

© Г.О. ВАРИЦЬКА, 2015

Г.О. Варицька

ПРОФІЛЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ, ЯКИЙ ДІАГНОСТОВАНИЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИМ АБО ФЕНОТИПОВИМ МЕТОДОМ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Мета. Вивчити та порівняти частоту та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностовано молекулярно-генетичним або фенотиповим методом.

Матеріали і методи. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду вивчали у 185 хворих з новими випадками МРТБ залежно від методу діагностування захворювання. Пацієнти обстежені за період з 2013 по 2014 роки. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та проводили тест медикаментозної чутливості МБТ. У 66 хворих резистентність до рифампіцину була діагностовано за допомогою молекулярно-генетичного методу (GeneXpert) і одразу розпочате лікування стандартним режимом хіміотерапії для 4 категорії. У 119 хворих мультирезистентний туберкульоз був діагностований фенотиповими методом (на рідкому або твердому живильних середовищах). Цим хворим індивідуалізоване лікування з приводу МРТБ призначали у середньому через $(83,9 \pm 8,7)$ днів від моменту діагностування випадку туберкульозу. За цей період можна очікувати розширення медикаментозної резистентності МБТ.

Результати. Частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду у хворих груп порівняння не розрізнялись. У хворих на МРТБ, що діагностований молекулярно-генетичним методом, розширену резистентність визначили в 10 випадках – 15,1 %, у хворих групи порівняння – в 16 (13,4 %) випадках, $p > 0,05$. В обох групах найвищий рівень резистентності був до стрептоміцину – відповідно у 100,0 % і 90,7 % ($p > 0,05$) хворих, на другому місці – до етамбутолу – у 65,1 % і 59,6 % хворих ($p > 0,05$), далі – до етіонаміду – у 40,9 % і 30,3 % хворих ($p > 0,05$), канаміцину – у 25,7 % і 21,0 % хворих ($p > 0,05$), до офлоксацину – у 28,7 % і 21,8 % хворих ($p > 0,05$).

Висновки. У хворих з новими випадками МРТБ, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом, частота та профіль медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів I і II ряду не розрізняються. Протягом періоду затримки правильного лікування (у середньому на 84 дні) достовірного збільшення випадків розширення медикаментозної резистентності не спостерігали

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, молекулярно-генетична і бактеріологічна діагностика, частота і профіль медикаментозної резистентності МБТ.

Вступ. Складна епідеміологічна ситуація з мультирезистентного туберкульозу обумовлена багатьма причинами. Одна із них — несвоєчасна діагностика захворювання через обмеження культуральних методів щодо термінів виділення збудника туберкульозу та отримання результатів тесту медикаментозної чутливості [2, 4]. При застосуванні 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 місяця [4]. Всього цей термін пацієнти лікуються неправильно, що сприяє поширенню туберкульозного процесу та збільшенню медикаментозної резистентності [3, 5]. Поява сучасних молекулярно-генетичних методів діагностики туберкульозу на основі ПЛР в реальному часі здійснила значний прорив діагностичних обмежень. Молекулярні методи дозволяють визначати медикаментозну резистентність МБТ в клінічних зразках шляхом визначення мутацій в генах, які призводять до лікарської стійкості, протягом 1 робочого дня [6]. GeneXpert MTB/RIF є новим інтегрованим діагностичним пристроєм, який включає автоматизовану обробку зразків, ампліфікацію нуклеїнових кислот і визначення послідовності в зразках з використанням методів ПЛР у реальному часі. MTB/RIF аналіз виявляє мікобактерії туберкульозу та резистентність до RIF шляхом ампліфікації 81-bb фрагменту *M. tuberculosis* гену *groB* з наступним його зондуванням для виявлення мутацій, які пов'язані з резистентністю до рифампіцину. Дослідження триває до 2-х годин [6]. За рекомендацією ВООЗ тест широко застосовується в світі з 2012 року і поки ще доступні окремі публікації щодо його ефективності [7]. Аналіз проведених досліджень показав, що резистентність до рифампіцину з високою вірогідністю асоціюється з мультирезистентністю (до 94 %) [4]. Цих пацієнтів починають одразу лікувати стандартизованим режимом хіміотерапії для 4 категорії із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду. Таке лікування має запобігати розширенню медикаментозної резистентності.

