоз із морфологічними ознаками прогресування (за операційним матеріалом) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 2 (17). — С. 18–24.
3. Мельник В.М., Приходько А.М., Ареф'єва Л.В. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. — 2012. — № 2. — С. 59–61.
4. Boehm C.C. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // *New Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1005–1015.
5. Bonnet M. et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: outcomes, drug resistance amplification and re-infection // *PLoS ONE*. — 2011. — Vol. 6, N 8. — P. 23071–23081.
6. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2010. — Vol. 14. — P. 382–390.
7. Deun V. et al. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard // *J. Clin. Microbiol.* — 2013. — Vol. 51. — P. 2633–2640.
8. Evan W. Orenstein et al. Treatment outcomes among patient-swath multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 9. — P. 153–161.
9. Trauner A. et al. Evolution of Drug Resistance in Tuberculosis: Recent Progress and Implications for Diagnosis and Therapy // *Drugs*. — 2014. — Vol. 74. — P. 1063–1072.
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. — WHO: Geneva, 2011. — 91 p.

С.А. Черенько, А.А. Варицкая

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

Эффективность лечения больных с новыми случаями мультирезистентного туберкулеза, диагностированного молекулярно-генетическим или фенотипическим методом

Цель работы — изучить эффективность лечения по динамике прекращения бактериовыделения у больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ), диагностированным молекулярно-генетическим или фенотипическим методом, для определения влияния срока диагностики мультирезистентности микобактерий туберкулеза на эффективность лечения.

Материалы и методы. В проспективном исследовании, которое включало 68 больных с новыми случаями МРТБ, изучали частоту и динамику прекращения бактериовыделения в течение интенсивной фазы 8-месячной продолжительности. Пациентов распределили на две группы: основную (34 человека), в которой МРТБ диагностировали с помощью молекулярно-генетического метода (GeneXpert), и контрольную группу, в которой МРТБ диагностировали фенотипическим методом (на жидкой или твердой питательной среде). Больных лечили по индивидуализированным режимам химиотерапии, включающих 6 эффективных препаратов, согласно тесту медикаментозной чувствительности.

Результаты и обсуждение. Задержка диагностики мультирезистентности при использовании фенотипических методов составляет в среднем ($54,1 \pm 3,7$) сут с момента диагностирования случая туберкулеза. На конец интенсивной фазы бактериовыделение прекратилось у 33 (97,1 %) больных основной группы и у 26 (76,5 %) контрольной, что на 20,6 % больше и достоверно отличается ($p < 0,05$). В срок до 1 мес бактериовыделение прекращается в 2,8 раза чаще у больных основной группы, в срок до 2 мес — в 2,5 раза чаще. После 2 мес бактериовыделение в основной группе прекращается у 14,6 % больных, в контрольной — у 20,6 %.

Выводы. Задержка диагностики новых случаев мультирезистентного туберкулеза на 20,6 % снижает эффективность лечения.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, молекулярно-генетическая и бактериологическая диагностика туберкулеза.

S.O. Cherenko, H.O. Varytska

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Effectiveness of treatment in patients with new cases of multidrug resistant tuberculosis that diagnosed molecular-genotypic or phenotypic methods

Objective – to examine and compare the dynamics of sputum conversion in patients with multidrug resistant tuberculosis (MDR TB), which is diagnosed molecular-genetic or phenotypic method to determine the impact of diagnosis delay on the effectiveness of treatment.

Materials and methods. In a prospective study that included 68 patients with new cases of MDR TB, studied the frequency and dynamics of sputum conversion during the intensive phase of 8-month duration. Patients was divided in to 2 groups: the main (34 people), in which MDR TB diagnosed by molecular genetic method (GeneXpert) and a control group in which MDR TB diagnosed by phenotypic (in liquid or solid medium). Patients treated with individualized chemotherapy regimens, including 6 effective drugs according to drug sensitivity test.

Results and discussion. Diagnosis of MDR TB using phenotypic methods was delayed on averages (54.1 ± 3.7) days from the date of diagnosis of tuberculosis cases. At the end of the intensive phase of sputum conversion were in 33 (97.1 %) patients of the main group and in 26 (76.5 %) patients in the control group, which is 20.6 % higher and significant difference ($p < 0.05$). In the period up to 1 month sputum conversion was 2.8 times more frequently in patients of the main group, up to 2 months – in 2.5 times. After 2 months sputum conversion in the main group was 14.6 % of patients in the control group was 20.6 %.

Conclusions. Delay in diagnosis of new cases of multidrug-resistant tuberculosis reduce the effectiveness of treatment by 20.6 %.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, bacteriological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 466-66-92
E-mail: cherenko@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 5 березня 2015 р.