

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

РОГОЖИН АНТОН ВІКТОРОВИЧ

УДК 616.24-002.5-036:575.113]:616.9-022.6-07

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ МІКОБАКТЕРІЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

Науковий керівник

кандидат медичних наук, доцент

Потейко Петро Іванович,

Харківська медична академія післядипломної освіти, доцент кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Зайков Сергій Вікторович,

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології;

доктор медичних наук, професор

Панасюк Олексій Варфоломійович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», професор кафедри інфекційних захворювань, фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться «26» лютого 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «24» січня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні все більшого значення набуває проблема стійкості *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що приводить до зниження ефективності лікування хворих та зростання розповсюдженості хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) (Фещенко Ю. І., Мельник В. М., 2013; Кужко М. М та співавт., 2014). За результатами першого національного епідеміологічного дослідження щодо ХРТБ в Україні, встановлено, що рівень мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) серед хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ТБ) складає 24,3 %, а серед хворих з його повторними випадками – 58,2 %. При цьому питома вага випадків туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ) становить 13,9 % від загальної кількості хворих на ХРТБ (Туберкульоз в Україні / Аналітично-статистичний довідник, 2016 рік).

Важливу роль у погіршенні епідемічної ситуації з ТБ грають зміна сучасних соціально-економічних і екологічних умов, зниження імунологічної реактивності людського організму, а також зміна самого збудника захворювання (Тодоріко Л. Д. та співавт, 2016).

Відомо, що в країнах з високим рівнем захворюваності основною причиною ТБ є екзогенна реінфекція (Maya A. Dumova et al., 2011), але дотепер залишається відкритим питання чи витісняє у випадку захворювання вторинний штам свого попередника повністю або ж можливе одночасне співіснування в організмі хворого на ТБ різних генотипів МБТ. Відповідь на це питання може сприяти кращому розумінню механізмів взаємодії МБТ з імунною системою хворого, а також еволюційної мінливості штамів МБТ у межах одного організму. Для клінічної практики це може мати значення при визначенні лікарської стійкості ізолятів МБТ (Demaya S. et al., 2012).

Слід підкреслити, що особливості перебігу ХРТБ потребують більш детального вивчення. Це стало можливим завдяки розвитку молекулярної генетики, використанню генетичного типування МБТ, що дозволяє розрізнити штамми збудника та з'ясувати їх роль у подальшому перебігу захворювання (Astor J. K. et al., 2008).

Враховуючи недостатність даних про генетичну структуру МБТ в Україні, відсутність чітких уявлень про зміни генотипів МБТ в умовах стаціонарного лікування та особливостей клініко-рентгенологічної динаміки ХРТБ легень, проведення дослідження є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клінічна картина туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих хворих з генотипічно різними штамми МБТ» (№ державної реєстрації 112U000983).

Мета дослідження. Розробка методів прогнозування тяжкості перебігу та ефективності терапії хіміорезистентного туберкульозу легень на етапі інтенсивної фази лікування в залежності від генотипів МБТ та їх змін.

Завдання дослідження:

1. Встановити генетичну структуру МБТ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в Харківській області та виявити генотипи МБТ, які найбільш часто зустрічаються в цьому регіоні.

2. Вивчити особливості клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень, викликаного різними генотипами МБТ, та визначити можливості використання методу VNTR-генотипування для прогнозування його тяжкості.

3. У хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень вивчити зміни генотипів МБТ, які діагностуються протягом інтенсивної фази лікування.

4. Визначити клініко-лабораторні параметри, які асоційовані зі змінами генотипів МБТ у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

5. Вивчити ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень у хворих з різними генотипами МБТ та розробити методи її прогнозування.

Об'єкт дослідження. Хіміорезистентний туберкульоз легень.

Предмет дослідження. Клінічний перебіг та ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень в залежності від генотипів МБТ та їх змін протягом інтенсивної фази лікування.

Методи дослідження: клінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез, загальний аналізи крові, сечі, біохімічне дослідження крові); рентгенологічні (оглядова та бокова рентгенографія органів грудної клітини, томографія уражених ділянок легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини); мікробіологічні (визначення МБТ у мокротинні методом мікроскопії, посіву, молекулярно-генетичним методом, тест медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів I та II ряду); генетичні (визначення генотипів МБТ за допомогою методу VNTR-типування); статистичні (використовували процедури непараметричного аналізу, кількісні дані обчислювали методом Краскела й Уолліса, якісні дані аналізували за критерієм Пірсона χ^2 -квадрат).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за допомогою застосування молекулярно-генетичного методу VNTR по ETR A-E локусах у хворих на ХРТБ легень отримані дані про склад популяції МБТ. Генотипи МБТ сімейства Beijing були виявлені у 63,4 % хворих на ХРТБ легень, LAM – у 15,2 %, Haarlem – у 13,8 %, Africanum – у 2,8 %, генотипи індивідуального профілю (ГПІ) – у 4,8 %. Велику питому вагу (51,7 % випадків) склали генотипи МБТ сімейства Beijing із профілем 42425, який має найбільш агресивні властивості. На основі отриманих даних складено генетичну карту генотипів МБТ міста Харкова.

Вперше в Україні отримані наукові дані про зміни генотипів МБТ протягом інтенсивної фази (ІФ) лікування серед хворих на ХРТБ легень та визначено, що менш вірулентні генотипи МБТ (Haarlem, ГПІ) змінювались на більш вірулентні (Beijing, LAM). Встановлені особливості клінічного перебігу ХРТБ легень у цих хворих.

Вперше встановлена залежність динаміки клініко-лабораторних показників від генотипу МБТ у хворих на ХРТБ легень у процесі ІФ лікування та визначено, що серед пацієнтів групи Beijing конверсія посіву мокротиння спостерігається у 2,5 рази рідше, в 3 рази менше випадків загоєння порожнин деструкції легеневої паренхіми та в 3 рази більше хворих з інтоксикаційним синдромом (ІС) ніж серед хворих групи не-Beijing.

Науково обґрунтована доцільність використання молекулярно-генетичного методу VNTR у медичній практиці з метою виявлення генотипів МБТ, їх змін у хворих на ХРТБ легень на етапі ІФ лікування, що має значення для прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методи прогнозування тяжкості перебігу ХРТБ легень. Обґрунтована доцільність використання VNTR-генотипування до початку ІФ лікування з метою визначення штаму МБТ Beijing, наявність якого асоційована з найбільш тяжким перебігом захворювання.

Обґрунтована доцільність використання повторного VNTR-генотипування штамів МБТ через місяць ІФ лікування у хворих з наявністю менш вірулентних штамів (Haarlem, ГІП), особливо, якщо у пацієнтів в цей період спостерігається загострення ІС. У разі зміни генотипів МБТ на більш вірулентні (Beijing, LAM) доцільно призначення додаткового дослідження чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів, що дозволяє прогнозувати ефективність лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Отримані результати наукової роботи впроваджені в практичну діяльність відділень для хворих з МРТБ легень та РРТБ легень обласної туберкульозної лікарні № 1 (ОТЛ № 1), обласної туберкульозної лікарні № 3 (ОТЛ № 3) та у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом опрацьовані дані літератури з проблеми, що вивчалася, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та методологія. Автором самостійно проаналізовані результати клінічного обстеження та лікування хворих, організовані лабораторні та інструментальні дослідження, проведена статистична обробка матеріалів, інтерпретація результатів роботи, текстове та графічне оформлення дисертації. Автор приймав участь у проведенні молекулярно-генетичних досліджень. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались і обговорювались на IV міжнародній науковій конференції молодих вчених-медиків (м. Курськ, 2012 р.), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2013 р.), XXXI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2014 р.), II міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації» (м. Чернівці, 2015 р.), XIII науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (м. Ужгород, 2015 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика, присвяченої Дню науки «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку» (м. Київ, 2016 р.), 85-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2016 р.), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць: 5 статей (у тому числі 4 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 1 – у міжнародному виданні), опубліковано 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура й обсяг дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 158 сторінках друкованого тексту, містять 18 рисунків та 33 таблиці, складаються із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 211 найменування (з них 86 іноземних).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Обстежені 145 хворих на ХРТБ легень з первинною резистентністю МБТ до АМБП, підтвердженою тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ), які проходили ІФ лікування в ОТЛ № 1 та ОТЛ № 3 м. Харкова. Всі хворі мали розповсюджений характер ураження легень та деструкцію легеневої паренхіми, у 72,4 % хворих було уражено обидві легені.