На сьогодні немає переконливих даних щодо розширення резистентності та формування туберкульозу із розширеною резистентністю через затримку діагностики МРТБ при використанні фенотипових методів.

Мета. Вивчення та порівняння частоти та профілю медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностовано молекулярно-генетичним або фенотиповим методом.

Матеріали та методи. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду вивчали у 185 хворих з новими випадками МРТБ залежно від методу діагностування захворювання. Пацієнти лікувались на базі відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» за період з 2013 по 2014 роки. У всіх пацієнтів визначали бактеріовиділення методом посіву та проводили тест медикаментозної чутливості МБТ (ТМЧ). Чоловіків було 115 (62,2 %), жінок – 70 (37,8 %). Вік хворих становив $(36,6 \pm 1,1)$ років. У 91,9 % хворих був деструктивний поширений процес з наявністю однієї або численних каверн та ураженням однієї або обох легень. У 66 хворих резистентність до рифампіцину була діагностована за допомогою молекулярно-генетичного методу (GeneXpert) і одразу розпочате лікування стандартним режимом хіміотерапії для 4 категорії, який включав піразинамід, левофлоксацин, капреоміцин (або канаміцин за попередніми рекомендаціями), протіонамід, циклосерин. У всіх цих хворих була підтверджена мультирезистентність в ТМЧ на рідкому живильному середовищі у середньому через $(35,1 \pm 2,5)$ днів. Визначали одночасно резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів I і II ряду.

У 119 хворих мультирезистентний туберкульоз був діагностований фенотиповим методом (на рідкому або твердому живильних середовищах). Цим хворим індивідуалізоване лікування з приводу МРТБ (за результатами ТМЧ до ПТП I ряду) призначали у середньому через $(54,1 \pm 3,7)$ днів 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 $(29,8 \pm 5,09)$. Хворим призначали індивідуалізовані режими хіміотерапії у відповідності до ТМЧ. Отже затримка правильного лікування у хворих на МРТБ, який діагностовано фенотиповим методом, становила у середньому $(83,9 \pm 8,7)$ днів. За цей період можна очікувати розширення медикаментозної резистентності МБТ. У пацієнтів з МРТБ, який діагностовано молекулярно-генетичним методом визначали такі випадки захворювання: вперше діагностований туберкульоз – 30 (45,4 %), рецидив туберкульозу – 22 (33,3 %), невдача лікування – 14 (21,3 %). В групі порівняння розподіл за випадками був відповідно – 47 (38,0 %), 45 (37,8 %), 27 (24,2 %), що достовірно не відрізнялось ($p > 0,05$). Тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I ряду проводили на рідкому живильному середовищі на аналізаторі мікробіологічному автоматичному, до протитуберкульозних препаратів II ряду – на рідкому і щільному живильному середовищі [1]. Оцінку достовірності відмінностей середньоарифметичних групових значень показників визначали за параметричними та непараметричними методами варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За рівень вірогідності приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) менше 0,05. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Результати та їх обговорення. У хворих на МРТБ, що діагностований молекулярно-генетичним методом, розширену резистентність визначили в 10 випадках – 15,1 %, у хворих групи порівняння – в 16 (13,4 %) випадках, що достовірно не відрізнялось, $p > 0,05$. Отже, ми не виявили збільшення частоти випадків туберкульозу з розширеною резистентністю. Профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ, який діагностовано молекулярно-генетичним або фенотиповим методом наведений у табл.

