

СТІЙКІСТЬ МІКОБАКТЕРІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ІЗОНІАЗИДУ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ МОНО- ТА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

О.О. Говардовська, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова:

хімioresистентний туберкульоз, індивідуальні режими лікування, ефективність лікування, резистентність до ізоніазиду.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 15-23.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.27

E-mail:

olgasencheva98@gmail.com, diva5002007@yahoo.com

Резюме. Ізоніазид — один із найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів, резистентність до нього є проблемою для лікарів-фтизіатрів.

Мета роботи — вивчити поширеність туберкульозу стійкого до ізоніазиду в Харківській області, термін призначення індивідуального режиму, проаналізувати результати лікування, визначити оптимальний режим та тривалість лікування.

Матеріал і методи. Вивчені статистичні форми щодо стійкості до препаратів I ряду, історії хвороб 100 пацієнтів, зареєстрованих із діагнозом: туберкульоз легенів за період 2012-2016 рр. До 1-ї групи включені 45 пацієнтів із монорезистентним до ізоніазиду туберкульозом, до 2-ї групи — 55 пацієнтів із туберкульозом, полірезистентним до ізоніазиду та інших препаратів.

Результати. Виявлено, що резистентність до протитуберкульозних препаратів мали 34,79% зі всіх виділених культур, з них 83,18% були стійкими до ізоніазиду, 7,9% — монорезистентні, 13,98% — полірезистентні, 78,11% — мультирезистентні профілі. Середній термін призначення індивідуального режиму лікування при використанні GenoType MTBDRplus становив 29,2 дня, без вказаного обстеження — 46 днів. Ефективне лікування отримали 80,0% ± 5,96 у 1-й групі та 69,0% ± 6,23 у 2-й групі.

Висновки. За останні п'ять років у Харківській області відбулося збільшення ізоніазид-стійкого туберкульозу на 2,2 випадку на 100 000 населення і становило 3,48 випадку на 100 000 у 2016 році, без урахування мультирезистентних профілів. Використання системи GenoType MTBDRplus дає можливість прискорити діагностику резистентності і своєчасно призначити індивідуальний режим лікування. Ефективність лікування пацієнтів із монорезистентністю до ізоніазиду та полірезистентністю становила 74% ± 4,38, достовірної різниці між результатами лікування у групах не виявлено. В обох групах найбільш оптимальним був режим з комбінацією протитуберкульозних препаратів I та II рядів, терміном 12 міс.

Ключевые слова:

химиорезистентный туберкулез, индивидуальные режимы лечения, эффективность лечения, резистентность к изониазиду.

УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА К ИЗОНИАЗИДУ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МОНО- И ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

О.А. Говардовская, О.С. Шевченко

Резюме. Изониазид — один из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов, резистентность к нему является проблемой для врачей-фтизиатров.

Цель работы — изучить распространенность туберкулеза устойчивого к изониазиду в Харьковской области, срок назначения индивидуального режима лечения, проанализировать результаты лечения, определить

Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 15-23.

оптимальный режим и продолжительность лечения.

Материал и методы. Изучены статистические формы по устойчивости к препаратам I ряда, истории болезней 100 пациентов, зарегистрированных с диагнозом туберкулез легких в период с 2012 по 2016 гг. В I-ую группу включены 45 пациентов, с монорезистентным к изониазиду туберкулезом, во 2-ую группу — 55 пациентов с туберкулезом полирезистентным к изониазиду и другим препаратам.

Результаты. Выявлено, что резистентность к противотуберкулезным препаратам имели 34,79% из всех выделенных культур, из них 83,18% были устойчивыми к изониазиду, 7,9% имели монорезистентность, 13,98% имели полирезистентность, 78,11% имели мультирезистентные профили. Средний срок назначения индивидуального режима лечения при использовании GenoType MTBDRplus составлял 29,2 дня, без указанного обследования — 46 дней. Эффективное лечение получили 80,0% ± 5,96 в I-й группе и 69,0% ± 6,23 во 2-й группе.

Выводы. За последние пять лет в Харьковской области произошло увеличение изониазид-устойчивого туберкулеза на 2,2 случая на 100 000 населения и составило 3,48 случая на 100 000 в 2016 году, без учета мультирезистентных профилей. Использование системы GenoType MTBDRplus дает возможность ускорить диагностику резистентности и своевременно назначить индивидуальный режим лечения. Эффективность лечения пациентов с монорезистентностью к изониазиду и полирезистентностью составляла 74% ± 4,38, достоверной разницы между результатами лечения в группах не обнаружено. В обеих группах наиболее оптимальным был режим с комбинацией противотуберкулезных препаратов I и II рядов, сроком 12 мес.