Критеріями виключення з дослідження були: вік пацієнтів молодше 25 та старше 60 років; відсутність МБТ у мокротинні за культуральним методом дослідження мокротиння на щільних поживних середовищах; відсутність деструкції легеневої паренхіми; обмежені ураження легеневої паренхіми (до 2 сегментів); супутня патологія у стадії загострення: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цукровий діабет, онкологічні захворювання, вірусні гепатити, виразкова хвороба шлунку, професійні захворювання легень, наявність ВІЛ-інфекції, прийом глюкокортикостероїдів та цитостатиків, вживання алкоголю чи наркотиків під час проведення дослідження.

Чоловіків було 66,2 %, жінок – 33,8 %. Вік хворих коливався від 25 до 60 років, середній вік становив $42,5 \pm 10$ років. Питома вага за віком між чоловіками та жінками майже не відрізнялася. Діагноз ХРТБ легень встановлювався на підставі даних клініко-лабораторного обстеження відповідно наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. (УКПМД «Туберкульоз»). Усі хворі дали інформовану згоду на обстеження та лікування згідно з існуючими інструкціями.

У 108 (74,5 %) хворих було виявлено інфільтративний туберкульоз легень, у 19 (13,1 %) пацієнтів був діагностований дисемінований туберкульоз легень, у 13 (9,0 %) – фіброзно-кавернозний туберкульоз легень та у 5 (3,4 %) – казеозна пневмонія.

У 58 (40,0 %) хворих було діагностовано МРТБ, у 75 (51,7 %) – РРТБ, у 3 (2,0 %) пацієнтів – монорезистентний та у 9 (6,4 %) – полірезистентний туберкульоз легень.

У 4 (2,7 %) хворих виявлена 1 каверна, у 103 (71,1 %) хворих спостерігалось від 1 до 3 каверн, у 38 (26,3 %) – їх кількість складала 4 та більше. У 27 (18,6 %) хворих розмір каверн складав до 2 см, у 86 (59,4 %) – від 2 до 4 см та у 32 (22,0 %) осіб – більш 4 см.

Лабораторні дослідження крові, сечі та мокротиння виконували за загальноприйнятими методиками при надходженні хворого до стаціонару та щомісячно. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини проводили до лікування, на 4 та на 8 місяці ІФ лікування.

Генетичні дослідження проводили за допомогою методу VNTR-типування по п'яти локусах ETR A-E за методикою R. Frothingham та W. A. Meeker-O'Connell (Frothingham et al., 1998) на базі лабораторії молекулярної діагностики «Інституту експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків.

Для визначення генотипів культури МБТ, які були отримані із мокротиння хворих методом культивування (посіву) відбиралися у пробірки із 0,9 % розчином хлориду натрію. Далі проводилася інактивація збудника за допомогою впливу температури та лізуючого розчину з гуанідина тіоціонатом, що дозволяло досягнути біобезпеки та провести достовірні ПЛР-дослідження. Було відібрано по 4 зразки культур МБТ: до початку лікування та з інтервалами 1, 4 та 8 місяців.

Аналіз перебігу захворювання та ефективності лікування оцінювали відповідно наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.

Статистична обробка даних проведена із застосуванням ліцензійної програмної оболонки «STATISTICA» (версія 6.0; серійний номер SC14RYMMEC0001), ліцензійної версії Excel 2013. Використовували процедури непараметричного аналізу. Для кількісних даних застосовували метод Краскела й Уолліса. Якісні дані аналізували за допомогою таблиць сполученості за критерієм Пірсона ксі-квадрат (χ^2). Використовували двосторонній рівень значимості. Критичний рівень статистичної значимості (p) приймався рівним 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. За допомогою використаного методу генотипування (VNTR) було досліджено 145 ізолятів МБТ, які були протиповані по п'яти локусах ETR A-E. Ці 145 генотипів МБТ утворили 11 кластерів. Самий великий кластер склали генотипи МБТ із профілем 42425, які відносяться до сімейства Beijing – 75 (51,7 %), 13 (9,0 %) генотипів створили кластер з профілем 22222 сімейства LAM. Також утворилося 2 кластери по 10 генотипів із профілями 42422 (Beijing) та 32323 (Haarlem). Інші кластери склалися менш ніж з 10 генотипів МБТ.

До початку лікування у 92 (63,4 %) хворих було виявлено генотипи МБТ сімейства Beijing, цих хворих було віднесено до I групи – Beijing. У 22 (15,2 %) хворих було виявлено генотипи МБТ сімейства LAM, у 20 (13,8 %) – Haarlem, у 4 (2,8 %) – M. Africanum, у 7 (4,8 %) – ГПІ, ці хворі склали II групу – не-Beijing (рис. 1).

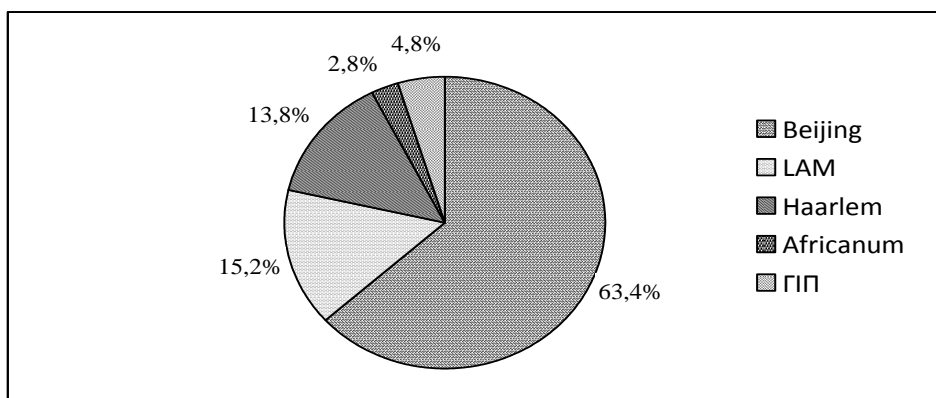


Рис. 1. Розподіл генотипів МБТ, які були виділені від хворих ХРТБ легень до початку лікування

Тяжкі клінічні форми ТБ легень (дисемінована, фіброзно-кавернозна та казеозна пневмонія) достовірно частіше зустрічалися серед хворих групи Beijing,

ніж у пацієнтів групи не-Beijing, а саме у 30 (32,6 %) та у 7 (13,2 %) хворих відповідно ($p<0,01$).

Скарги на кашель з мокротинням спостерігалися у 94,6 % хворих I групи та у 83,0 % хворих II групи ($p>0,05$). У 15 (16,3 %) хворих з I групи та у 2 (3,8 %) хворих II групи спостерігалася кровохаркання ($p<0,05$). Задишка різного ступеня тяжкості спостерігалася у всіх хворих (100,0 %) з I групи та у 33 (62,2 %) пацієнтів II групи ($p<0,001$). Біль у грудній клітці була у 10 (10,9 %) хворих з I групи та у 1 (1,9 %) з II групи ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виявлення ознак бронхо-легенево-плеврального синдрому у хворих на ХРТБ легень в залежності від генотипу МБТ

Бронхо-легенево-плевральні симптоми	Групи хворих				Усього (n=145)	
	Beijing (n=92)		не-Beijing (n=53)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Кашель з мокротинням	87	94,6	44	83,0	131	90,3
Кровохаркання	15	16,3*	2	3,8*	17	11,7
Задишка	92	100,0**	33	62,2**	125	86,2
Біль у грудній клітці	10	10,9*	1	1,9 %*	11	7,6

Примітки:

- 1) * – відмінність показника між групами ($p<0,05$);
- 2) ** – відмінність показника між групами ($p<0,001$).