Таблиця

Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на МРТБ, який діагностовано молекулярно-генетичним або фенотиповим методом

Препарат до якого визначена резистентність МБТ з будь-якої комбінації	Метод діагностування МРТБ			
	молекулярно-генетичний, n= 66		Фенотипів, n= 119	
	Абс.	%	Абс.	%
S	66	100,0	108	90,7
E	43	65,1	71	59,6
Et/Pt	27	40,9	36	30,3
Km/Am	17	25,7	25	21,0
Cm	10	15,1	14	11,7
Ofx	19	28,7	26	21,8
PAS	2	3,0	6	5,0

Розглядаючи профіль медикаментозної резистентності МБТ до ПТП I та II ряду окремо до кожного препарату у хворих груп порівняння, ми не виявили достовірної міжгрупової різниці, $p > 0,05$. В обох групах найвищий рівень резистентності був до стрептоміцину, на другому місці – до етамбутолу, далі – до етіонаміду, канаміцину і офлоксацину. До капреоміцину, ПАСК медикаментозну резистентність МБТ у хворих на МРТБ виявляли із невисокою частотою. Отже, незважаючи на затримку встановлення діагнозу МРТБ і початку правильного лікування, ми не виявили різниці за частотою розширеної резистентності та резистентності до окремих протитуберкульозних препаратів I і II ряду.

Висновки. У хворих з новими випадками МРТБ, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом, частота та профіль медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів I і II ряду не розрізняються. Протягом періоду затримки правильного лікування (у середньому на 84 дні) достовірного збільшення випадків розширення медикаментозної резистентності не спостерігали. Розширену резистентність виявляли відповідно у 15,1 % і 13,4 % випадків. **Перспектива подальшого розвитку.** Вивчити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, який діагностований молекулярно-генетичним або фенотиповим методом.

Література

1. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипових методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України [Текст] : метод. рекомендації / О.А. Журило [та ін.]; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2014. – 23 с.
2. Global tuberculosis control : WHO report 2012 [Text] / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2012. – 100 p.
3. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 382–390.
4. Correlation between Genotypic and Phenotypic Testing for Resistance to Rifampin in Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates in Haiti: Investigation of Cases with Discrepant Susceptibility Results [Text] / Ocheretina O [et al.] // PLoS One – 2014. – Vol. 9, № 3 – P. 2721–2730.
5. Muayad Merza Extensively 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. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance [Text] / C. C. Boehme [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – V. 363, № 11. – P. 1005–1015.
7. World Health Organization (WHO). Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test [Electronic resource] / Geneva: WHO, 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501569_eng.pdf

А. А. Варицкая

Профиль лекарственной устойчивости МБТ у больных мультирезистентным туберкулезом, который диагностирован молекулярно-генетическим или фенотипическим методом

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

Цель. Изучить и сравнить частоту и профиль медикаментозной резистентности МБТ у больных с мультирезистентным туберкулезом, который диагностирован молекулярно-генетическим или фенотипическим методом.

Материалы и методы. Профиль медикаментозной резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам I и II ряда изучали у 185 больных с новыми случаями МРТБ в зависимости от метода диагностирования заболевания. Пациенты обследованы за период с 2013 по 2014 годы. У всех пациентов определяли бактериовыделение методом посева и проводили тест медикаментозной чувствительности МБТ. У 66 больных резистентность к рифампицину была диагностирована с помощью молекулярно-генетического метода (GeneXpert) и сразу начато лечение стандартным режимом химиотерапии для 4 категории. У 119 больных мультирезистентным туберкулезом был диагностирован фенотипическими методом (на жидкой или твердой питательных средах). Этим больным индивидуализированное лечение по поводу МРТБ назначали в среднем через $(83,9 \pm 8,7)$ дней с момента диагностирования случая туберкулеза. За этот период можно ожидать расширения медикаментозной резистентности МБТ.