Key words: drugresistant tuberculosis, individual treatment regimen, treatment efficacy, resistance to isoniazid.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 2 (86). P. 15-23.

RESISTANCE OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA TO ISONIAZID: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT RESULTS OF MONO AND POLYRESISTANT TUBERCULOSIS IN KHARKIV REGION

O.O. Hovardovska, O.S. Shevchenko

Absrract. Isoniazid is one of the most effective anti-tuberculosis drugs, and resistance to it is a problem for phthysiology doctors.

Objective. To study the prevalence of isoniazid-resistant tuberculosis in the Kharkiv region, the term of administration of an individual regimen, to analyze the results of treatment, to determine the optimal regimen and duration of treatment.

Material and Methods. The statistical forms for resistance to I line anti-tuberculosis drugs and case histories of 100 patients diagnosed with pulmonary tuberculosis in the period from 2012 to 2016 years were studied. Group 1 included 45 patients with monoresistant to isoniazid tuberculosis, 2 groups – 55 patients with tuberculosis polyresistant to isoniazid and other drugs.

Results. The resistance to drugs had 34.79% of all isolated cultures, of which 83.18% were resistant to isoniazid, 7.9% had monoresistant, 13.98% had polyresistant, 78.11% were multidrug profiles. The median term for the administration of an individual treatment regimen with GenoType MTBDRplus was 29.2 days, without - 46-days. Effective treatment was 80.0% ± 5.96 in group 1 and 69.0% ± 6.23 in group 2. In both groups, the most optimal regimen was the combination of drugs from I and II lines, for a period of 12 months.

Conclusions. Over the past five years, the incidence of isoniazid-resistant tuberculosis has increased to 2.2 cases per 100,000 population in the Kharkiv

region and amounted to 3.48 cases per 100,000 in 2016, excluding multiresistant profiles. Using the GenoType MTBDRplus system allows accelerating the diagnosis of resistance and administer an individual treatment regimen. The efficacy of treatment with monoresistant and polyresistant to isoniazid was $74\% \pm 4.38$, no significant difference was observed between the treatment outcomes in the groups. In both groups, the most optimal regimen was the combination of drugs from I and II lines, for a period of 12 months.

Вступ. Проблема резистентності мікобактерії туберкульозу (МБТ) до лікарських засобів не є новою, і її розвиток проходить шлях, паралельний розвитку антимікобактеріальної терапії. Лікування туберкульозу (ТБ) препаратами, чия дія направлена на пригнічення або знищення етіологічного агента захворювання — МБТ, почалося з винайдення стрептоміцину (S) у 1944 р. У 1948 р. вперше були опубліковані результати дослідження резистентності до S, тобто стійкість МБТ до S була виявлена вже за 4 роки після його винайдення та активного використання для лікування ТБ. Протитуберкульозна дія ізоніазиду (INH) була відкрита у 1952 році, практично одночасно з'явилися дослідження резистентності МБТ до цього протитуберкульозного препарату (ПТП). На сьогоднішній день ТБ зі стійкістю до ПТП став серйозною проблемою для системи охорони здоров'я багатьох країн світу.

Резистентність МБТ до ПТП вважається одним з основних факторів, що впливають на результати лікування. Згідно з глобальними дослідженнями ВООЗ, поширеність резистентного ТБ у деяких країнах досягає 70,4%. Всі профілі стійкості до INH досягають 60,3%, рифампіцину (R) — 44,4%. INH-монорезистентний профіль МБТ, визначений як найбільш поширений монорезистентний, поширеність якого доходить до 9,5% (від 0,0 до 12,8% серед нових випадків та від 0,0 до 30,8% серед повторних випадків) [1].

Завдяки здобуткам молекулярної біології стало відомо, що стійкість до ПТП викликана мутаціями генів МБТ. Наприклад, встановлено декілька мутацій, що відповідають за резистентність до INH. У 50-60% випадків видозміни відбуваються у гені *katG* у 315 кодоні, при цьому значно знижується або взагалі блокується каталазна і пероксидазна активність МБТ, внаслідок цього INH у клітинах МБТ не активується, синтез міколових кислот не порушується, бактерії продовжують функціонувати. Другим встановленим механізмом розвитку резистентності є мутація в гені *inhA*, що кодує енол-кислу фосфатредуктазу [2]. Частота такої мутації становить від 20 до 34%, зміни можуть зачіпати як промоторну ділянку гена, викликаючи тим самим суперекспресію ферменту, так і функціональну послідовність, що зумовлює зниження афінності ферменту до активного з'єднання ізонікотинової кислоти і NAD (H) [3]. Мутації в генах *katG* і *inhA* є найбільш поширеними і значущими, однак 10-15% ізолятів, стійких до INH, не несуть змін у цих генах, що говорить про можливе існування інших механізмів стійкості. Діагностика мутацій,