Розповсюдженість ураження у межах двох часток серед хворих групи Beijing спостерігалася у 23 (25,0 %) випадках, а серед хворих групи не-Beijing – у 26 (49,0 %) випадках ($p<0,01$). Серед хворих групи Beijing достовірно частіше зустрічалися хворі з ураженням 3-5 часток легенів – у 69 (75,0 %), ніж серед хворих групи не-Beijing – у 21 (39,6 %) ($p<0,001$). У хворих групи не-Beijing з генотипом МБТ Haarlem була найменша розповсюдженість ураження легень – у 5 (25,0 %) хворих у межах 2–3 сегментів та у 15 (75,0 %) – у межах 2 часток. Найбільш розповсюджені ураження легень у хворих цієї групи спостерігалися у пацієнтів з генотипами МБТ LAM – у 15 (68,2 %) хворих було уражено 3-5 часток обох легень (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення розповсюдженості ураження легень у хворих на ХРТБ

Групи хворих	Кількість хворих		Розповсюдженість ураження				
			2–3 сегменти	1–2 частки	3–5 часток	Однобічне	Двобічне
Beijing	абс.	92	-	23	69	24	68
	%	100,0	-	25,0*	75,0**	26,0	74,0

Групи хворих	Кількість хворих		Розповсюдженість ураження				
			2–3 сегменти	1–2 частки	3–5 часток	Одно-бічне	Дво-бічне
не-Beijing	абс.	53	6	26	21	16	37
	%	100,0	11,3	49,0*	39,6**	30,2	69,8
Усього	абс.	145	6	49	90	40	105
	%	100,0	4,1	33,8	62,0	27,6	72,4
Генотипи не-Beijing							
LAM	абс.	22	-	6	16	-	22
	%	100,0	-	27,2	72,7	-	100,0
Haarlem	абс.	20	5	15	-	15	5
	%	100,0	25,0	75,0	-	75,0	25,0
ГП	абс.	7	1	4	2	-	7
	%	100,0	14,3	57,1	28,6	-	100,0
Africanum	абс.	4	-	1	3	1	3
	%	100,0	-	25,0	75,0	25,0	75,0
Усього	абс.	53	6	26	21	16	37
	%	100,0	11,3	49,0	39,6	30,2	69,8

Примітки:

- 1) * – відмінність показника між групами ($p < 0,01$);
- 2) ** – відмінність показника між групами ($p < 0,001$).

Хворі з кількістю каверн 4 та більше достовірно частіше спостерігалися у групі I (33,7 %), тоді як у хворих групи II – 13,2 % ($p < 0,01$). У всіх хворих з групи не-Beijing з 1 каверною були виявлені генотипи МБТ сімейства Haarlem, тоді як у 31 (58,5 %) хворого цієї ж групи з кількістю каверн від 1 до 3 та у 6 (11,3 %) з кількістю каверн більше 4 виявлено генотипи МБТ сімейства LAM (табл. 3).

Таблиця 3

Кількість каверн в легенях у хворих на ХРТБ

Групи хворих	Кількість хворих		Кількість каверн					
	абс.	%	1		1-3		4 та >	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing	92	100,0	-	-	61	66,3	31	33,7*
не-Beijing	53	100,0	4	7,5	42	79,2	7	13,2*
Усього	145	100,0	4	2,7	103	71,0	38	26,2

Примітка. * – відмінність показника між групами ($p < 0,01$).

Каверни розміром до 2 см частіше зустрічалися серед хворих групи не-Beijing ніж серед хворих групи Beijing (26,4 % проти 9,7 % відповідно) ($p < 0,05$). Розміри деструкції діаметром 2–4 см виявлено у 57 (62,0 %) хворих I групи та у 31 (58,5 %) хворих II групи ($p > 0,05$). Великі каверни розміром більше 4 см достовірно частіше зустрічалися серед хворих I групи – у 28,3 % (у 26 з 92), а у хворих II групи – у 15,1 % (у 8 з 53 осіб) ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих I групи спостерігалось достовірно більше хворих з розповсюдженим ураженням легень, великою кількістю каверн (>4) та їх розміром більше 4 см у діаметрі, тоді як у II групі переважали хворі з меншим об'ємом ураження легеневої паренхіми, з меншою кількістю та розміром каверн.

При мікроскопічному дослідженні мокротиння помірне (2+) та масивне (3+) мікобактеріовиділення було у 89,2 % хворих I групи (41 та 41 хворий відповідно) та у 51,0 % хворих II групи (16 та 11 хворих відповідно) ($p < 0,001$). Відсутнє та мізерне (1+) мікобактеріовиділення виявлялося у 10 (10,9 %) хворих I групи та у 26 (49,0 %) хворих II групи ($p < 0,001$).

У 80,0 % хворих з генотипами МБТ сімейства Haarlem було мізерне або відсутнє мікобактеріовиділення, тоді як серед хворих з генотипами LAM частіше зустрічалися хворі з масивним мікобактеріовиділенням (77,4 %). Також у хворих зі штамми МБТ ГПІ переважали хворі з мізерним або відсутнім мікобактеріовиділенням (71,4 %) (табл. 4).

Таблиця 4

**Масивність мікобактеріовиділення, визначеного методом мікроскопії,
у хворих на ХРТБ легень**

Групи хворих	Кількість хворих		Мікобактеріовиділення							
	абс.	%	Відсутнє		Мізерне (1+)		Помірне (2+)		Масивне (3+)	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Beijing	92	100,0	4	4,3*	6	6,5 [#]	41	44,6	41	44,6**
не-Beijing	53	100,0	9	17,0*	17	32,1 [#]	16	30,2	11	20,7**
Усього	145	100,0	13	9,0	23	15,9	57	39,3	52	35,8

Примітки:

- 1) * – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,05$);
- 2) ** – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,01$);
- 3) [#] – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,001$).

Серед хворих двох груп переважали особи з РРТБ (54,3 % та 47,2 % відповідно). В свою чергу серед пацієнтів групи не-Beijing, а саме хворих з генотипами сімейства Haarlem, у 25,0 % випадків було виявлено моно- та полірезистентні штами МБТ. Достовірної різниці між резистентністю МБТ до АМБП серед пацієнтів двох груп виявлено не було ($p > 0,05$).

Таким чином, ХРТБ легень, викликаний генотипами МБТ сімейства Beijing та LAM, мав більш тяжкий клінічний перебіг на відміну від ХРТБ легень, викликаного генотипами МБТ сімейства Haarlem.

У процесі ІФ лікування у 105 хворих на ХРТБ легень з первинною резистентністю МБТ до АМБП було відстежено наявність змін генотипів. Для цього у цих хворих було відібрано по 4 зразки культур МБТ: до початку лікування та з інтервалами 1, 4, 8 місяців.

Зміна генотипів МБТ за результатами дослідження мінливості спостерігалась у 10 (9,5 %) пацієнтів (рис. 2).

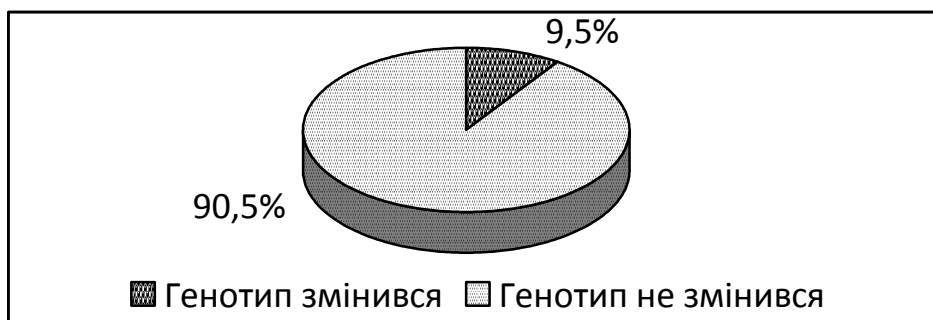


Рис. 2. Частота змін генотипів МБТ у хворих на ХРТБ легень в процесі ІФ лікування

У 7 (70,0 %) хворих зміна генотипу сталася після першого місяця лікування. Аналіз отриманих результатів показав, що достовірно частіше виникає зміна менш вірулентних генотипів МБТ на більш вірулентні ($p_{кз} < 0,05$): три випадки ГПІ на LAM і на Beijing, три випадки Haarlem на LAM і на Beijing (рис. 3).