Результаты. Частота и профиль медикаментозной резистентности МБТ к ПТП I и II ряда у больных групп сравнения не различались. У больных МРТБ, который диагностирован молекулярно-генетическим методом, расширенную резистентность определили в 10 случаях – 15,1%, в группе сравнения – в 16 (13,4%) случаях, $p > 0,05$. В обеих группах высокий уровень резистентности был обнаружен к стрептомицину – соответственно у 100,0% и 90,7% больных ($p < 0,05$), на втором месте – к этамбутолу – у 65,1% и 59,6% больных ($p > 0,05$), далее – к этионамиду – у 40,9% и 30,3% больных ($p < 0,05$), канамицину – у 25,7% и 21,0% больных ($p < 0,05$), к офлоксацину – у 28,7% и 21,8% больных ($p < 0,05$).

Выводы. У больных с новыми случаями МРТБ, который диагностирован молекулярно-генетическим или фенотипическим методом, частота и профиль медикаментозной резистентности к противотуберкулезным препаратам I и II ряда не различаются. В течение периода задержки правильного лечения (в среднем на 84 дня) достоверного увеличения случаев расширения лекарственной устойчивости не наблюдали.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, молекулярно-генетическая и бактериологическая диагностика, частота и профиль лекарственной устойчивости МБТ.

H. Varytska

Profile of drug resistance in patients with mdr tb diagnosed by molecular genetic or phenotypic method

F.Yanovsky National Institute of Phtysiology and Pylmonology,
NAMS of Ukraine

Aim. To study the frequency and profile of MBT drug resistance in patients with MDR-TB diagnosed by molecular genetic or phenotypic method.

Materials and methods. Profile of drug resistance of MBT to first and second-line TB agents was studied in 185 patients with new cases of MDR TB depending on the method of diagnosis. The patients were examined during the period from 2013 to 2014. All cases were determined by culture and agent susceptibility test. In 66 patients resistance to Rifampicin was diagnosed by molecular genetic method (GeneXpert) and the treatment with a standard chemotherapy regimen for 4 categories was initiated immediately. In 119 patients, MDR TB was diagnosed by phenotypic method (liquid or solid medium). Those patients received individualized treatment for MRD with an average delay of 83.9 ± 8.7 days from the date of TB diagnosis. During this period, we can expect the extension of a drug resistance pattern.

Results. The incidence and profile of drug resistance to line I and II TB agents did not differ between groups of comparison. MRD TB patients diagnosed by molecular genetic methods, XDR resistance was identified in 10 cases (15.1%), in the control group – in 16 (13.4%) cases, $p > 0.05$. In both groups, high-level resistance to streptomycin was in 100.0% and 90.7% ($p < 0.05$) of patients, respectively, ethambutol took the second position (65.1% and 59.6% of patients), $p > 0.05$, then there was ethionamide (40.9% and 30.3% of patients), $p < 0.05$, kanamycin (25.7% and 21.0% of patients), $p < 0.05$, and ofloxacin (28.7% and 21.8% of patients), $p < 0.05$.

Conclusions. In patients with new cases of MRTB diagnosed by molecular genetic or phenotypic method, frequency and profile of drug resistance to line I and II TB drugs do not differ. During the period of delay in proper treatment (on average - 84 days) a significant increase in cases of extensive drug resistance was not observed.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, bacteriological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis, frequency and profile of drug resistance.

Відомості про автора:

Варицька Г.О. – ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Адреса: 03680, Київ, вул. Амосова, 10.

УДК 616.813-006.0+617.52-006.6

© Ю. В. ГРАБОВСЬКИЙ, 2015

Ю. В. Грабовський

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ ЗГІДНО З РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Національна медична академія післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика, Київ,

КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня

імені І. І. Мечникова», Дніпропетровськ

Вступ. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) - закупорка артеріального русла легень тромбом (або емболом), в результаті чого переривається кровообіг легеневої паренхіми.

Мета. Комплексне узагальнення етіологічних факторів виникнення, патогенезу розвитку тромбоемболії легеневої артерії, ролі та місця клінічних та інструментальних методів досліджень при обстеженні хворих з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії.

Результати. Встановлено, що існують обов'язкові методи дослідження, що дають змогу з великою вірогідністю підтвердити чи спростувати діагноз Зб. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 24 (2)/2015