

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА 1

(терапія, педіатрія, неврологія, психіатрія, інфекційні хвороби, шкірно-венеричні хвороби, загальна гігієна, соціальна медицина)

УДК [615+577.21]: 616-002.5: 615.28

Антоненко П.Б.

ОСОБЛИВОСТІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ, ВИКЛИКАНОГО МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ M. TUBERCULOSIS

Одеський національний медичний університет

Мультирезистентний туберкульоз (МТБ) визначається як одночасно резистентний до рифампіцину і ізоніазиду. З метою оцінки поширеності і особливостей МТБ було проведено аналіз медичних карт хворих на туберкульоз легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 році. Мультирезистентний ТБ головним чином, розвивався у хворих з більш виразними ознаками інтоксикації і запалення - двобічним ураженням легень, більшим поширенням процесів деструкції (62,5 проти 40,0 %), розпаду (50,0 проти 8,6 %) і наявності бактеріовиділення (100,0 проти 51,4 %) порівняно з хворими, у яких зберігалась чутливість до ізоніазиду і/або рифампіцину. Наявність мультирезистентних штамів МТБ збільшувала тривалість стаціонарного лікування (169,6±7,0 проти 90,4±2,9 дня, P<0,05), сприяла збереженню процесів розпаду (25,0 проти 2,9 %), деструкції (62,5 проти 17,1 %) і бактеріовиділення за даними посіву (81,3 проти 30,0 %); уповільнювало (152,8±8,3 проти 83,7±2,0 дня) і зменшувало ймовірність припинення бактеріовиділення відносно хворих, які виділяли штами МТБ з чутливістю до ізоніазиду і/або рифампіцину (P<0,05). Отже, лікування МТБ потребує більше часу і є прогностично несприятливим. Тому такі пацієнти потребують більш агресивного лікування і перебування в спеціальних відділеннях з метою попередження інфікування інших хворих на туберкульоз.

Ключові слова: туберкульоз, мультирезистентність, лікування, наслідки

Мультирезистентний туберкульоз (MDR) визначається як одночасна резистентність до рифампіцину і ізоніазиду [1]. Поширеність мультирезистентних штамів M.tuberculosis (МБТ) коливається від 0 % у деяких країнах Західної Європи до 57 % в Казахстані. У пострадянських країнах в середньому цей показник становить 30 % [2]. Згідно із даними ВООЗ, в Україні мультирезистентну форму мають 16 % хворих із новими та 44 % хворих з повторними випадками туберкульозу [3]. Основними причинами розвитку хіміорезистентного туберкульозу (ТБ) є перерви у лікуванні у зв'язку з низькою прихильністю хворих до хіміотерапії, низькі дози препаратів, погане запровадження рекомендованої стратегії, низька якість протитуберкульозних препаратів тощо [2, 4]. Високий рівень медикаментозної резистентності до багатьох протитуберкульозних препаратів викликає сумніви щодо їх ефективності і потребує подальшого контрольованого вивчення ефективності цих препаратів. Задля уникнення цих помилок необхідні вчасні і відповідні тренування з постійним постачанням високоякісних ліків, оновлення національної програми і законів, постійним моніторингом поширеності медикаментозної резистентності МБТ та

механізмів її розвитку [2]. Тому метою даної роботи було вивчення особливостей перебігу мультирезистентного ТБ у хворих на туберкульоз легень.

Матеріали і методи

Було проведено дослідження медичних карт хворих на ТБ легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 році. В роботі порівняно особливості перебігу ТБ серед хворих, які виділяли мультирезистентні штами МБТ (MDR), і хворих, які виділяли штами МБТ зі збереженням чутливості до ізоніазиду і/або рифампіцину (non-MDR). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel з використанням χ^2 критерію.

Результати та їх обговорення

На початку стаціонарного лікування процеси деструкції легеневої тканини спостерігались приблизно у 62,5 % хворих, які на момент виписки зі стаціонару виділяли штами МБТ з мультирезистентністю, і у 40,0 %, в яких мультирезистентність не відзначалась (табл. 1). Близько 62,5 і 37,1 % хворих на ТБ, які виділяли МБТ з і без

мультирезистентністю, мали ураження обох легень. Згідно клінічної форми, дисемінація туберкульозного процесу спостерігалась у 18,7 % носіїв МБТ з мультирезистентністю (MDR) і у 12,9 % індивідів з МБТ без мультирезистентності

(non-MDR). У більшості хворих з і без мультирезистентності відзначалась інфільтративна форма туберкульозного процесу – 62,5 і 77,1 % відповідно.

Таблиця 1
Характеристика туберкульозного процесу в залежності від наявності мультирезистентної форми

Характеристика туберкульозного процесу		На початку лікування, (%)		Наприкінці стаціонар. лікування, (%)	
		MDR, n=16	non-MDR, n=70	MDR, n=16	non-MDR, n=70
Поширення	обидві легені	10 (62,5)	26 (37,1)	9 (56,3)	22 (31,4)
	частини легені	6 (37,5)	44 (62,9)	7 (43,7)	48 (68,6)
Деструкція	є	10 (62,5)	28 (40,0)	10 (62,5)	12 (17,1)*#
	нема	6 (37,5)	42 (60,0)	6 (37,5)	58 (82,9)

Примітки: # - $P < 0,05$ (відносно вихідного рівня відповідної групи);
* - $P < 0,05$ (відносно хворих з мультирезистентністю - MDR).

Вогнищева форма зустрічалась лише у 18,8 % носіїв мультирезистентних штамів МБТ і у 10,0 % хворих без ознак мультирезистентності. На початку лікування серед хворих, які виділяли

мультирезистентні штами на момент завершення стаціонарного лікування, 18,8% мали процеси інфільтрації, а половина мала ознаки розпаду (табл. 2).

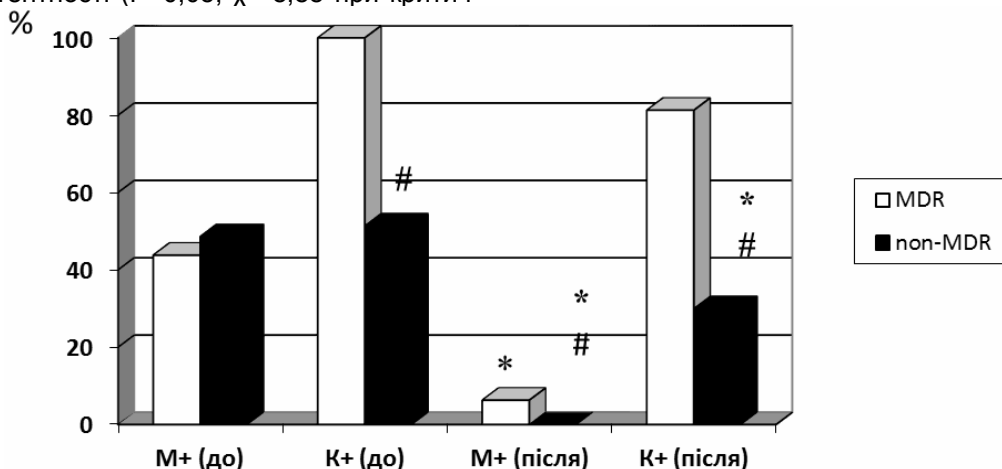
Таблиця 2
Характеристика туберкульозного процесу за наявності мультирезистентної форми (продовження)

Характеристика туберкульозного процесу		На початку лікування, (%)		Наприкінці стаціонар. лікування, (%)	
		MDR, n=16	non-MDR, n=70	MDR, n=16	non-MDR, n=70
Стадія ураження	інфільтрація	3 (18,8)	42 (60,0)*	-	5 (7,1)#
	розпад	8 (50,0)	6 (8,6)*	4 (25,0)#	2 (2,9)*
	обсіменіння	5 (31,2)	22 (31,4)	1 (6,2)	-#
	розсмоктування	-	-	11 (68,8)#	63 (90,0)*#
Категорія хворих	1	8 (50,0)	54 (77,2)*	-#	58 (82,9)*
	2	3 (18,8)	5 (7,1)	-	4 (5,7)
	3	5 (31,2)	11 (15,7)	-#	8 (11,4)
	4	-	-	16/16 (100)#	-*

Примітки: # - $P < 0,05$ (відносно вихідного рівня відповідної групи);
* - $P < 0,05$ (відносно хворих з MDR).