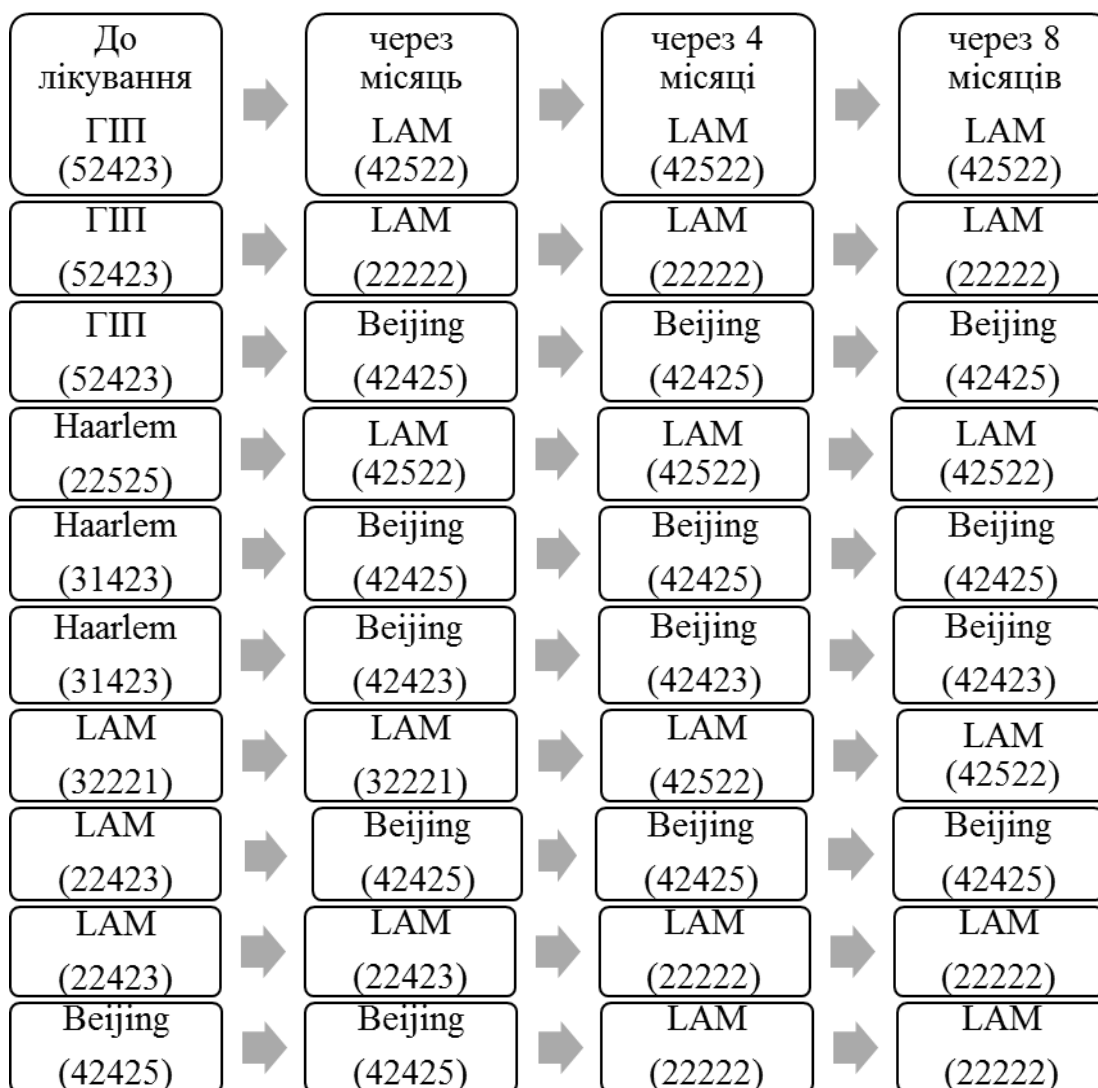


Рис. 3. Зміни генотипів МБТ у хворих на ХРТБ легень у процесі ІФ лікування

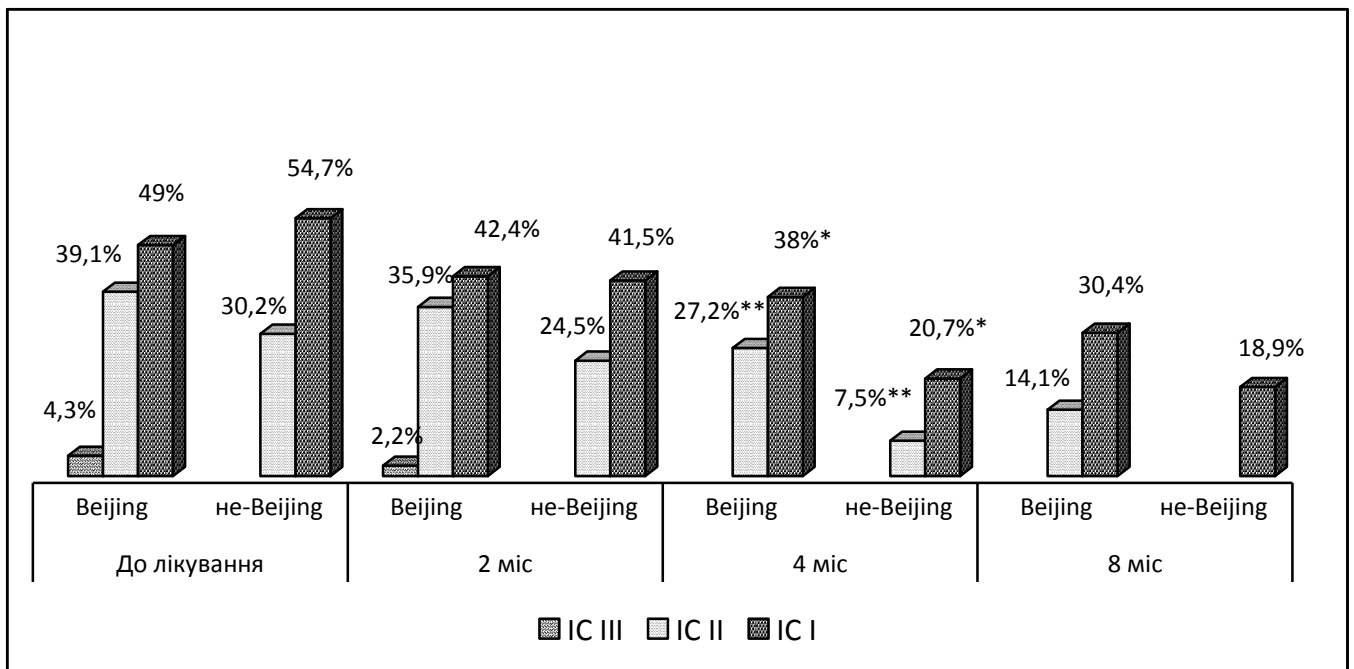
У хворих, які відрізнялися змінами генотипів МБТ, спостерігались симптоми інтоксикації у вигляді підвищення температури тіла до фебрильних цифр (до 38,3°C), вираженої пітливості, слабкості, значного зниження апетиту і змін в гемограмі у вигляді лейкоцитозу і прискорення рівню ШОЕ. Також під час зміни генотипів МБТ у 30,0 % хворих змінювалась чутливість МБТ, тобто формувалась набута резистентність МБТ до АМБП. При аналізі розміщення пацієнтів по палатах встановлено, що у всіх пацієнтів з генотипами МБТ Haarlem та ГПІ були сусіди з генотипами МБТ Beijing та LAM, тобто встановлений зв'язок між виникненням екзогенної суперінфекції та сусідством пацієнтів в палаті.

Наявність зміни генотипів МБТ у внутрішньолікарняних умовах говорить про те, що госпіталізація у відділення протитуберкульозних медичних установ є своєрідним ризиком екзогенної туберкульозної суперінфекції, викликаної збудниками з множиною лікарською стійкістю.

Особливості динаміки клінічного перебігу ХРТБ легень оцінювали за динамікою ІС, закриттям порожнин розпаду легеневої паренхіми та припиненням мікобактеріовиділення у процесі ІФ лікування.

ІС було розділено на 3 ступеня тяжкості, основним критерієм якої був рівень температури тіла: I ступінь – слабо виражена (до 38°C), II ступінь – помірно виражена (до 38,5°C) та III ступінь – виражена (>38,5°C) (Потейко П. И., 1991).

На рисунку 4 відображено динаміку ІС у обстежених хворих. На 4 місяці лікування виявлено значно більше хворих з ІС I та II ступеня у групі Beijing у порівнянні з хворими групи не-Beijing, а саме 38,0 % проти 20,7 % ($p<0,05$) та 27,2 % проти 7,5 % відповідно ($p<0,001$).