асоційованих із резистентністю до ПТП, можлива за допомогою генотипових або молекулярно-генетичних методів (МГМ) досліджень, в основі яких лежить полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

МГМ виконується на апаратурі Xpert MTB/RIF (Cepheid Inc, Sunnyvale, США), застосовується в Харківській області з 2012 р., використання цієї методики вказане у протоколі надання допомоги хворому на ТБ та є обов'язковим для встановлення діагнозу ТБ, а також для виявлення лікарської стійкості до R [5,8,9]. Стійкість до R є маркером МР ТБ, визначається при наявності мутацій у гені *rpoB* [4]. У 2013 р. Харківська область була додатково обладнана системою GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl (Hain, Lifescience, GbmH, Німеччина), що представляє собою якісну методику виявлення комплексу МБТ у клінічних зразках, а також детекції лікарської стійкості МБТ до INH, R та ПТП II ряду. Hain-система широко використовується у світі та демонструє високі показники чутливості і специфічності [6]. Дослідження Hain не внесено у стандартний протокол надання допомоги хворим на ТБ, а його використання рекомендується ВООЗ лише для обстеження пацієнтів із позитивним тестом Xpert MTB/RIF з встановленою резистентністю до R, тобто для встановлення діагнозу МР ТБ, для виявлення МР ТБ у контактних осіб, скринінгу МР ТБ у хворих і виявлення МР ТБ у хворих на ТБ із невдачами лікування [7]. Таким чином, профіль резистентності пацієнтам із монополірезистентністю до INH може бути встановлений лише фенотиповими методами.

До фенотипових методів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до ПТП належать: метод абсолютних концентрацій, метод пропорцій, метод коефіцієнта резистентності. При наявності ефективної системи контролю якості показники всіх трьох методів приблизно однакові і вони рекомендовані ВООЗ для застосування в діагностичних лабораторіях. При використанні фенотипових методів ТМЧ період очікування результатів може тривати до 20 тижнів.

З 2012 року в Україні широко використовується ТМЧ на рідких поживних середовищах із використанням автоматичних систем культивування VASTEC MGIT 960 [8,9]. Метод заснований на дозованому засіві суспензії клітин МБТ у пробірки BVL Mycobacteria Growth Indicator Tube, що містять ПТП, а також у контрольну пробірку без ПТП. Період отримання інформації щодо профілю стійкості ТБ від моменту діагностики випадку становить приблизно 3-4 тижні, це є набагато швидше, порівняно з ТМЧ на щільному

Оригінальні дослідження

середовищі.

Режими антимікобактеріальної терапії, що рекомендуються пацієнтам із моно-полірезистентним до ІНН ТБ, дуже варіюють залежно від країни, проте в основному побудовані з ПТП I ряду, іноді з використанням фторхінолонів (Q), аміноглікозидів або інших препаратів в індивідуальних випадках.

Вивчаючи літературу, ми не знайшли вітчизняних публікацій, присвячених лікуванню ТБ зі стійкістю до ІНН та чутливістю до R. Згідно з даними метааналізу, щодо лікування ІНН-стійкого ТБ ПТП I ряду, імовірність невдачі лікування та/або рецидиву в пацієнтів з ІНН-стійким ТБ є вищою у 4,5 рази, а розширення профілю резистентності у 6 разів вищою, порівняно з результатами лікування чутливого до ПТП ТБ. Також зазначено, що є необхідність переглянути емпіричні режими лікування ТБ, особливо у країнах з високою поширеністю стійкості до ІНН [10].

Мета дослідження. Вивчити поширеність туберкульозу, стійкого до ізоніазиду, у Харківській області, термін призначення індивідуального режиму, проаналізувати результати лікування, визначити оптимальний режим та тривалість лікування.

Матеріал і методи. Для визначення групи пацієнтів з монорезистентністю до ІНН (ІНН-моноР) чи полірезистентністю до ІНН та інших ПТП (ІНН-поліР) нами були вивчені стандартні статистичні форми ТБ-11 («Звіт про результати дослідження стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів у хворих на туберкульоз легень») поквартально за останні п'ять років (2012-2016 рр.). Ці звіти представляють лише інформацію щодо стійкості до ПТП I ряду, стійкості до ПТП II ряду не враховувалася. Проаналізовано інформацію про хворих на ТБ легень із бактеріовиділенням. Вивчено діагностичні можливості бактеріологічної лабораторії III рівня Харківської області, її оснащеність та обсяг проведених досліджень.

Оцінка результатів лікування проводилася за дослідженням на базі Обласного протитуберкульозного диспансеру № 1 (м. Харків). Ретроспективно вивчені історії хвороб 100 пацієнтів, зареєстрованих із діагнозом ТБ легень у Харківській області за 1-ю або 2-ю категорією, за період 2012-2016 рр. Діагноз стійкого до ПТП ТБ був встановлений згідно з результатом ТМЧ, матеріалом для аналізу було мокротиння. Пацієнти були розподілені на групи, згідно зі встановленим профілем медикаментозної чутливості. До 1-ї групи включені 45 пацієнтів, з мокротиння яких були виділені МБТ (ІНН-моноР), до 2-ї групи — 55 пацієнтів з ІНН-поліР (ІНН + S та ІНН + S + етамбутол (E)). У 1-й групі чоловіків було 77,7% (n=35), у 2-й — 83,6% (n=46). Середній вік у 1-й групі був 43,8 року (від 24 до 61), у 2-й — 47,6 року (від 20 до 62). Співвідношення нових та повторних випадків у 1-й групі було 68,8% (n=31) до 31,8% (n=14), у 2-й — 67,2% (n=37) до 32,8% (n=18). Позитивний ВІЛ-статус мали 8,8%

(n=4) у 1-й групі та 3,6% (n=2). Іншу тяжку коморбідність мали 13,3% (n=6) (цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, спинномозкова грижа, катаракта, тугоухість) та 9,0% (n=5) (бронхіальна астма, хронічна анемія, психічне захворювання, артрит, атеросклероз), з 1-ї та 2-ї груп відповідно. На початку лікування позитивна бактеріоскопія виявлена у 48,8% (n=22) у 1-й групі та 78,1 (n=43) у 2-й групі; деструкція легеневої тканини визначалася у 55,5% (n=25) та у 74,5% (n=41), у 1-й та 2-й групах відповідно. У процесі лікування побічні реакції на ПТП проявлялися у 8,8% (n=4) пацієнтів 1-ї групи та 5,4% (n=3) пацієнтів 2-ї групи.

Ведення бази даних дослідження, розрахунок похідних показників, частотну характеристику ознак проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0. (ліцензія № STA862D175437Q).

Результати дослідження та їх обговорення.

Епідеміологія. При аналізі статистичних форм ТБ-11 за 5-тирічний період (2012-2016 рр.) розраховано, що загальна кількість випадків ТБ, що підлягали бактеріологічному обстеженню у закладах Харківської області, становила 7214. З них бактеріовиділення виявлено у 5287 (73,28%) пацієнтів. 2510 виділених культур мали стійкість до ПТП, що становило 47,47% від випадків з бактеріовиділенням та 34,79% від усіх обстежених випадків, з них 422 (16,82%) культури були чутливі до ІНН, проте мали стійкість до інших ПТП. 2088 (83,18%) були стійкими до ІНН, з них 165 (7,9%) мали ІНН-моноР, 292 (13,98%) мали ІНН-поліР, 1631 (78,11%) мали мультирезистентні (МР) профілі з одночасною стійкістю до ІНН+R.

Наглядний розподіл пацієнтів за чутливістю/стійкістю до ІНН представлений на рисунку.

При аналізі динаміки виявлення хіміорезистентного ТБ спостерігається значний ріст показника резистентного ТБ у 2013 р. з подальшим зростанням в наступні роки. Показник виявлення резистентного ТБ серед пацієнтів з підтвердженим бактеріовиділенням за роками: у 2012 р. — 38,2%, у 2013 р. — 48,54%, у 2014 р. — 49,64%, у 2015 р. — 51,1%, у 2016 р. — 50,09%. Серед цих випадків стійкість до ІНН мали, по роках: 2012 р. — 83,85%, 2013 р. — 85,39%, 2014 р. — 82,95%, 2015 р. — 80,52%, 2016 р. — 83,33%. Показник ІНН-моноР, що за п'ять років становив 7,9%, по роках: 2012 р. — 3,7%, 2013 р. — 5,04%, 2014 р. — 10,64%, 2015 р. — 10,0%, 2016 р. — 9,55%; ІНН-поліР (ІНН+S, ІНН+ES, ІНН+E) становила за п'ять років — 13,98%, по роках: 2012 р. — 10,34%, 2013 р. — 15,13%, 2014 р. — 14,85%, 2015 р. — 14,65%, 2016 р. — 14,22%.

Враховуючи кількість населення Харківської області за період 2012-2016 рр., розрахована захворюваність на ТБ стійкий до ІНН, за ІНН-моноР, ІНН-поліР, та ІНН-моноР+ ІНН-поліР резистентними профілями (див. табл. 1).

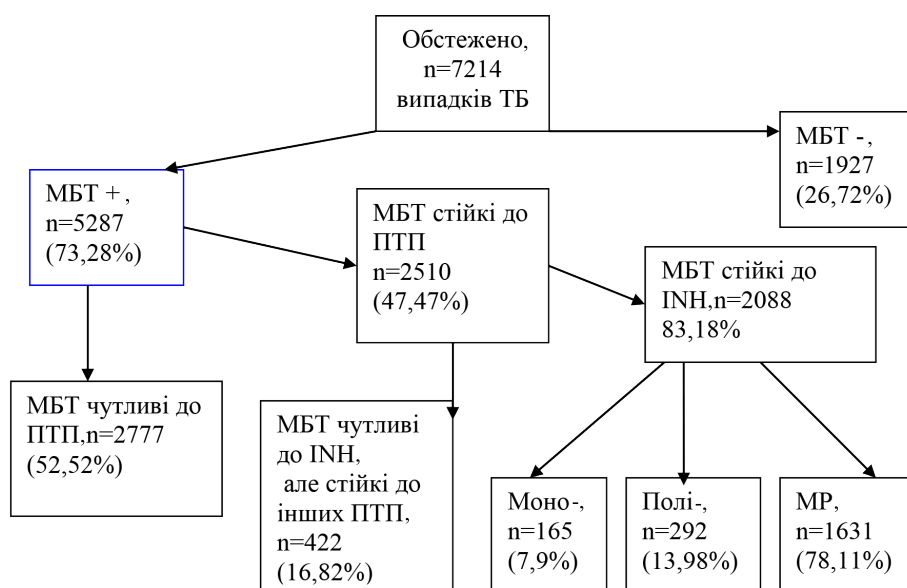


Рис. Розподіл пацієнтів за чутливістю/стійкістю до ІНН за період 2012 -2016 рр.

Таблиця 1

Захворюваність на туберкульоз із резистентністю до ІНН (нові випадки та рецидиви)

Рік	ТБ монорезистентний до ІНН		ТБ полірезистентний до ІНН (ІНН+S, ІНН +E+S, ІНН+E)		ТБ моно-, полірезистентний до ІНН (ІНН, ІНН+S, ІНН+E+S, ІНН+E)	
	N	На 100 тис. населення	N	На 100 тис. населення	N	На 100 тис. населення
2012	10	0,36	25	0,91	35	1,27
2013	19	0,83	54	1,98	73	2,81
2014	40	1,46	50	1,83	90	3,29
2015	37	1,36	56	2,06	93	3,42
2016	38	1,39	57	2,09	95	3,48

Для ТБ ІНН-моноР+ ІНН-поліР розраховані середні показники приросту та росту, які за період 2012-2016 рр. становили 34,3 та 134,3‰, з піком у 2013 році та невеликим зростанням у наступні роки.

Діагностика. У 1-й групі МГМ Хpert МТВ/RIF обстежені 82,2% (n=37), всі мали позитивний результат та відсутність мутації, що відповідає за резистентність до R. У 2-й групі обстежені МГМ Хpert МТВ/RIF були 81,8 (n=45), негативні результати мали сім пацієнтів, що становило 12,7% з групи та 15,5% з обстежених даним методом. Обстеженню МГМ GenoType MTBDRplus підлягали значно менша кількість пацієнтів — 8,8% (n=4) у 1-й групі та 16,3% (n=9), у всіх випадках був позитивний результат та виявлена мутація, що відповідає за резистентність до ІНН. У цих пацієнтів період призначення індивідуальної схеми від реєстрації випадку становив 29,2 дня, у 1-й групі — 30,8 (від 1 до 56) дня та 25,5 дня

(від 5 до 49) у 2-й групі. Середній термін призначення індивідуального режиму лікування у пацієнтів, що не обстежувалися МГМ GenoType MTBDRplus, розрахований для пацієнтів із новими випадками та рецидивами без урахування пацієнтів з діагнозом «невдача лікування» та склав 46 днів, у 1-й групі цей період склав 44 дні, у 2-й групі 48 днів.

Лікування. Режими лікування, представлені в обох групах, є дуже різноманітними. Здійснено порівняльну оцінку ефективності різних схем лікування. Ті схеми, за якими вибірка не є репрезентативною (1-2 спостереження), до аналізу не включали.

Так, ранжування за відносним показником ефективного лікування демонструє наступну послідовність схем, за низхідною:

— у 1-й групі: RZEQKm, RZQKm, RZE, RZEQ, INHRZE/INHRZES;

— у 2-й групі: RZEQKm, RZQKm, INHRZE/

Оригінальні дослідження

INHRZES, RZEQ.

Якісні показники описували в абсолютних та відсоткових (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом куттового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричного кута ϕ (табл. 2).

Зіставлення за тривалістю лікування серед двох схем лікування у двох дослідницьких групах здійснювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney). Для характеристики центральної закономірності та варіативності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25% квартиля (LQ) та верхнього, 75% квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ; UQ] (табл. 3). Тобто, схеми RZEQKm та RZQKm із середньою тривалістю лікування 12 місяців, в обох групах знаходяться на перших позиціях щодо відсотка ефективного лікування.

При аналізі ефективності лікування у групі з INH-моноP установлено, що використання режиму RZE достовірно є більш ефективним, ніж режим із використанням INH (INHRZE/INHRZES) (81,8% проти 33,3%, з $p < 0,01$). Найбільш ефективними виявилися режими RZEQKm (100%) та RZQKm (93,3%), у порівнянні з INHRZE/INHRZES (33,3%), з $p < 0,01$. При порівнянні режимів RZE та RZEQKm/RZQKm не виявлено достовірних відмінностей.

У групі з INH-поліP (INH+S, INH +E+S) найбільш ефективними, як і в 1-й групі, були режими RZEQKm (76,9%) порівняно з RZEQ (33,3%), з $p < 0,05$ та RZQKm (72,2%) порівняно з RZEQ (33,3%) $p < 0,05$.

Результати лікування у 1-й групі були кращими, ефективне лікування отримали 80,0% \pm 5,96 проти 69,0% \pm 6,23 у 2-й групі, достовірної різниці між результатами у групах не виявлено. Проте невдача лікування у всіх випадках (п'ять хворих) встановлювалася за ТМЧ, тобто ці пацієнти потребували

Таблиця 2

Результати зіставлення ефективності лікування за різними схемами за допомогою критерію Фішера

Вихідна інформація однієї зіставляваної схеми				Вихідна інформація другої зіставляваної схеми				Емпіричний кут Фішера ϕ	p
№	Схема	N	Ефективне лікування, N (%)	№	Схема	N	Ефективне лікування, N (%)		
1-ша група									
1	INHRZE/INHRZES	6	2 (33,3 %)	2	RZE	11	9 (81,8 %)	2,0	<0,05
1	INHRZE/INHRZES	6	2 (33,3 %)	3	RZEQ	4	3 (75,0 %)	1,3	>0,05
1	INHRZE/INHRZES	6	2 (33,3 %)	4	RZEQKm	6	6 (100,0 %)	3,3	<0,01
1	INHRZE/INHRZES	6	2 (33,3 %)	5	RZQKm	15	14 (93,3 %)	2,9	<0,01
2	RZE	11	9 (81,8 %)	3	RZEQ	4	3 (75,0 %)	0,3	>0,05
2	RZE	11	9 (81,8 %)	4	RZEQKm	6	6 (100,0 %)	1,7	>0,05
2	RZE	11	9 (81,8 %)	5	RZQKm	15	14 (93,3 %)	0,9	>0,05
3	RZEQ	4	3 (75,0 %)	4	RZEQKm	6	6 (100,0 %)	1,6	>0,05
3	RZEQ	4	3 (75,0 %)	5	RZQKm	15	14 (93,3 %)	0,9	>0,05
4	RZEQKm	6	6 (100,0 %)	5	RZQKm	15	14 (93,3 %)	1,1	>0,05
2-га група									
1	INHRZE/INHRZES	9	6 (66,6 %)	3	RZEQ	6	2 (33,3 %)	1,3	>0,05
1	INHRZE/INHRZES	9	6 (66,6 %)	4	RZEQKm	13	10 (76,9 %)	0,5	>0,05
1	INHRZE/INHRZES	9	6 (66,6 %)	5	RZQKm	18	13 (72,2 %)	0,3	>0,05
3	RZEQ	6	2 (33,3 %)	4	RZEQKm	13	10 (76,9 %)	1,8	<0,05
3	RZEQ	6	2 (33,3 %)	5	RZQKm	18	13 (72,2 %)	1,7	<0,05
4	RZEQKm	13	10 (76,9 %)	5	RZQKm	18	13 (72,2 %)	0,3	>0,05

перереєстрації до 4-ї категорії, згідно з розширенням профілю медикаментозної стійкості. Невдача лікування за результатами ТМЧ була встановлена чотирьом із дев'яти пацієнтів з 2-ї групи, двом — за клініко-рентгенологічною картиною, трьом — за позитивним мазком або культурою. У 1-й групі не визначалося жодного померлого пацієнта, у 2-й групі було три таких випадки, усі вони мали обтяжений перебіг ТБ. Один мав інвалідність із психічного захворювання, другий — тяжку реакцію на Z, третій — поширений

ТБ процес за формою казеозної пневмонії.

Ретроспективний аналіз випадків ТБ з ІНН-моно або ІНН-поліР дозволив виявити випадки розширення резистентності МБТ до мультирезистентності (МР) у групах, частіше такі випадки реєструвалися у 1-й групі. Розширення резистентності МБТ відбувалося у хворих, які отримували лікування за режимом ІННRZE/ІННRZES та RZE, як у 1-й так і 2-й групах. Отримані дані свідчать про необхідність використання в схемі лікування комбінації QKм з ПТП І ряду.

Таблиця 3

Результати зіставлення тривалості лікування у вилікуваних пацієнтів за різних схем лікування за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (Mann-Whitney)

Вихідна інформація однієї зіставлюваної схеми				Вихідна інформація другої зіставлюваної схеми				U-критерій	p
№	Схема	N	Тривалість лікування, місяців	№	Схема	N	Тривалість лікування, місяців		
1-ша група									
2	RZE	8	10 [6; 11]	3	RZEQ	4	8,5 [8; 9]	12,0	0,50
2	RZE	8	10 [6; 11]	4	RZEQKм	5	12 [12; 12]	8,0	0,08
2	RZE	8	10 [6; 11]	5	RZQKм	11	12 [11; 12]	17,5	0,03
3	RZEQ	4	8,5 [8; 9]	4	RZEQKм	5	12 [12; 12]	1,5	0,04
3	RZEQ	4	8,5 [8; 9]	5	RZQKм	11	12 [11; 12]	3,0	0,01
4	RZEQKм	5	12 [12; 12]	5	RZQKм	11	12 [11; 12]	23,5	0,65
2-га група									
3	RZEQ	2	11 [9; 12]	4	RZEQKм	8	12 [12; 12]	4,5	0,36
3	RZEQ	3	11 [9; 12]	5	RZQKм	9	12 [11; 13]	4,5	0,29
4	RZEQKм	8	12 [12; 12]	5	RZQKм	9	12 [11; 13]	31,5	0,67

Висновки

1. За останні п'ять років відбулося збільшення кількості пацієнтів з туберкульозом, стійким до ізоніазиду, монорезистентність зросла на 1,03 випадку на 100000 населення, полірезистентність – на 1,1 випадку на 100000 населення, загальне збільшення ізоніазид-стійкого туберкульозу становить 2,2 випадку на 100000 населення Харківської області (без урахування мультирезистентних профілів) і склало 3,48 випадку на 100000 у 2016 році. Середні показники приросту та росту моно-, полірезистентності до ізоніазиду за період 2012-2016 рр. становили 34,3 та 134,3% відповідно, з піком у 2013 році та невеликим зростанням у наступні роки.

2. Харківська область має сучасне діагностичне обладнання для швидкої діагностики стійкості мікобактерії туберкульозу до ізоніазиду та інших протитуберкульозних препаратів, проте алгоритми діагностики, що направлені на виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу не дозволяють застосовувати обладнання в повній мірі. Враховуючи коштовність та складність цих діагностичних маніпуляцій, зміна алгоритмів потребує фармакоеконімічної

оцінки, а також розробки критеріїв відбору пацієнтів для проведення дослідження на системі GenoType MTBDRplus, оскільки це може прискорити призначення адекватної терапії пацієнту, що дозволить швидше припинити розповсюдження резистентних штамів мікобактерії туберкульозу.

3. Ефективність лікування пацієнтів з моно- (ІНН) та полі- (ІНН+S, ІНН +E+S) резистентністю становила 74% ± 4,38, достовірної різниці між результатами лікування у групах не виявлено. З режимів лікування найвищу ефективність показав режим, регламентований останнім наказом з туберкульозу (№ 620 від 04.09.2014 р.) — RZQKм, середня тривалість лікування за яким становила 12 міс. Також високі результати показали схеми RZEQKм та RZE. Невдачі лікування були пов'язані з розширенням резистентності мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, побічними реакціями на протитуберкульозні препарати, повторними випадками туберкульозу, коморбідними патологіями та ін. Отримані дані свідчать про необхідність використання в схемі лікування комбінації QKм з протитуберкульозними препаратами І ряду, що дозволяє підвищити ефективність терапії та змен-

Оригінальні дослідження

шує ризик розширення резистентності мікобактерії туберкульозу.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі динаміки та результатів лікування пацієнтів з різними профілями резистентності.

Список літератури

1. Wright A, Zignol M. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world: fourth global report. 2002-2007. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. 142 p.
2. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу — міфи та реальність. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014;1(16):60-7.
3. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis. Science. 1994 Jan 14;263(5144):227-30.
4. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet. 1993 Mar 13;341(8846):647-50.
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі [Інтернет]. Наказ МОЗ України № 620 від 2014 Вер 04. Київ: МОЗ України; 2005. 179 с. [цитовано 2017 Вер 30]. Доступно на: http://old.moz.gov.ua/portal/dn_20140904_0620.html.
6. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. J. Clin Microbiol. 2007 Aug;45(8):2635-40.
7. Разнатовська ОМ, Ясінький РМ, Конакова ОВ, Берланд ЖЛ, Гуйер М. Актуальність використання GenoType MTBDRplus для ранньої діагностики мультирезистентних форм туберкульозу. Запорізький медичний журнал. 2017;19(2):210-6. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741
8. Журило ОА, Барбова АІ, Черенько СО, Попова КС, Павленко ОМ, Чайка АО. Алгоритм діагностики хіміорезистентного туберкульозу з комплексним використанням гено- та фенотипічних методів в бактеріологічних лабораторіях протитуберкульозних закладів України: методичні рекомендації. Київ: МОЗ України; 2013. 21 с. [цитовано 2017 Вер 30]. Доступно на: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/mr_2_2013.pdf.
9. Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО, Юхимець ВО, Линник МІ, Антоненко ЛФ, та ін. Організація виявлення та лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз: методичні рекомендації. Київ; 2014. 20 с. [цитовано 2017 Вер 30]. Доступно на: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/mr_1_2014.pdf.
10. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Feb;17(2):223-34. DOI:10.1016/S1473-3099(16)30407-8

Відомості про авторів:

Говардовська О. О. — аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

Шевченко О. С. — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Говардовская О. А. — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковского национального медицин-

References

1. Wright A, Zignol M. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world: fourth global report. 2002-2007. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. 142 p.
2. Todoriko LD, Petrenko VI, Hryshyn MM. Rezystentnist' mikobakteriy tuberkul'ozu — mify ta real'nist' [Resistance to Mycobacterium tuberculosis — myths and reality]. Tuberkul'oz. Lehenevi khvoroby. VIL-infektsiya. 2014;1(16):60-7. (in Ukrainian).
3. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis. Science. 1994 Jan 14;263(5144):227-30.
4. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet. 1993 Mar 13;341(8846):647-50.
5. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry tuberkul'ozy [On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care for tuberculosis] [Internet]. Nakaz MOZ Ukrainy № 620 vid 2014 Ver 04. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2005. 179 s. [tsytovano 2017 Ver 30]. Dostupno na: http://old.moz.gov.ua/portal/dn_20140904_0620.html (in Ukrainian).
6. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. J. Clin Microbiol. 2007 Aug;45(8):2635-40.
7. Raznatovs'ka OM, Yasins'kyi RM, Konakova OV, Berland ZHL, Huyyer M. Aktual'nist' vykorystannya GenoType MTBDRplus dlya rann'oyi diahnozyky mul'tyrezystentnykh form tuberkul'ozu [The actuality of the using GenoType MTBDRplus for early diagnosis of multiresistant forms of tuberculosis]. Zaporiz'kyy medychnyy zhurnal. 2017;19(2):210-6. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.2.95741 (in Ukrainian).
8. Zhurylo OA, Barbova AI, Cheren'ko SO, Popova KYe, Pavlenko OM, Chayka AO. Alhorytm diahnozyky khimio rezystentnoho tuberkul'ozu z kompleksnym vykorystannyam heno- ta fenotypichnykh metodiv v bakteriologichnykh laboratoriyakh protytuberkul'oznykh zakladiv Ukrainy [Algorithm for diagnosis of chemoresistant tuberculosis with complex use of genotype and phenotypic methods in bacteriological laboratories of antituberculous institutions of Ukraine]: metodychni rekomendatsiyi. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2013. 21 s. [tsytovano 2017 Ver 30]. Dostupno na: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/mr_2_2013.pdf (in Ukrainian).
9. Mel'nyk VM, Matusyevych VH, Novozhylova IO, Yukhymets' VO, Lynnyk MI, Antonenko LF, ta in. Orhanizatsiya vyyavlennya ta likuvannya khvorykh na khimio rezystentnyy tuberkul'oz [Organization of revealing and treatment patients with chemoresistant tuberculosis]: metodychni rekomendatsiyi. Kyiv; 2014. 20 s. [tsytovano 2017 Ver 30]. Dostupno na: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/mr_1_2014.pdf (in Ukrainian).
10. Gegia M, Winters N, Benedetti A. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Feb;17(2) doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8.

ского университета, г. Харьков, Украина.

Шевченко О. С. — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина.

Information about the authors:

Hovardovska O. A. — Postgraduate student of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Shevchenko O. S. — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Надійшла до редакції 14.03.2017

Рецензент — проф. Тодоріко Л.Д.

© О.О. Говардовська, О.С. Шевченко, 2018