В той же час серед хворих без мультирезистентності вказані процеси спостерігались у 60,0 і 8,6 % пацієнтів. Отже, на початку лікування серед носіїв мультирезистентних штамів МБТ процеси розпаду зустрічались в 5,8 разу частіше ($P < 0,05$; $\chi^2 = 16,40$), а процес інфільтрації – в 3,2 разу рідше, ніж у хворих з штамми МБТ без мультирезистентності ($P < 0,05$; $\chi^2 = 8,88$ при критич-

ному значенні $\chi^2 = 3,84$ тут і далі). На початку стаціонарного лікування незалежно від чутливості МБТ за даними мікроскопії бактеріовиділення відзначалось приблизно у половини хворих з мультирезистентністю або без неї (43,8 і 48,6 % відповідно) (рис. 1).



* - $P < 0,05$ (відносно відповідної групи на початку лікування); # - $P < 0,05$ (відносно хворих з MDR)

Рис. 1. Кількість хворих, які виділяли МБТ з (MDR) або без (non-MDR) мультирезистентності згідно бактеріоскопії (M+) або культурального методу (K+) на початку (до) або наприкінці (після) стаціонарного лікування.

Згідно посіву всі хворі, у яких в подальшому зафіксовано мультирезистентний ТБ, і лише половина хворих, у яких мультирезистентний ТБ не розвинувся, виділяли збудника туберкульозу на початку лікування. Отже, хворі, у яких розвивався мультирезистентний ТБ вже на початку лікування, майже в два рази частіше були бактеріовиділювачами за даними посіву вже на початку лікування ($P < 0,05$; $\chi^2 = 12,85$). Таким чином, на початку лікування хворі, у яких розвивався мультирезистентний туберкульоз, частіше мали явища деструкції, розпаду і бактеріовиділення, ніж у хворих, у яких не розвинувся мультирезистентний туберкульоз. Тривалість стаціонарного лікування була більшою в 1,9 разу у хворих з мультирезистентним ТБ, ніж при відсутності мультирезистентного ТБ ($169,6 \pm 7,0$ проти $90,4 \pm 2,9$

дня, $P < 0,001$; $CI = 65,52 \dots 92,78$).

Наприкінці стаціонарного лікування процеси деструкції зберігались у 62,5 % хворих з мультирезистентним ТБ, водночас серед носіїв чутливих до ізоніазид і/або рифампіцину штамів МБТ деструкції зустрічались у 17,1 % (табл. 7.3). Отже, явища деструкції зустрічались в 3,7 разу частіше у хворих з мультирезистентною формою ТБ, ніж при відсутності таких штамів ($P < 0,05$; $\chi^2 = 14,07$); якщо у хворих без мультирезистентного ТБ відбулось зменшення деструкції в 2,3 разу ($P < 0,05$; $\chi^2 = 8,96$) або у 57,1 % і це потребувало в середньому близько 2 місяців, то у хворих з мультирезистентною формою взагалі не відбулось зменшення явищ деструкції ($P < 0,05$; $\chi^2 = 9,87$; табл. 3).

Таблиця 3

Припинення процесу деструкції і бактеріовиділення у хворих з мультирезистентною формою ТБ легень

Група хворих	Припинення процесу деструкції		Припинення бактеріовиділення за даними			
			мікроскопії		посіву	
	кількість хворих (%)	тривалість (днів) \pm SEM	кількість хворих (%)	тривалість (днів) \pm SEM	кількість хворих (%)	тривалість (днів) \pm SEM
MDR, n=16	0/10 (0)	-	6/7 (85,7)	60,3 \pm 2,3	3/16 (18,8)	152,8 \pm 8,3
non-MDR, n=70	16/28* (57,1)	59,3 \pm 2,1	34/34* (100)	59,5 \pm 1,7	15/36 (41,7)	83,7 \pm 2,00*

Примітка. * - $P < 0,05$ (відносно хворих з мультирезистентним ТБ).

Як і на початку, так і при завершенні стаціонарного лікування у більшості хворих при наявності або відсутності мультирезистентного ТБ (62,5 і 74,3 % відповідно) спостерігалась інфільтративна форма туберкульозного процесу. Отже, змін у структурі форм ТБ під час лікування в групах не відбулось.

В результаті проведеного стаціонарного лікування кількість хворих на мультирезистентний ТБ з явищами розпаду знизилось вдвічі ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,57$), а також зросли процеси розсмоктування на 68,8 % ($P < 0,05$; $\chi^2 = 16,76$). У хворих, які виділяли збудника ТБ без мультирезистентності, в 8,5 разів зменшились явища інфільтрації ($P < 0,05$; $\chi^2 = 55,30$), припинились явища обсіменіння ($P < 0,05$; $\chi^2 = 26,10$), на 90 % зросли явища розсмоктування ($P < 0,05$; $\chi^2 = 114,54$). При порівнянні двох груп наприкінці стаціонарного лікування встановлено, що наявність мультирезистентного ТБ зменшує вірогідність процесів розсмоктування в 1,3 разу ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,90$) і збільшує ймовірність збереження процесів розпаду в 8,6 разу ($P < 0,05$; $\chi^2 = 9,84$).

Незалежно від наявності чи відсутності мультирезистентних штамів МБТ співвідношення хворих з двостороннім і одностороннім ураженням легень майже не змінилось протягом стаціонарного лікування – як і на початку у хворих на мультирезистентний ТБ переважало двобічне ураження легень, у пацієнтів з відсутністю мультирезистентного ТБ – ураження одної легені. Ще на початку лікування у хворих, у яких не виникло мультирезистентного ТБ, частіше спостерігалась приналежність до 1^{ої} категорії, ніж у пацієнтів другої групи ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,77$). Згідно DOTS-класифікації хворі з мультирезистентним ТБ на-

лежать до 4^{ої} категорії, тому логічно серед хворих з мультирезистентними МБТ зникли ті, що належать до 1^{ої} і 3^{ої} категорії ($P < 0,05$; $\chi^2 = 10,67$ і $\chi^2 = 4,57$ відповідно) і всі хворі перейшли до 4^{ої} категорії ($P < 0,05$; $\chi^2 = 28,24$). Зрозуміло, що наприкінці стаціонарного лікування хворі без мультирезистентних штамів частіше належали до 1^{ої} категорії, менше до 4^{ої} категорії, ніж хворі з мультирезистентними МБТ ($P < 0,05$; $\chi^2 = 40,72$ і $\chi^2 = 86,00$ відповідно).

За даними мікроскопії бактеріовиділення на момент виписки зі стаціонару було відсутнім у всіх хворих, інфікованими немультрезистентними штамми, і у 93,7 % - з мультирезистентними МБТ. Тобто в першій групі під час стаціонарного лікування відбулось зменшення бактеріовиділення на 48,6 % ($P < 0,05$; $\chi^2 = 44,91$), в другій групі – на 37,5 % ($P < 0,05$; $\chi^2 = 6,00$) помірних метаболізаторів. Отже, наявність мультирезистентних штамів збільшувало рівень бактеріовиділення на момент виписки на 6,3 % ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,43$) і зменшувало ймовірність припинення бактеріовиділення на 14,3 % ($P < 0,05$; $\chi^2 = 4,98$). При цьому тривалість конверсії бактеріовиділення в обох групах майже не відрізнялась і була близько 59 днів.

Згідно даних культурального методу наприкінці стаціонарного лікування бактеріовиділення спостерігалось у більшості носіїв мультирезистентних штамів МБТ – 81,3% і майже третини пацієнтів з немультрезистентними штамми – 30,0 %; в другій групі відбулось вірогідне зниження бактеріовиділення в 1,7 разу ($P < 0,05$; $\chi^2 = 6,67$). Отже, наприкінці стаціонарного лікування наявність мультирезистентних штамів збільшувало рівень бактеріовиділення в 2,7 рази ($P < 0,05$;

$\chi^2=14,31$). Лише 18,8 % хворих з мультирезистентними штамми припинили бактеріовиділення проти 41,7 % хворих зі штамми МБТ, що були чутливими до ізоніазиду і/або рифампіцину. Термін припинення бактеріовиділення в першій групі був в 1,8 разу довший, ніж в другій групі ($P<0,001$; $CI=58,18...81,92$).

Результати та їх обговорення

Отримані дані засвідчили, що факторами, які асоціювались з виникненням мультирезистентних штамів МБТ, були двобічне ураження легень, більше поширення процесів деструкції, розпаду і наявності бактеріовиділення. Наявність мультирезистентних штамів МБТ збільшувала тривалість стаціонарного лікування, сприяла збереженню процесів розпаду, деструкції і бактеріовиділення; уповільнювала і зменшувала ймовірність припинення бактеріовиділення відносно хворих, які виділяли немультрезистентні штамми МБТ. Отримані результати пояснюють той факт, що хворі на мультирезистентний ТБ мають вищу ймовірність значних фінансових втрат відносно хворих з медикаментозно-чутливим ТБ (54 проти 38 %). Отже, ТБ – це не тільки інфекційна, але і соціально-економічна проблема [6]. В США прямі витрати на лікування одного хворого з мультирезистентним ТБ становлять 134 000 доларів США, з розширеною резистентністю – 430 000 доларів США, водночас при лікуванні немультрезистентного ТБ витрати становлять 17 000 доларів США [7]. Отже, потрібні подальші дослідження задля попередження розвитку і зменшення поширеності MDR туберкульозу серед хворих.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММОВ М. TUBERCULOSIS
Антоненко П.Б.

Ключевые слова: туберкулез, мультирезистентность, лечение, исход

Мультирезистентный туберкулез (МТБ) определяется как одновременно резистентный к рифампицину и изониазиду. С целью оценки распространения и особенностей МТБ был проведен анализ медицинских карт больных туберкулезом легких, которые находились на стационарном лечении в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 году. Мультирезистентный ТБ, главным образом, развивается у больных с более выраженными признаками интоксикации и воспаления – двусторонним поражением легких, большим распространением процессов деструкции (62,5 против 40,0 %), распада (50,0 против 8,6 %) и наличия бактериовыделения (100,0 против 51,4 %) по сравнению с больными, у которых сохранилась чувствительность к изониазиду и/или рифампицину. Наличие мультирезистентных штаммов МБТ удлиняло длительность стационарного лечения (169,6±7,0 против 90,4±2,9 дня, $P<0,05$), способствовало сохранению процессов распада (25,0 против 2,9 %), деструкции (62,5 против 17,1 %) и бактериовыделения по данным посева (81,3 против 30,0 %); замедляло (152,8±8,3 против 83,7±2,0 дня) и уменьшало вероятность прекращения бактериовыделения относительно больных, которые выделяли штаммы МБТ с чувствительностью к изониазиду и/или рифампицину ($P<0,05$). Таким образом, лечение МТБ требует больше времени и является прогностически неблагоприятным. Поэтому такие пациенты требуют более агрессивного лечения и пребывания в специальных отделениях с целью предупреждения инфицирования других больных туберкулезом.

Література

1. Monedero I. Common errors in multidrug-resistant tuberculosis management / I. Monedero, J. A. Caminero // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 15-23.
2. Мельник В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу / В.М. Мельник, А.М. Приходько, Л.В. Ареф'єва // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 59-61.
3. Феценко Ю. І. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: особливості його підготовки та чим відрізняється від попередніх клінічних протоколів / Ю.І. Феценко, С.О. Черен'юк, А.І. Барбова // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* – 2013. – № 2 (13). – С. 8-18.
4. Sotgiu G. Facing multi-drug resistant tuberculosis / G. Sotgiu, G.B. Migliori // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Apr 30. pii: S1094-5539(14)00044-3. doi: 10.1016/j.pupt.2014.04.006. [Epub ahead of print].
5. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru / T. Wingfield, D. Boccia, M. Tovar, A. Gavino [et al.] // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11, N 7 : e1001675. doi: 10.1371/journal.pmed.1001675. eCollection 2014.
6. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007 / S.M. Marks, J. Flood, B. Seaworth, Y. Hirsch-Moverman [et al.] // *Emerg. Infect Dis.* – 2014. – Vol. 20, N 5. – P. 812-821.

References

1. Monedero I. Common errors in multidrug-resistant tuberculosis management / I. Monedero, J. A. Caminero // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 15-23.
2. Mel'nik V. M. Istorija viniknennja i rozvitku himiorezistentnogo tuberkulozu / V.M. Mel'nik, A.M. Prihod'ko, L.V. Aref'eva // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 59-61.
3. Feshhenko Ju. I. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoj) ta tretinnoi (visokospecializovanoj) medichnoi dopomogi «Tuberkul'oz»: osoblivosti jogo pidgotovki ta chim vidriznjaet'sja vid poperednih klinichnih protokoliv / Ju.I. Feshhenko, S.O. Cheren'ko, A.I. Barbova // *Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekcija.* – 2013. – № 2 (13). – С. 8-18.
4. Sotgiu G. Facing multi-drug resistant tuberculosis / G. Sotgiu, G.B. Migliori // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Apr 30. pii: S1094-5539(14)00044-3. doi: 10.1016/j.pupt.2014.04.006. [Epub ahead of print].
5. Defining catastrophic costs and comparing their importance for adverse tuberculosis outcome with multi-drug resistance: a prospective cohort study, Peru / T. Wingfield, D. Boccia, M. Tovar, A. Gavino [et al.] // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11, N 7 : e1001675. doi: 10.1371/journal.pmed.1001675. eCollection 2014.
6. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005-2007 / S.M. Marks, J. Flood, B. Seaworth, Y. Hirsch-Moverman [et al.] // *Emerg. Infect Dis.* – 2014. – Vol. 20, N 5. – P. 812-821.

Summary

PECULIARITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS CAUSED BY MULTIDRUG-RESISTANT STRAINS OF M. TUBERCULOSIS

Antonenko P. B.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistance, treatment, outcome

Multidrug-resistant tuberculosis is defined as simultaneously resistant to both isoniazid and rifampicin. To estimate the prevalence and characteristics of MTB, the medical records of patients with pulmonary tuberculosis who were hospitalized in Odessa Oblast TB Dispensary in 2012 were thoroughly analyzed. Multidrug-resistant TB primarily develops in patients with more severe symptoms of intoxication and inflammation including bilateral pulmonary involvement, more widespread degradation processes (62.5 vs. 40.0%), tissue destruction (50.0 vs. 8.6%) and the presence of bacteria (100.0 vs. 51.4%) compared with patients who were sensitive to isoniazid and / or rifampicin. The presence of multiresistant strains of multidrug-resistant TB prolonged the duration of inpatient treatment ($169,6 \pm 7,0$ versus $90,4 \pm 2,9$ days, $P < 0.05$), contributed to maintaining processes of lung tissues degradation (25.0 vs. 2.9%) and destruction (62.5 vs. 17.1%), supported bacillary according culture findings (81.3 vs. 30.0%); it also slowed ($152,8 \pm 8,3$ versus $83,7 \pm 2,0$ days) and reduced the likelihood of bacterioexcretion towards the patients excreted strains of multidrug-resistant TB and were sensitive to isoniazid and / or rifampicin ($P < 0.05$). Thus, treatment of multidrug-resistant TB requires more time and not always has favourable prognosis. Therefore, these patients need more aggressive treatment and should stay at special compartments in order to prevent further spreading of TB infection.