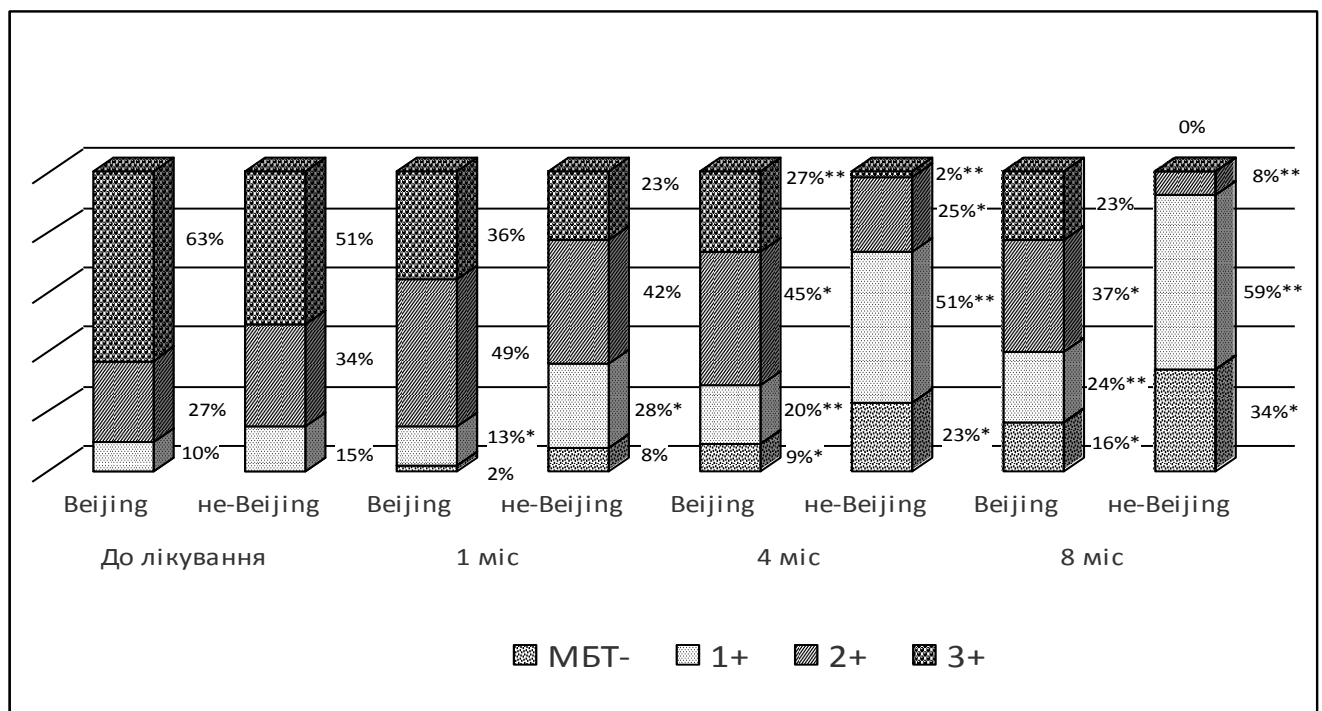
Примітки:

- 1) * – достовірно у порівнянні двох груп ($p<0,05$);
- 2) ** – достовірно у порівнянні двох груп ($p<0,001$).

Рис. 4. Динаміка ІС у хворих на ХРТБ легень

Припинення мікобактеріовиділення за методом мікроскопії мокротиння спостерігалось вже на 1-му місяці лікування у 2 (2,2 %) хворих I групи та у 4 (8,0 %) хворих II групи ($p>0,05$). На 4-му місяці лікування припинення мікобактеріовиділення спостерігалось вже у 8 (9,0 %) хворих I групи та у 12 (23,0 %) хворих II групи ($p<0,05$). На 8-му місяці лікування також спостерігалась достовірна різниця за цим показником, а саме у 15 (16,0 %) хворих групи Beijing та у 18 (34,0 %) хворих групи не-Beijing спостерігалось припинення мікобактеріовиділення ($p<0,05$).

Кількість хворих з мізерним та помірним мікобактеріовиділенням достовірно відрізнялась як на 4-му, так і на 8-му місяці лікування. У хворих з мізерним (1+) мікобактеріовиділенням ця різниця виглядала наступним чином: у 18 (19,6 %) хворих I групи та у 27 (50,9 %) хворих II групи (4-й місяць лікування; $p<0,001$), у 22 (23,9 %) хворих I групи та у 31 (58,5 %) хворого II групи (8-й місяць лікування; $p<0,001$). У двох групах пацієнтів з помірним (2+) мікобактеріовиділенням також виявлялась достовірна різниця в кількості хворих: у 41 (44,6 %) хворого I групи та у 13 (24,5 %) хворих II групи (4-й місяць лікування; $p<0,05$), у 34 (37,0 %) хворих I групи та 4 (7,5 %) хворих II групи (8-й місяць лікування; $p<0,001$). Кількість пацієнтів з масивним (3+) мікобактеріовиділенням також достовірно відрізнялась на 4-му місяці ІФ лікування і склала відповідно 27,0 % у групі хворих Beijing та 1,9 % у групі хворих не-Beijing ($p<0,001$). Слід зазначити, що на 8-му місяці лікування серед хворих II групи не було пацієнтів з масивним мікобактеріовиділенням (рис. 5).

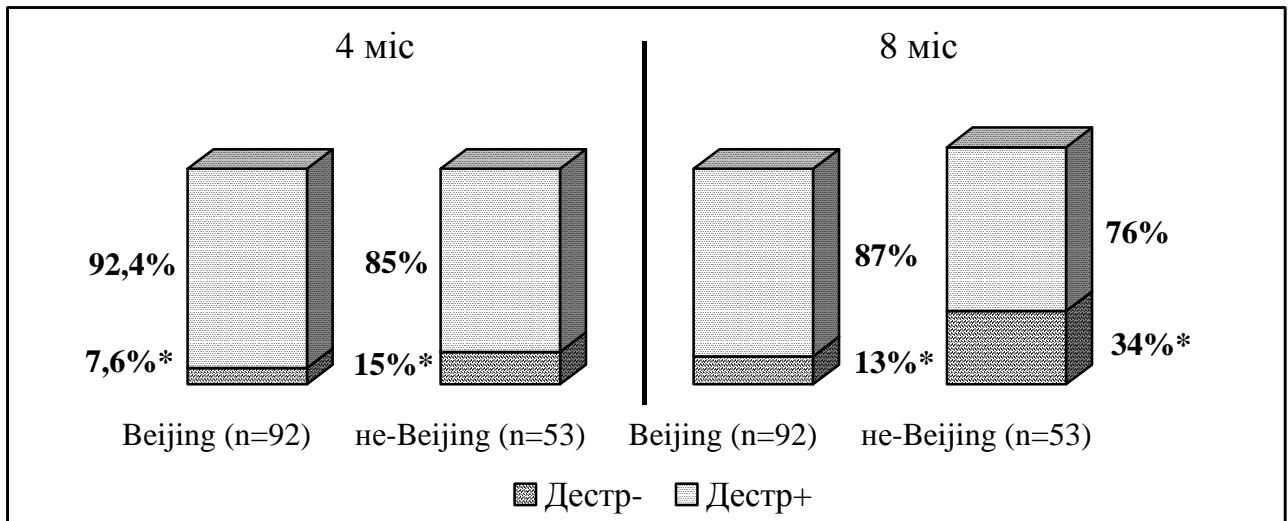


Примітки:

- 1) * – достовірно у порівнянні двох груп ($p<0,05$);
- 2) ** – достовірно у порівнянні двох груп ($p<0,001$).

Рис. 5. Динаміка припинення або зниження масивності мікобактеріовиділення у хворих на ХРТБ легень

Загоєння порожнин деструкції у пацієнтів групи Beijing відбувалося значно повільніше, ніж серед пацієнтів групи не-Beijing, особливо наглядно це мало місце на 8-му місяці ІФ лікування, а саме у 13,0 % та 34,0 % хворих відповідно ($p < 0,01$) (рис. 6). На 8-му місяці лікування хворих з позитивною рентгенологічною динамікою (зменшення інфільтративних змін, розмірів та кількості порожнин розпаду легеневої паренхіми) було достовірно менше серед хворих з групи Beijing, ніж серед хворих з групи не-Beijing, а саме 29 (31,5 %) та 33 (62,3 %) відповідно ($p < 0,001$).



Примітка. * – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,01$)

Рис. 6 Динаміка загоєння порожнин розпаду легеневої паренхіми у хворих на ХРТБ легень

У хворих на ХРТБ легень групи не-Beijing закриття каверн та припинення мікобактеріовиділення сталося лише у 34,0 % випадків. Слід зазначити, що лише у 18,2 % хворих з генотипами МБТ сімейства LAM після 8 місяців лікування відбулося закриття каверн та у 22,7 % припинилося мікобактеріовиділення. В свою чергу у 60,0 % хворих з генотипами МБТ сімейства Haarlem після 8 місяців ІФ лікування відбулося закриття каверн, а у 50,0 % хворих припинилося мікобактеріовиділення.

Це говорить про те, що найнижчий показник ефективності лікування у хворих групи не-Beijing спостерігався у пацієнтів з генотипами МБТ сімейства LAM, тоді як, більш ніж у половини хворих з генотипами МБТ сімейства Haarlem вдалося досягти позитивної клініко-рентгенологічної динаміки після 8 місяців ІФ лікування.

У всіх пацієнтів зі зміною генотипів МБТ до початку лікування були деструктивні зміни у легенях та спостерігалось масивне мікобактеріовиділення. Після 8 місяців лікування у 6 (60,0 %) хворих відбулося закриття каверн та у 5 (50,0 %) припинилося мікобактеріовиділення за результатами мікроскопічного методу дослідження мокротиння. Серед хворих, у яких спостерігалась негативна клініко-рентгенологічна динаміка після 8 місяців спостереження, у одного було виявлено генотип МБТ сімейства LAM та у 3 хворих генотипи МБТ сімейства Beijing. У 3 (30,0 %) хворих спостерігалась набута резистентність МБТ до АМБП, у двох з яких встановлено діагноз МРТБ та у одного РРТБ.

Після ІФ лікування у 9 (90,0 %) хворих зі зміною генотипів МБТ було

встановлено невдачу лікування та один хворий помер. При аналізі ефективності лікування через рік після ІФ лікування, 6 хворих померло, та 3 продовжували лікування за 4-ю категорією (рис. 7).

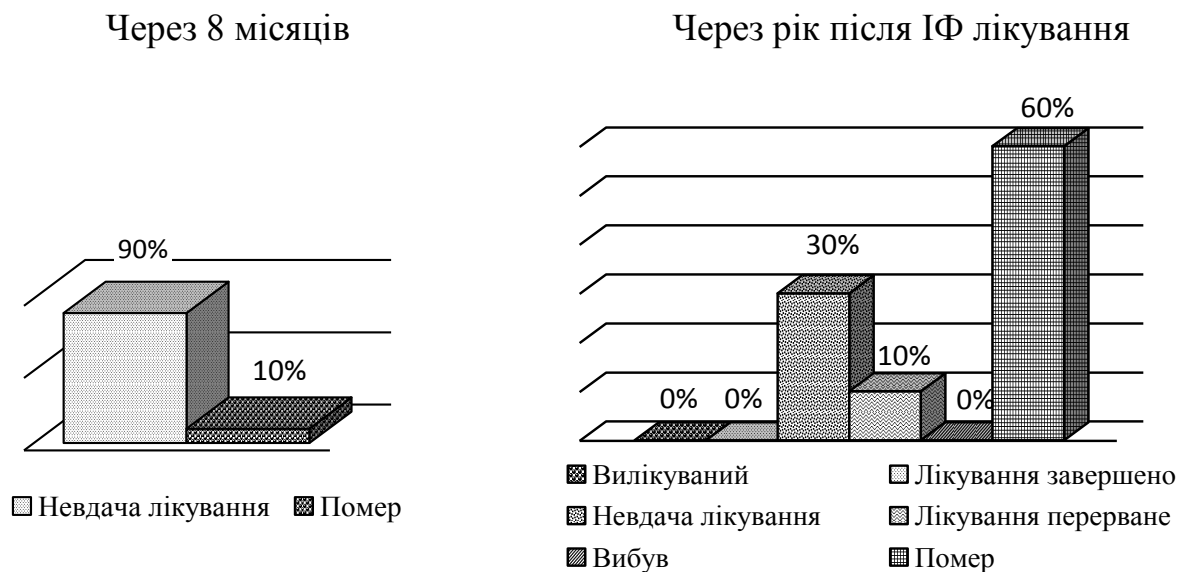
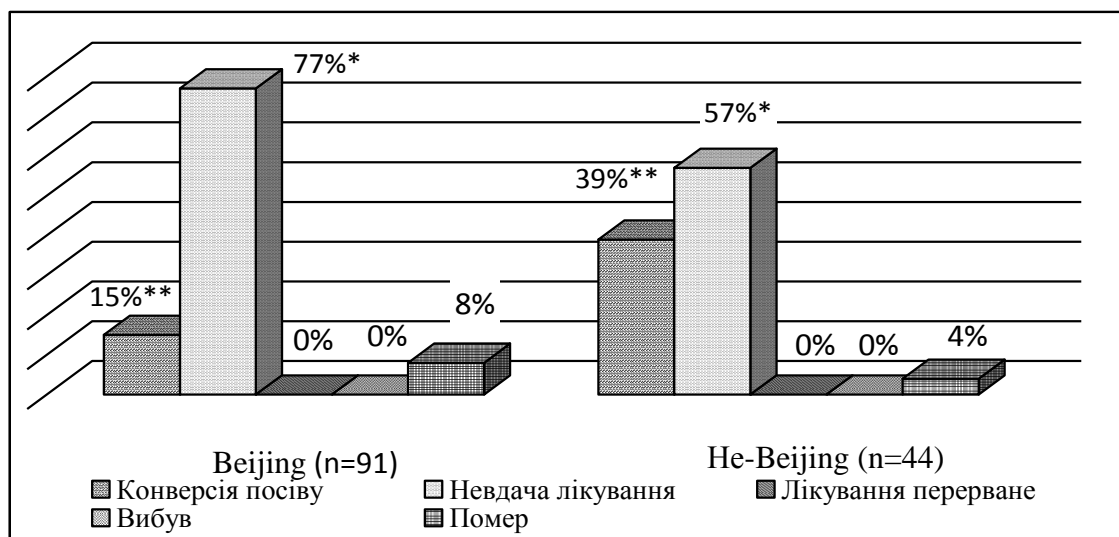


Рис. 7. Результати лікування хворих на ХРТБ легень зі зміною генотипів МБТ

Після 8 місяців лікування у 13 (15,0 %) хворих на ХРТБ легень групи Beijing та у 17 (39,0 %) хворих групи не-Beijing вдалося досягти конверсії посіву ($p < 0,001$). У 71 (77,0 %) хворих групи Beijing та у 25 (57,0 %) хворих групи не-Beijing після ІФ лікування було встановлено невдачу лікування ($p < 0,05$). Кількість померлих хворих групи Beijing у 2 рази переважала кількість померлих хворих групи не-Beijing, а саме 8,0 % проти 4,0 % ($p > 0,05$) (рис. 8).



Примітки:

- 1) * – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,05$);
- 2) ** – достовірно у порівнянні двох груп ($p < 0,001$).

Рис. 8 Результати ІФ лікування хворих на ХРТБ легень з різними генотипами МБТ

Таким чином, генотипи МБТ сімейства Beijing були виявлені у 63,4 % хворих на ХРТБ легень, LAM – у 15,2 %, Haarlem – у 13,8 %, Africanum – у 2,8 %, генотипи індивідуального профілю (ГІП) – у 4,8 %. Велику питому вагу (51,7 % випадків) склали генотипи МБТ сімейства Beijing із профілем 42425, який має найбільш агресивні властивості. У 10 (9,5 %) хворих на ХРТБ легень у процесі ІФ лікування спостерігалась зміна генотипів МБТ. Аналіз отриманих результатів показав, що достовірно частіше виникає зміна менш вірулентних генотипів МБТ на більш вірулентні.

Встановлена залежність динаміки клініко-лабораторних та рентгенологічних показників від генотипу МБТ у хворих на ХРТБ легень у процесі ІФ лікування. Серед пацієнтів групи Beijing конверсія посіву мокротиння спостерігається у 2,5 рази рідше, у 2,5 рази менше випадків загоснення порожнин деструкції легеневої паренхіми та у 2,5 рази більше хворих з ІС ніж серед хворих групи не-Beijing. Клінічно випадки повторного зараження ТБ можуть проявлятися зростанням ІС, змінами у лабораторних показниках та зміною чутливості МБТ до АМБП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та практичне обґрунтування вирішення актуальної задачі фтизіатрії – розробка методів прогнозування тяжкості перебігу та ефективності терапії хіміорезистентного туберкульозу легень на етапі інтенсивної фази лікування в залежності від генотипів МБТ та їх змін.

1. За результатами VNTR-генотипування по ETR A-E локусах у 63,4 % хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень зустрічаються генотипи МБТ сімейства Beijing, у 15,2 % хворих виявляються генотипи МБТ сімейства LAM, а у 13,8 % хворих – генотипи МБТ сімейства Haarlem. Генотипи МБТ індивідуальних профілів та Africanum виявляються дуже рідко – у 4,8 % та 2,8 % хворих відповідно.

2. Хворі, які інфіковані генотипами МБТ сімейства Beijing, відрізняються від хворих, інфікованих генотипами МБТ не-Beijing, в 2,5 рази більшою частотою наявності тяжких клінічних форм легеневого туберкульозу ($p < 0,01$) та розповсюджених уражень легень (3–5 часток) ($p < 0,001$). У хворих групи Beijing в 2,5 рази частіше діагностується велика кількість каверн (4 та $>$) ($p < 0,01$) зі значно більшими їх розмірами, а також в 2 рази частіше зустрічаються випадки з масивним мікобактеріовиділенням ($p < 0,001$). Це дозволяє прогнозувати тяжкість перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень в залежності від генотипів МБТ за допомогою методу VNTR-генотипування.

3. За результатами VNTR-генотипування МБТ під час інтенсивної фази лікування, у 10 (9,5 %) хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень виявляються генотипи МБТ, які відрізняються від початкових, при цьому у 60,0 % з них відбуваються зміни менш вірулентних генотипів МБТ на більш вірулентні: у 30,0 % генотипи індивідуальних профілів змінюються на генотипи МБТ LAM і Beijing та у 30,0 % – генотипи МБТ Haarlem на LAM і Beijing ($p < 0,05$).

4. У хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень зміни генотипів МБТ з менш вірулентних на більш вірулентні асоційовані із загостренням інтоксикаційного синдрому у вигляді підвищення температури тіла до фебрильних цифр, вираженою

підливістю, слабкістю, змінами у гемограмі (лейкоцитоз, прискорення ШОЕ) та формуванням у 30,0 % хворих набутої резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

5. Серед хворих групи Beijing у порівнянні із хворими групи не-Beijing позитивна клініко-рентгенологічна динаміка спостерігається у 2,5 рази рідше ($p < 0,01$), а кількість померлих у 2 рази більша ($p > 0,05$). При цьому, у групі хворих Beijing спостерігається в 2,5 рази менше осіб з припиненням мікобактеріовиділення ($p < 0,05$), в 2 рази більше хворих з інтоксикаційним синдромом та в 2,5 рази менше випадків загоєння порожнин деструкції легеневої паренхіми ($p < 0,01$), що дозволяє прогнозувати меншу ефективність лікування хворих з генотипами МБТ Beijing.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування тяжкості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень рекомендується використання VNTR-генотипування до початку інтенсивної фази лікування з метою визначення генотипу МБТ Beijing, наявність якого асоційована з найбільш тяжким перебігом захворювання.

2. Для прогнозування ефективності лікування рекомендується використання повторного VNTR-генотипування генотипів МБТ через місяць інтенсивної фази лікування у хворих з наявністю менш вірулентних генотипів МБТ (Haarlem, ГП), особливо, якщо у пацієнтів в цей період спостерігається загострення інтоксикаційного синдрому.

3. У разі зміни генотипів МБТ на більш вірулентні (Beijing, LAM) рекомендовано призначення додаткового дослідження чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів через місяць інтенсивної фази лікування, що буде сприяти прогнозуванню ефективності лікування.

4. Розміщення пацієнтів у протитуберкульозних лікарнях слід проводити з урахуванням даних о генотипах та спектрі лікарської чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лечение больных с рецидивом туберкулеза в условиях дневного стационара / А. В. Рогожин, П. И. Потейко, В. С. Крутько, О. С. Константиновская, Л. В. Лебедь, Т. В. Сокол, А. А. Ляшенко // Проблемы непрерывной медицинской освіти та науки. – 2012. – № 4 (8). – С. 25–27. *(Здобувач: підбір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання окремих фрагментів тексту).*

2. Влияние экологической обстановки на лечение больных с рецидивом туберкулеза в условиях дневного стационара / П. И. Потейко, А. В. Рогожин, В. С. Крутько, О. И. Попов, О. С. Константиновская, Л. В. Лебедь, С. В. Корженевский, Т. В. Сокол, А. А. Ляшенко // Гігієна населених місць. – 2012. – № 59. – С. 373–377. *(Здобувач: набір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних та написання окремих фрагментів тексту).*

3. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в Харьковской области / П. И. Потейко, О. С. Константиновская, А. В. Рогожин, А. А. Ляшенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 98–100. *(Здобувач: обстеження пацієнтів, обробка статистичних даних та*

написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародної наукометричних баз Google Scholar, Science Index, Index Copernicus.

4. Соціальний статус та ефективність лікування хворих на туберкульоз легень / О. О. Ляшенко, А. В. Рогожин, О. С. Константиновська, Л. В. Лебідь // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – № 1 (т. 19). – С. 204–207. (Здобувач: підбір клінічного матеріалу, обробка матеріалів та написання окремих фрагментів тексту).

5. Филогенетический анализ *M. Tuberculosis*, выделенных у больных химиорезистентным туберкулезом легких / П. И. Потейко, А. В. Рогожин, А. П. Герилевич, О. С. Константиновская, А. А. Ляшенко, С. А. Сапко, А. С. Солодянкин, В. И. Болотин // Туберкульоз. Лгенові хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 27–31. (Здобувач: обстеження пацієнтів, обробка статистичних даних та написання окремих фрагментів тексту) Журнал включений до міжнародної наукометричних баз Google Scholar, Science Index.

6. Рогожин А. В. Лечение больных туберкулезным плевритом в условиях дневного стационара / А. В. Рогожин, Л. В. Лебідь, Л. М. Белих // Матеріали ХХІХ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів», (Харків, 15 берез. 2012 р.). – Харків, 2012. – С. 135–137.

7. Рогожин А. В. Терапия больных с рецидивом туберкулеза в интенсивную фазу в условиях дневного стационара / А. В. Рогожин, О. С. Константиновская, А. А. Ляшенко // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – Курск, 2013. – Т. 3. – С. 88–92.

8. Распределение генетических профилей штаммов *M. Tuberculosis* в г. Харькове : матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України / П. И. Потейко, А. В. Рогожин, В. С. Крутько, О. С. Константиновская О. С. Шевченко, А. А. Ляшенко, М. Л. Филипенко, М. А. Дымова, Л. В. Лебедь // Український пульмонологічний журнал. – К., 2013. – Вип. 3 (81). – С. 200–201.

9. Ляшенко О. О. Применение методов биологической статистики в Украине на примере Украинского пульмонологического журнала / О. О. Ляшенко, А. В. Рогожин, О. С. Константиновская // Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 90-річчю ХМАПО «Медицина ХХІ століття», (Харків, 27 листоп. 2013 р.). – Харків, 2013. – С. 60.

10. Ляшенко О.О. Особенности лечения различных типов туберкулеза легких в зависимости от социального статуса пациентов / О. О. Ляшенко, А. В., Рогожин, О. С. Константиновская // Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю «Медицина ХХІ століття», (Харків, 27 листоп. 2014 р.). – Харків, 2014. – С. 61–62.

11. Розмаїття клінічних симптомів у хворих на туберкульоз: клініко-анатомічна паралель / О. С. Константиновська, А. В. Рогожин, О. О. Ляшенко, І. І. Грек // Матеріали ІІ міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студ. і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації», (Чернівці, 8–10 квіт. 2015 р.). – Чернівці, 2015. – Вип. 17. – С. 314.

12. Genotyping of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary drug resistant tuberculosis in Ukraine / P. I. Poteiko, A. V. Rogozhin,

O. S. Konstantynovska, O. S. Solodiankin, O. O. Liashenko // 17th International Congress on Infectious Diseases «International Journal of Infectious Diseases» (Hyderabad, India, March 2–5, 2016). – 2016. – Vol. 44. – P. 89–90.

13. Константиновская О. С. VNTR-генотипування мікобактерій туберкульозу як важливий метод ідентифікації збудника / О. С. Константиновская, А. В. Рогожин, О. С. Солодянкін // Тези доп. 85-ої наук.-практ. конф. студ. і молодих вчених із міжнар. участю «Інновації в медицині», (Івано-Франківськ, 24–25 берез. 2016 р.). – Івано-Франківськ, 2016. – С. 234–235

14. Рогожин А. В. Особенности резистентности различных штаммов Mycobacterium tuberculosis в Харьковской области / А. В. Рогожин, О. С. Константиновська, І. І. Грек // Матеріали 78-го наук. мед. конгр. студ. та молодих вчених з міжнар. участю «Медицина ХХІ сторіччя», (Краматорськ, 19–20 трав. 2016 р.). – Краматорськ, 2016. – С. 133–134.

15. Features of different M.tuberculosis strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine / P. I. Poteiko, A. V. Rogozhin, O. S. Konstantynovska, O. S. Solodiankin, O. O. Liashenko // European Respiratory Journal (26th International Congress London, United Kingdom, 4-7 September). – 2016. – № 48, Suppl. 60. – P. 275.

16. Rogozhin A. V. VNTR-genotyping results for detecting mycobacterium families among patients with pulmonary tuberculosis of different age groups / A. V. Rogozhin, O. S. Konstantynovska, O. O. Liashenko // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Медицина ХХІ століття», (Харків, 24 листоп. 2014 р.). – Харків, 2016. – С. 62.

АНОТАЦІЯ

Рогожин А. В. Прогнозування тяжкості перебігу та ефективності лікування хіміорезистентного туберкульозу легень в залежності від різних генотипів мікобактерій туберкульозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та практичне обґрунтування вирішення актуальної задачі фтизіатрії – розробка методики прогнозування тяжкості перебігу та ефективності терапії хіміорезистентного туберкульозу легень на етапі інтенсивної фази лікування в залежності від генотипів МБТ та їх змін.

Розроблені методи прогнозування тяжкості перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень. Обґрунтована доцільність використання VNTR-генотипування до початку інтенсивної фази лікування з метою визначення генотипів МБТ Beijing, наявність яких асоційована з найбільш тяжким перебігом захворювання.

Обґрунтована доцільність використання повторного VNTR-генотипування генотипів МБТ через місяць інтенсивної фази лікування у хворих з наявністю менш вірулентних генотипів (Haarlem, ГП), особливо, якщо у пацієнтів в цей період спостерігається загострення ознак інтоксикаційного синдрому. У разі зміни генотипів МБТ на більш вірулентні (Beijing, LAM), доцільно призначення

додаткового дослідження чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів, що буде сприяти прогнозуванню ефективності лікування.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, VNTR-генотипування, клінічний перебіг, генотип, мікобактерії туберкульозу, інтенсивна фаза лікування, прогнозування.

ABSTRACT

Rogozhyn A. V. Prediction of the severity and effectiveness of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis depending on different genotypes of the mycobacterium tuberculosis. – The manuscript.

Inaugural dissertation for the Degree of Candidate of Medical Science majoring in specialty 14.01.26 – phthisiology. – Government-owned institution «F. G. Yanovskiy National Institute of Phthisiology and pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

In the Doctoral thesis research a conceptual synthesis and practical substantiation of the decision of the actual issues of phthisiology are given – forecasting methodologies oriented towards the severity and effectiveness of the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in the process of intensive treatment depending on different genotypes of the mycobacterium tuberculosis (MTB).

Methods of predicting the severity of drug-resistant pulmonary tuberculosis are developed. The expediency of using VNTR-genotyping prior to the beginning of an intensive phase of treatment has been substantiated in order to determine the genotypes of MTB Beijing, the presence of which is associated with the most severe phase of the disease.

The expediency of the repeated usage of VNTR-genotyping of the MTB genotypes one month following an intensive phase of treatment in patients with less virulent genotypes (Haarlem, GIP), especially if there is an aggravation of intoxication syndrome in patients during this period. In the case of changing the MTB genotypes to more virulent ones (Beijing, LAM), it is appropriate to appoint further study of the MTB sensitivity to antimycobacterial drugs, which will help predict the effectiveness of treatment.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, VNTR-genotyping, clinical progression, genotype, mycobacterium tuberculosis, intensive phase of treatment, prediction.

АННОТАЦИЯ

Рогожин А. В. Прогнозирование тяжести течения и эффективности лечения химиорезистентного туберкулеза лёгких в зависимости от разных генотипов микобактерий туберкулеза. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

В диссертационном исследовании приведены теоретическое обобщение и практическое обоснование решения актуальной задачи фтизиатрии – разработка

методики прогнозування тяжкості течення і ефективності терапії хіміорезистентного туберкульозу легких на етапі інтенсивної фази лікування в залежності від генотипів МБТ і їх змін.

По результатам VNTR-генотипування, генотипи МБТ родинства Beijing були виявлені у 63,4 % хворих хіміорезистентним туберкульозом легких, LAM – у 15,2 %, Haarlem – у 13,8 %, Africanum – у 2,8 %, генотипи індивідуального профілю – у 4,8 %. Більшій частині (51,7 % випадків) склали генотипи МБТ родинства Beijing з профілем 42425, який має найбільш агресивні властивості.

Хворі, інфіковані генотипами МБТ родинства Beijing, відрізняються від хворих, інфікованих генотипами МБТ не-Beijing в 2,5 рази більшою кількістю важких клінічних форм легочного туберкульозу (дисемінована, фіброзно-кавернозна і казеозна пневмонія) і поширеним ураженням легких

(3–5 долей). У хворих групи Beijing в 2,5 рази частіше діагностується велика кількість каверн (4 і >) з значно більшими їх розмірами, а також майже в 2 рази більше випадків захворювання з масивним мікобактеріовиділенням.

В процесі інтенсивної фази лікування у 9,5 % хворих хіміорезистентним туберкульозом легких виявлено зміну генотипів МБТ. У 7 (70,0 %) хворих зміна генотипу відбулася після першого місяця лікування. Аналіз отриманих результатів показав, що достовірно частіше виникає зміна менш вірулентних генотипів МБТ на більш вірулентні ($p < 0,05$): три випадки генотипів МБТ індивідуальних профілів змінювалися на генотипи МБТ LAM і на Beijing, три випадки генотипів МБТ Haarlem змінювалися на генотипи МБТ LAM і Beijing.

Серед пацієнтів групи Beijing конверсія посіву мокроты спостерігається в 2,5 рази рідше, в 2,5 рази менше випадків заживлення порожнин деструкції легочної паренхіми і в 2,5 рази більше хворих з інтоксикаційним синдромом ніж серед хворих групи не-Beijing. Клінічні випадки повторного зараження туберкульозом виглядали в формі загострень ознак інтоксикаційного синдрому, змін лабораторних показників крові, а також чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легких, VNTR-генотипування, клінічний перебіг, генотип, мікобактерії туберкульозу, інтенсивна фаза лікування, прогнозування.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМБП	– антимікобактеріальні препарати
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГП	– генотипи індивідуальних профілів
ІС	– інтоксикаційний синдром
ІФ	– інтенсивна фаза
МБТ	– <i>Micobacterium tuberculosis</i>
МРТБ	– мультирезистентний туберкульоз

ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РРТБ	– туберкульоз з розширеною резистентністю
ТБ	– туберкульоз
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості
ХРТБ	– хіміорезистентний туберкульоз
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
LAM	– Latin American and Mediterranean
VNTR	– variable number tandem repeat

Підписано до друку 23.01.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 10.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua