

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

КОНСТАНТИНОВСЬКА ОЛЬГА СЕРГІЇВНА

УДК 616.24-002.5-02:579.873.2]-036.1-085.28-053.9

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ НОВИХ ВИПАДКІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ
ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
ГЕНОТИПУ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України

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 **Линник Микола Іванович**,
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», провідний науковий співробітник

доктор медичних наук, професор **Просветов Юрій Васильович**,
Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

Захист дисертації відбудеться “26” березня 2018 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. 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 “23” лютого 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Туберкульоз (ТБ) продовжує становити одну із основних загроз для людства серед інфекційних хвороб (ВООЗ, 2016). Україна входить в групу країн із високим рівнем первинно резистентного ТБ (Мельник В.П., 2013; Фещенко Ю.І., Петренко В.І., 2016).

Впровадження нових методів діагностики ТБ є проблемою номер один у всьому світі. Дослідницькі групи багатьох країн (А. Roetzer, 2011, Y. Liu, 2014; V. Nikolayevskyy, I. Kontsevaya, 2016) займаються пошуком методів для швидкої ідентифікації ДНК мікобактерій (МБТ) у біологічних матеріалах.

Одночасно ведеться пошук найбільш придатних методів діагностики ТБ в тому числі і в Україні (Чередник Ю.О., 2013; Фещенко Ю.В., 2016; Линник М.І., 2016; Просветов Ю.В., 2016). Метод розсіяних повторюваних одиниць МБТ та варіабельного числа тандемних повторів (MIRU-VNTR) дозволяє достатньо ефективно диференціювати МБТ різних генетичних груп, видів та штамів. MIRU-VNTR метод широко використовується (Антоненко П.Б., 2011; Мокроусов І.В., 2012; N. Rovina et al., 2011; A. Scott et al., 2012) для вирішення епідеміологічних задач у фтизіатрії, тому що він відносно дешевий, не потребує високовартісного устаткування, відтворюваність методу сягає 100 % (Умпелева Т.В., 2014).

Сучасні тенденції епідеміології ТБ легень відображають збільшення чисельності людей похилого віку в структурі фтизіатричних хворих (Фещенко Ю.І., 2016; Нізова Н.М., 2016). Перебіг ТБ у цієї категорії осіб відрізняється агресивністю, поширеністю ураження, в переважній більшості випадків супроводжується деструкцією легеневої тканини та мікобактеріовиділенням, в тому числі масивним (Корецька Н.М., 2011). З іншого боку, хворі похилого та старечого віку потребують тривалішого стаціонарного лікування (Фещенко Ю.І., 2016).

Укорінені уявлення про провідну роль ендогенної реактивації при старечому ТБ в останні роки переглядаються. Проведені дослідження, пов'язані зі співставленням структури ДНК МБТ показали, що випадки ТБ, які виникають у госпіталях, у притулках для престарілих, у в'язницях (Ісакова Ж.Т., 2010; Скорняков С.М., 2014) та в інших подібних установах, пов'язані переважно з екзогенною суперінфекцією (Y. Balabanova, V. Nikolayevskyy, 2011; N. Gandhi et al., 2013). Немає опублікованих робіт про роль екзогенної суперінфекції як причини розвитку ТБ в популяції, в тому числі і в осіб похилого віку, в Україні та країнах СНД.

У літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені порівняльному аналізу даних генетичного дослідження МБТ і клініко-рентгенологічної характеристики ТБ (Ляшенко О. О., 2008; Ісаєва Т. Х., 2012; Бобровська К. В., 2012).

Не розроблено жодних рекомендацій по корекції схем антимікобактеріальної терапії (АМБТ) з урахуванням генетичної приналежності МБТ до конкретної генетичної групи, що свідчить про актуальність обраної теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клінічна картина туберкульозу легень у ВІЛ-

інфікованих хворих із генотипово різними штамми *Mycobacterium tuberculosis*» (№ державної реєстрації 0112U000983).

Мета роботи – удосконалити діагностику нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу МБТ та розробити рекомендації по удосконаленню антимікобактеріальної терапії.

Завдання дослідження:

1. Визначити сучасний стан популяційно-генетичного складу МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень різного віку, за методом MIRU-VNTR.

2. Уточнити патогенетичні механізми розвитку ТБ (екзогенного інфікування та ендогенної реактивації) шляхом виявлення великих кластерів ідентичних штамів та поодиноких ізолятів МБТ.

3. Провести аналіз особливостей клінічного перебігу, наявності супутньої патології та ускладнень нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу МБТ.

4. Дослідити спектр первинної і набутої резистентності МБТ різних генетичних груп до антимікобактеріальних препаратів у хворих різних вікових груп.

5. Проаналізувати ефективність лікування нових випадків ТБ легень за стандартними схемами у хворих різних вікових груп в залежності від приналежності МБТ до конкретної генетичної групи.

6. Розробити алгоритм удосконалення АМБТ у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп з урахуванням генотипу МБТ.

Об'єкт дослідження: нові випадки ТБ легень (вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю, мультирезистентний туберкульоз легень, туберкульоз легень із розширеною резистентністю).

Предмет дослідження: клінічні особливості перебігу, спектр первинної і набутої резистентності МБТ до АМБП та ефективність лікування нових випадків ТБ легень за стандартними схемами у хворих різних вікових груп в залежності від генотипів МБТ.

Методи дослідження: клінічні (збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження пацієнтів), лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), мікробіологічні (бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження мокротиння з проведенням тесту медикаментозної чутливості на рідких та твердих поживних середовищах), молекулярно-генетичні (GeneXpert MTB/RIF, MIRU-VNTR генотипування), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної клітки у прямій та боковій проекціях, томографія уражених ділянок легень), статистичні методи.

Наукова новизна.

Вперше в Україні отримано наукові дані про популяційно-генетичну структуру МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень, в залежності від вікових груп, за методом MIRU-VNTR. Серед хворих похилого та старечого віку у 8 разів частіше зустрічаються МБТ генетичних груп Haarlem та GIP, та у 1,5 рази рідше – МБТ генетичної групи Beijing, ніж серед хворих молодого та середнього віку.

Доповнено наукові дані про відсоткове співвідношення генетичних груп МБТ, які циркулюють на території Харківської області. Визначено, що у порівнянні із

даними 2008 року, в два рази збільшилася кількість ізолятів Beijing (у 2008 р. – 32,1 %, у 2016 – 60,0 %) та зменшився відсоток ізолятів LAM (у 2008 р. – 26,4 %, в 2016 – 16,5 %) та Haarlem (в 2008 р. – 10,4 %, в 2016 – 5,2 %), що свідчить про швидке поширення штамів генетичної групи Beijing та витіснення ними штамів інших генетичних груп.

Доведена роль великого кластеру МБТ із MIRU-VNTR-профілем 42425, який належить до генетичної групи Beijing, в екзогенному шляху розвитку хвороби. Виділення штамів Haarlem та GIP, кожен із яких має унікальний MIRU-VNTR-профіль, дають підстави вважати ендемічну реактивацію основним механізмом розвитку хвороби.

Визначено, що, незалежно від віку хворого, штам генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 по ETR A - E локусах найчастіше (37,7 %) виявляється первинно резистентним, також МБТ із цим MIRU-VNTR-профілем найчастіше (85,8 %) набуває резистентності протягом 3–7 місяців від початку лікування до всіх препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу), а також канаміцину та офлоксацину.

Обґрунтована доцільність визначення приналежності МБТ до конкретної генетичної групи, розроблено рекомендації для призначення адекватної АМБТ: лікування за категорією 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) одразу після виявлення МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 із застосуванням амікацину або капреоміцину замість канаміцину, а також левофлоксацину або моксифлоксацину замість офлоксацину.

Практична значимість роботи.

Впровадження генотипування МБТ задля відбору контингентів хворих із груп ризику негативного перебігу ТБ легень та ризику розвитку набутої резистентності (приналежність збудника до генетичних груп Beijing, особливо штам із MIRU-VNTR-профілем 42425) дозволить оптимізувати діагностику туберкульозу. Виділення штамів Haarlem та GIP дають підстави вважати ендемічну реактивацію основним механізмом розвитку туберкульозу, прогнозувати сприятливий перебіг хвороби, із менш вірогідним розвиненням стійкості до антимікобактеріальних препаратів.

Виділення МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 є свідченням екзогенного інфікування як основного патогенетичного механізму розвитку хвороби, із прогнозовано затяжним і менш сприятливим перебігом.

Рекомендовано розпочинати лікування за категорією 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) одразу після виявлення МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 із використанням амікацину (Am) або капреоміцину (Cm) замість канаміцину (Km), а також левофлоксацину (Lfx) або моксифлоксацину (Mfx), а замість офлоксацину (Ofx).

Отримані теоретичні дані про асоційованість популяційно-генетичного складу МБТ та розвинення стійкості до АМБП окремих генетичних груп МБТ в залежності від віку хворого можуть слугувати підґрунтям для розробки нових швидких тестів, альтернативних іншим високовартісним діагностичним методам.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджені в практичну роботу стаціонарних відділень КЗОЗ «Обласна

туберкульозна лікарня № 1», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 3», м. Харків, КЗОЗ «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер № 7», м. Харків, а також у навчальний процес на кафедрі фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно опрацьовані дані літератури за темою роботи, спільно з науковим керівником розроблено дизайн дослідження та методологія. Автором проведено клінічне обстеження та ведення хворих, контроль лікування та обстеження, статистичну обробку матеріалів, інтерпретацію результатів дослідження, текстове та графічне оформлення дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, розроблено узагальнення та сформульовано висновки. Усі наукові положення, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації сформульовані сумісно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та отримані результати дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на VII Міжнародній науковій конференції молодих вчених-медиків (м. Курськ, 2013 р.), на V З'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013 р.), на II Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації» (м. Чернівці, 2015 р.), на XIII Науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» (м. Ужгород, 2015), на Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2015 та 2016), на 17 Міжнародному конгресі інфекційних хвороб (17 International Congress of Infection Diseases) (м. Хайдерабад, Індія, 2016 р.), на 85-ій Науково-практичній конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2016 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика, присвяченій Дню науки «Науково-практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку» (м. Київ, 2016), на 78-му Науковому медичному конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя», (м. Краматорськ, 2016 р.) та на 26 Конгресі Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society) (м. Лондон, Велика Британія, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких 5 статей (у тому числі 4 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 у міжнародному виданні, 3 – у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних), 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та симпозіумів.

Обсяг та структура дисертації.

Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 162 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 25 рисунками та 23 таблицями. Складаються із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 227 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження. Проведено проспективне дослідження клініко-анамнестичних, рентгенологічних, лабораторних та молекулярно-генетичних показників (Gene-Xpert MTB/RIF Assay, MIRU-VNTR-генотипування) у 115 хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп. Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: відсутність попередніх епізодів лікування туберкульозу, наявність МБТ у харкотинні. Критерії виключення: наявність декомпенсації супутньої патології, зниження рівня CD 4 - лімфоцитів до 200 / мкл.

Відповідно до дизайну дослідження, хворі були розподілені на дві групи: 1 група (основна) – 57 хворих на нові випадки ТБ легень віком понад 65 років; 2 група (порівняння) – 58 хворих на нові випадки ТБ легень віком до 65 років.

Вік хворих коливався від 23 (в групі 2) до 92 років (в групі 1), причому в групі 1 середній вік був 70,9 р., в групі 2 – 40,3 р. За статтю чоловіки значно превалювали: співвідношення жінок і чоловіків було 1:2 в групі 1 та 1:4 в групі 2 ($p < 0,05$).

Усі хворі дали добровільну згоду на обстеження та лікування згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

Ефективність лікування аналізувалася після інтенсивної фази (ІФ), а також після закінчення основного курсу лікування для кожного випадку ТБ.

Клінічні методи досліджень включали в себе збирання анамнезу, скарг у пацієнтів, огляд, проведення пальпації, перкусії та аускультатії за загальноприйнятими методиками. Також проводили лабораторні дослідження: клінічні дослідження крові, сечі, бактеріоскопію та посів мокротиння, визначення чутливості МБТ до АМБП. Додатково вираховували гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ) за формулою (Потейко П.І., 2014).

Для визначення генотипів культури МБТ, отримані із мокротиння хворих методом культивування (посіву) на поживних середовищах Левенштейна-Йєнсена та Фінна, відбиралися у пробірки із фізіологічним розчином, далі проводилася інактивація збудника за допомогою впливу температури та лізуючого розчину з гуанідина тіоціанатом. Екстракцію ДНК проводили згідно з інструкцією до набору реагентів «Diatom DNA Prep 200» (ТУ 9398-001-73867468-2012).

Ампліфікацію проводили з використанням набору реагентів «GenPak PCR Core» згідно з листом-вкладишем (ТУ 9398-001-738674468-2012). Для MIRU-VNTR генотипування використовували 5 пар праймерів, які відповідають локусам ETR A, B, C, а також MIRU 04 (ETR D) та MIRU 31 (ETR E). Дослідження виконувалося в лабораторії молекулярної діагностики Національного наукового центру «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини», м. Харків.

Інтерпретація даних генотипування проводилася за MIRU-VNTR-профілем, використовуючи програму в базі даних MIRU-VNTRplus (<http://www.MIRU-VNTRplus.org>, Allix-Beguec C. Etal., 2008).

Лікування хворих проводилося в умовах стаціонару за стандартними схемами, керуючись рекомендаціями Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК).

Ефективність лікування оцінювали відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 620 від 04.09.2014).

Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігалися, оброблювалися та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № SC14RYMMEC0001). Використовували процедури непараметричного аналізу. Якісні дані аналізували за допомогою таблиць сполученості за критерієм Пірсона ксі-квадрат (χ^2). Дескриптивні статистики представлені у вигляді середніх значень та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$). Визначення чинників ризику невдалого лікування та розвитку набутої резистентності оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявності або відсутності ознаки, що вивчається. Рівень статистичної значимості (p) приймався рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Першим етапом дослідження було визначення генетичної приналежності МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп, та визначення сучасного стану популяційно-генетичного складу МБТ.

З усіх 115 ізолятів МБТ генетичної групи Beijing були виявлені у 69 випадках (60,0 %). Серед них був виявлений великий кластер 42425 (53 ізоляти, тобто 46,0 % усіх ізолятів та 76,8 % ізолятів сімейства Beijing). Поява великих кластерів ідентичних штамів у генетично спорідненій популяції МБТ свідчить про епідемічну значущість саме цього штаму збудника, тому МБТ з MIRU-VNTR-профілем 42425 генетичної групи Beijing є штамом, що швидко розповсюджується та свідчить про екзогенну природу розвитку ТБ незалежно від віку хворого.

Ізоляти генетичної групи Haarlem, а також неідентифіковані групи, умовно названі генотипами індивідуальних профілів (GIP), всі були унікальними, і 90,0 % із них зустрічалися серед хворих групи 1 ($p < 0,001$), що свідчить про ендемічну реактивацію ТБ.

Профілі, які віднесені до штамів Латино-Американської та Середземноморської генетичної групи (Latino-American and Mediterranean – (LAM)), було діагностовано в 19 (16,5 %) випадках, Haarlem – у 6 (5,2 %) хворих, Siberian (S) – в 10 (8,7 %) випадках. Профіль сімейства URAL/Uganda 1 було виділено із мокротиння 4 (3,5 %) хворих, штам *M. africanum* (*M.afr.*) – у 1 (0,9 %) хворого, GIP – у 6 (5,2 %) хворих.

У порівнянні із даними 2008 р. (О.О. Ляшенко), в 2 рази збільшилася кількість ізолятів генетичної групи Beijing (32,1 % проти 60,0 % в 2008 та в 2016 рр. відповідно) та зменшився відсоток ізолятів генетичних груп LAM (26,4 % проти 16,5 % відповідно) та Haarlem (10,4 % проти 5,2 % в 2008 та в 2016 рр. відповідно), що свідчить про швидке поширення штамів генетичної групи Beijing та витіснення ними штамів інших генетичних груп.

Розподіл генетичних груп МБТ в залежності від віку хворих відрізнявся (рис. 1).

Відзначено, МБТ Beijing достовірно частіше зустрічалися в групі 2 – 40 (69,0 %) проти 29 (50,9 %) в групі 1 ($p < 0,05$), а МБТ Haarlem та GIP – у групі 1: по 8,8 % випадків проти 1,7 % в групах 1 та 2 відповідно ($p < 0,05$).

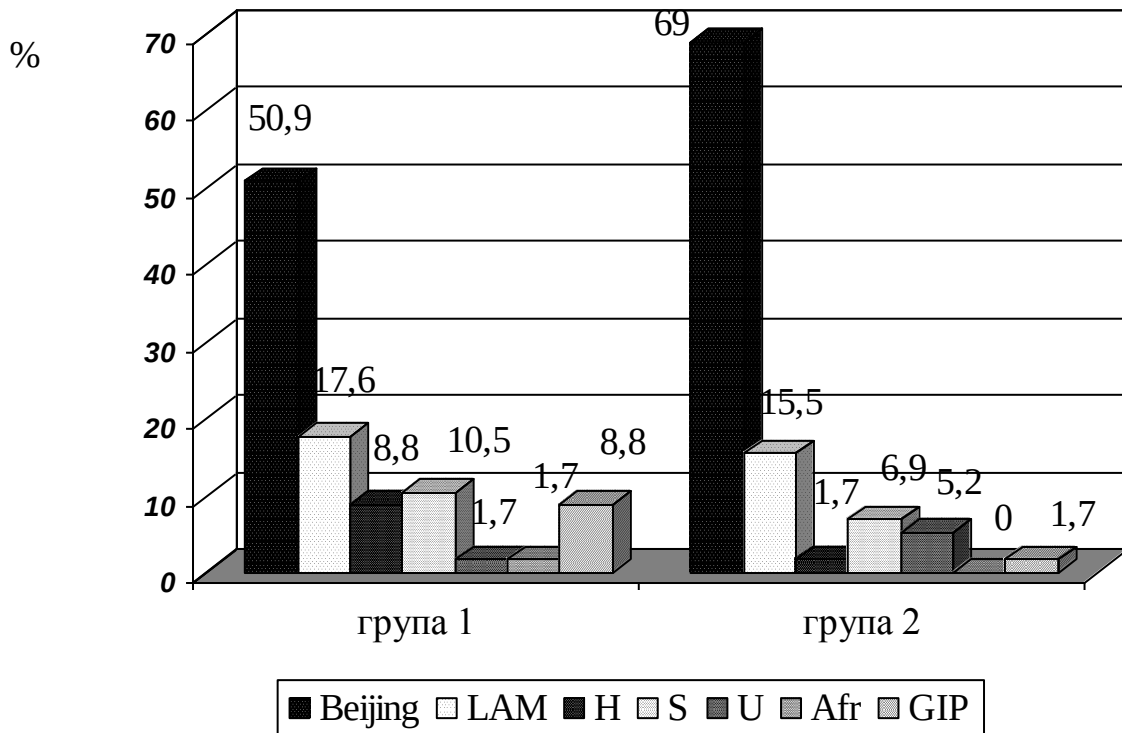


Рис. 1. Порівняльний аналіз результатів генотипування МБТ за MIRU-VNTR-методикою в залежності від віку хворих (у %)

Інші сімейства МБТ було виявлено однаково часто в групах 1 та 2.

МБТ генетичних груп Haarlem, S, URAL/Uganda 1, M. afr. та GIP склали від 8,8 % до 1,7 %, тому було прийняте рішення об'єднати їх в окрему підгрупу – інші (other – (O)).

Для вирішення подальших завдань дослідження хворих в залежності від віку та отриманих результатів генотипування МБТ було розділено на підгрупи:

Група 1: підгрупа В 1 – хворі віком понад 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи Beijing (n=29), підгрупа L 1– хворі віком понад 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи LAM (n=10), підгрупа О 1 – хворі віком понад 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ сімейств Haarlem, S, URAL / Uganda 1, M. afr та GIP (n=18).

Група 2: підгрупа В 2 – хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи Beijing (n=40), підгрупа L 2– хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи LAM (n=9), підгрупа О 2– хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ сімейств Haarlem, S, URAL / Uganda 1 та GIP (n=9).

В залежності від статі чоловіки та жінки у групах В 1 та В 2 співвідносилися як 4:1 і 7:1, тобто жінок було значимо менше ($p < 0,05$), в групах L 1 та L 2 було приблизно порівну ($p > 0,05$), в групі О 1 жінок було статистично значимо більше, ніж в групі О 2 (8 (7,0 %) проти 2 (1,6 %) відповідно).

Наступним етапом дослідження було провести аналіз особливостей клінічного перебігу, наявності супутньої патології та ускладнень нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу МБТ.

Визначено, що найчастіше зустрічався бронхо-легенево-плевральний синдром, наявність його коливалася від 80,0 % до 100,0 %; астено-вегетативний синдром – від 90,0 % до 100,0 %, та синдром дихальної недостатності – від 80,0 % до 100,0 % ($p > 0,5$).

Гарячковий синдром в 1,5 рази частіше відзначався у хворих груп В 2 та О 2, ніж у хворих груп В 1 та О 1 ($p < 0,05$) та в 2 рази частіше в групі L 2, ніж в групі L 1 ($p < 0,01$).

Синдром кровохаркання/легеневої кровотечі значно превалював у групі L 2, у порівнянні із L 1 та зустрічався в 6 разів частіше, із групами В 1, О 1 та О 2 – в 5 разів частіше, із групою В 2 – в 3 рази частіше ($p < 0,05$).

За такими рентгенологічними показниками, як клінічна форма, локалізація та об'єм ураження, кількість каверн, загальний об'єм деструкції статистично достовірної різниці в групах В 1 та В 2 отримано не було. Превалював інфільтративний ТБ із деструкцією (19 (65,5 %) та 28 (70,0 %) випадків у групах В 1 та В 2 відповідно), ураження частіше було двобічним (27 (93,1 %) і 32 (80,0 %) випадків відповідно), розповсюдженим (27 (93,1 %) і 32 (80,0 %) випадків відповідно), із загальним об'ємом деструкції від 11 см³ до 49 см³ (20 (69,0 %) та 18 (45,0 %) випадків серед хворих груп В 1 та В 2 відповідно), ($p > 0,05$).

В підгрупах L 1 та L 2 також превалював інфільтративний ТБ із деструкцією (7 (70,0 %) та 7 (77,8 %) випадків у групах L 1 та L 2 відповідно), ураження частіше було двобічним (8 (80,0 %) та 7 (77,8 %) випадків відповідно), розповсюдженим (8 (80,0 %) та 7 (77,8 %) випадків відповідно), із загальним об'ємом деструкції від 11 см³ до 49 см³ (6 (60,0 %) та 4 (44,4 %) випадки відповідно), ($p > 0,05$).

В групах О 1 та О 2 найчастіше було діагностовано інфільтративний ТБ з деструкцією (17 (94,1 %) та 7 (77,8 %) випадків відповідно), ураження частіше було двобічним (11 (61,1 %) та 7 (77,8 %) в групах О 1 та О 2 відповідно), розповсюдженим (11 (61,1 %) та 7 (77,8 %) відповідно), ($p > 0,05$).

Тільки серед хворих групи 2 зустрічалися вірусний гепатит В і С та наркотична залежність ($p < 0,001$), а також в 4 рази частіше ВІЛ-статус хворих був позитивним у порівнянні з хворими групи 1 ($p < 0,05$).

У хворих групи 1 в 4 рази частіше діагностували ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу у порівнянні із хворими групи 2 ($p < 0,05$).

У хворих в групі В 1 достовірно частіше (в 2 рази) було виявлено ендемічну інтоксикацію III ступеню у порівнянні з групами L 1, L 2, О 1 та О 2, та у 1,5 рази частіше, ніж в групі В 2 ($p < 0,05$).

Наступним етапом дослідження було дослідити спектр первинної і набутої резистентності МБТ різних генетичних груп до АМБП в залежності від віку хворого.

При тестуванні харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay мутації в гені *groV*, пов'язані зі стійкістю МБТ до рифампицину (R), було виявлено у 42 (36,5 %) хворих на ТБ легень, із них 22 (38,8 %) в групі 1 та 20 (34,5 %) у групі 2 ($p > 0,05$).

Первинно стійкий легеневи туберкульоз було виявлено у 11 (37,8 %) випадків серед хворих 1 групи (підгрупа В 1) і у 15 (37,5 %) випадків серед хворих 2 групи (підгрупа В 2), без достовірної різниці. Усі первинно резистентні ізоляти МБТ генетичної групи Beijing мали MIRU-VNTR-профіль 42425, що склало половину первинно резистентних ізолятів в групі 1 та $\frac{3}{4}$ ізолятів в групі 2 ($p < 0,05$).

Формування вторинної (набутої) резистентності вивчалось шляхом аналізу результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) в процесі стаціонарного лікування до початку прийому АМБП, а також через 3 міс. (після отримання хворим 90 доз АМБП за категорією 1), 7 міс. (після 4 місяців лікування за категорією 4) та 11 міс. (через 8 місяців лікування за категорією 4) АМБТ.

Визначено, що 18 (51,4 %) в групі 1 та 27 (71,0 %) в групі 2 первинно чутливих ізолятів МБТ набули резистентності в процесі лікування, причому 61,0 % випадків в групі 1 та 56,0 % випадків в групі 2 відносилися до МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 ($p > 0,05$).

Враховуючи, що кластер ізолятів МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 становить популяцію МБТ, що швидко поширюється та становить епідемічну небезпеку, виникла потреба у ретельному вивченні аспектів його резистентності, а також у порівнянні отриманих даних із даними інших генетичних груп МБТ.

Для адекватної оцінки результатів було сформовано наступні групи:

42425 – 1 – 24 хворих групи 1 (віком понад 65 років), із мокротиння яких було виділено МБТ сімейства Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425;

42425 – 2 – 29 хворих групи 2 (віком до 65 років), із мокротиння яких було виділено МБТ сімейства Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425;

non-42425 – 1 – 33 хворих групи 1 (віком понад 65 років), із мокротиння яких було виділено МБТ із іншими MIRU-VNTR-профілями;

non-42425 – 2 – 29 хворих групи 2 (віком до 65 років), із мокротиння яких було виділено МБТ із іншими MIRU-VNTR-профілями.

Так, враховуючи, що до початку лікування резистентними виявилось 7 (29,2 %) ізолятів групи 42425-1 та 13 (44,8 %) групи 42425-2, а також 8 (24,3 %) ізолятів групи non-42425-1 та 7 (24,1 %) групи non-42425-2, формування вторинної стійкості до АМБП оцінювалося, порівнюючи із початковими даними (рис. 2).

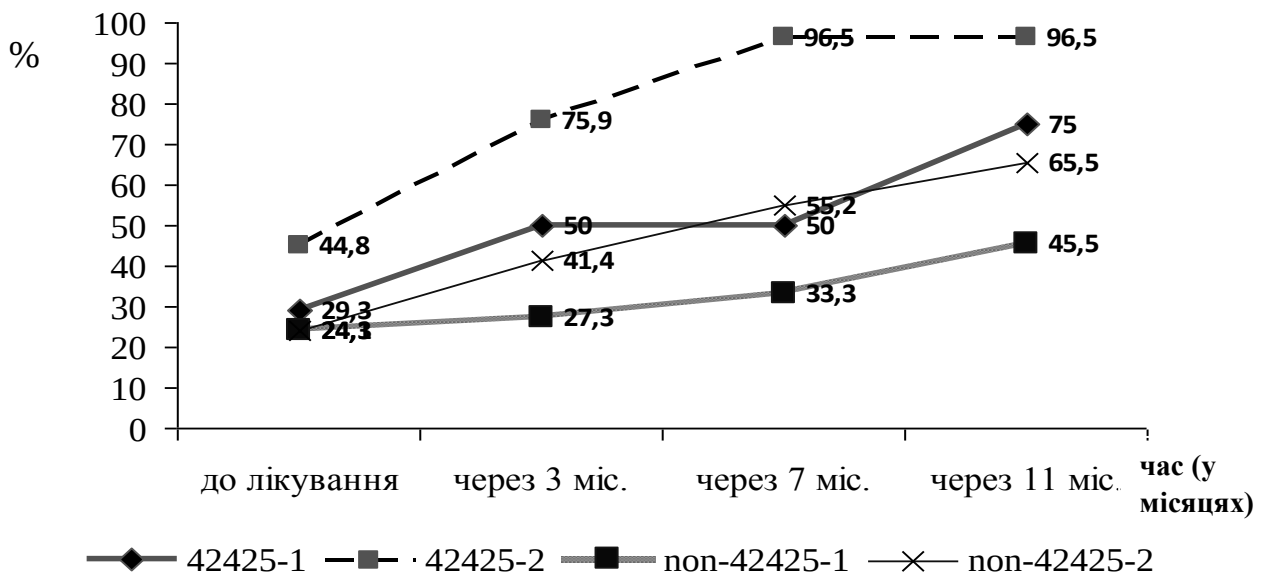


Рис. 2. Формування резистентності до АМБП МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 (за ETR А-Е локусами) та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування (у %)

Незалежно від віку хворого, ізоляти генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 найчастіше (в середньому 85,8 %) набували резистентності протягом 3–7 місяців від початку лікування до всіх препаратів I ряду – ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу (відношення шансів (ВШ) = 5,41; 95 % довірчий інтервал (ДІ) : 2,11–13,84).

Через 3 місяці від початку лікування за результатами ТМЧ стійкими до АМБП стали ще 5 (тобто всього 12 (50,0 %)) ізолятів групи 42425-1 та 9 (всього 22 (75,9 %)) групи 42425-2 – у 2 та майже у 2,5 рази зросла кількість стійких ізолятів із MIRU-VNTR-профілем 42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p > 0,05$). Через 7 місяців лікування стійкими до АМБП стали ще 6 (тобто всього 18 (75,0 %)) ізолятів групи 42425-1 та 6 (всього 28 (96,5 %)) групи 42425-2 – у 1,2 та майже у 1,5 рази зросла кількість стійких ізолятів із MIRU-VNTR-профілем 42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p > 0,05$). Через 11 місяців лікування нових випадків вторинно набутої резистентності виявлено не було – тобто всього 11 (45,8 %) ізолятів групи 42425-1 та 15 (51,7 %) ізолятів групи 42425-2 стали вторинно резистентними, причому відбувалося це в період між 1 та 7 місяцями терапії ($p > 0,05$).

Дещо інша картина спостерігалася із ізолятами МБТ MIRU-VNTR-профілів – non-42425.

Через 3 місяці від початку лікування стійкими до АМБП стали 1 (тобто всього 9 хворих (27,3 %)) ізолят групи non-42425-1 та 5 (всього 12 пацієнтів (41,4 %)) групи non-42425-2 – на 3 % та майже на 16 % зросла кількість стійких ізолятів із MIRU-VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p < 0,05$).

Через 7 місяців лікування резистентними стали ще 2 (тобто всього 11 (33,3 %)) ізолятів групи non-42425-1 та 4 (всього 16 (55,2 %)) групи non-42425-2 – на 6,0 % та майже 13,0 % зросла кількість стійких ізолятів із MIRU-VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p < 0,05$). Через 11 місяців лікування стійкими до АМБП стали ще 4 (тобто всього 15 (45,5 %)) ізолятів групи non-42425-1 та 3 (всього 19 (65,5 %)) групи non 42425 2 – на 12,0 % та 10,0 % зросла кількість стійких ізолятів із MIRU-VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно, без достовірної різниці ($p > 0,05$).

Всього 7 (21,2 %) ізолятів групи non-42425-1 та 12 (41,3 %) ізолятів групи non-42425-2 набули стійкості у процесі лікування, причому відбувалося це в період між 1-м та 11-м місяцями терапії досить рівномірно ($p < 0,05$). В процесі лікування сформувалася вторинна резистентність до АМБП у 18 (31,6 %) хворих групи 1 та у 27 (46,5 %) хворих групи 2, тобто у хворих віком до 65 років набута резистентність МБТ розвивається в півтора рази частіше, ніж у хворих віком понад 65 років ($p < 0,05$).

Враховуючи, що стійкість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів впливає на тип резистентності і, як результат, на ефективність лікування, відстежувалося формування набутої резистентності до АМБП, порівнювалися швидкість появи стійкості та відсоток стійких ізолятів до кожного із фторхінолонів (офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx) та моксифлоксацину (Mfx)) та ін'єкційних АМБП (канаміцину (Km), амікацину (Am) та капреоміцину (Cm)) в залежності від MIRU-VNTR-профіля ізолятів МБТ та віку хворого.

Стійкість до Km зростала з 20,8 % до 58,3 % в групі 42425-1 та з 34,5 % до 44,8 % в групі 42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2,5 рази та у 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$). В групах поп-42425 резистентність на кінець періоду спостереження зроста з 18,2 % до 39,4 % в групі поп-42425-1 та з 10,3 % до 41,8 % в групі поп-42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2 рази та у 3 рази відповідно ($p < 0,05$).

Стійкість до Ofx формувалася значно частіше у порівнянні із Lfx та Mfx. У випадку, якщо виявлений ізолят МБТ належав до генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425, вторинна резистентність до Lfx виявлялася на 11 міс. лікування достовірно рідше у 3 рази (20,7 %) в групі 42425-2 та у 5 разів (8,3 %) в групі 42425-1; до Mfx у 3 рази рідше (20,7 %) в групі 42425-2 та у 4,5 рідше (12,5 %) в групі 42425-1, ніж до Ofx – від 50,0 % до 62,1 % в групах 42425-1 та 42425-2 відповідно ($p < 0,01$).

МБТ генетичної групи LAM склали кластер МБТ, резистентність яких обумовила високі відсотки в групі поп-42425 (рис. 3). МБТ групи LAM частіше (у 4 рази в групі 1 та у 1,5 рази в групі 2) мали резистентність до протіонаміду/етіонаміду (Pt / Et) та парааміносаліцилової кислоти (PAS) у порівнянні із МБТ інших генетичних груп, окрім Beijing ($p < 0,01$).

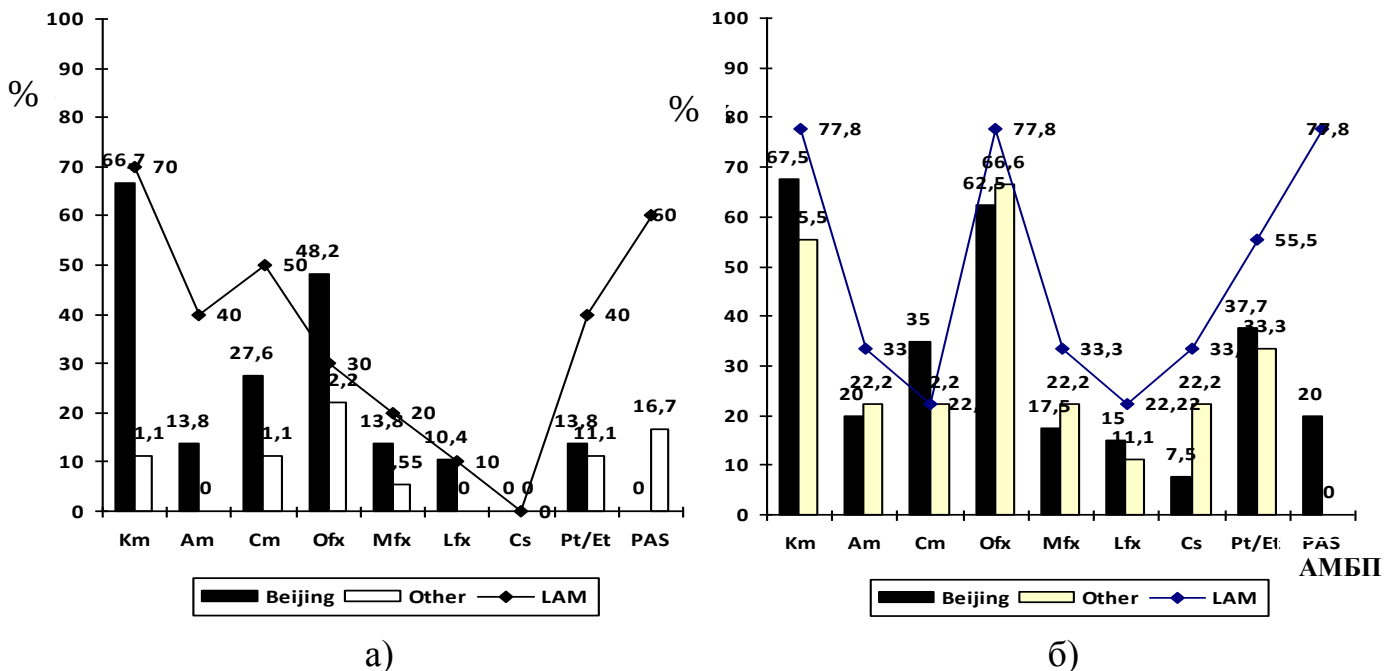


Рис. 3. Наявність резистентності до АМБП МБТ різних генетичних груп наприкінці періоду спостереження хворих групи 1 (а) та групи 2 (б)

Аналізуючи ефективність лікування хворих на нові випадки ТБ легень в залежності від віку та генетичної приналежності МБТ, отримані наступні результати.

Успішне лікування ТБ легень достовірно частіше спостерігалось в групі хворих віком понад 65 років (88,8 %) у порівнянні із групою хворих віком до 65 років (33,3 %), при виявленні МБТ сімейств Haarlem, S, URAL / Uganda 1, M.afr. та GIP ($p < 0,05$).

Невдале лікування із формуванням вторинної резистентності відзначалося у більшості випадків ТБ, викликаного МБТ сімейств Beijing, особливо із MIRU-VNTR-профілем 42425 (78,3 %) та LAM (58,4 %), як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи, без достовірної різниці.

За період спостереження померло 12 хворих, причому 11 із них – із визначеними МБТ генетичної групи Beijing MIRU-VNTR-профілем 42425 (ВШ = 15,97; 95 % ДІ: 1,98 – 128,46).

На основі отриманих наукових даних розроблено алгоритм по удосконаленню АМБТ хворих на нові випадки ТБ з урахуванням генотипу збудника (рис. 4).

При виявленні МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 доцільно одразу ж реєструвати випадок до категорії 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) і розпочинати лікування із застосуванням Am або Cm замість Km та Lfx або Mfx замість Ofx.

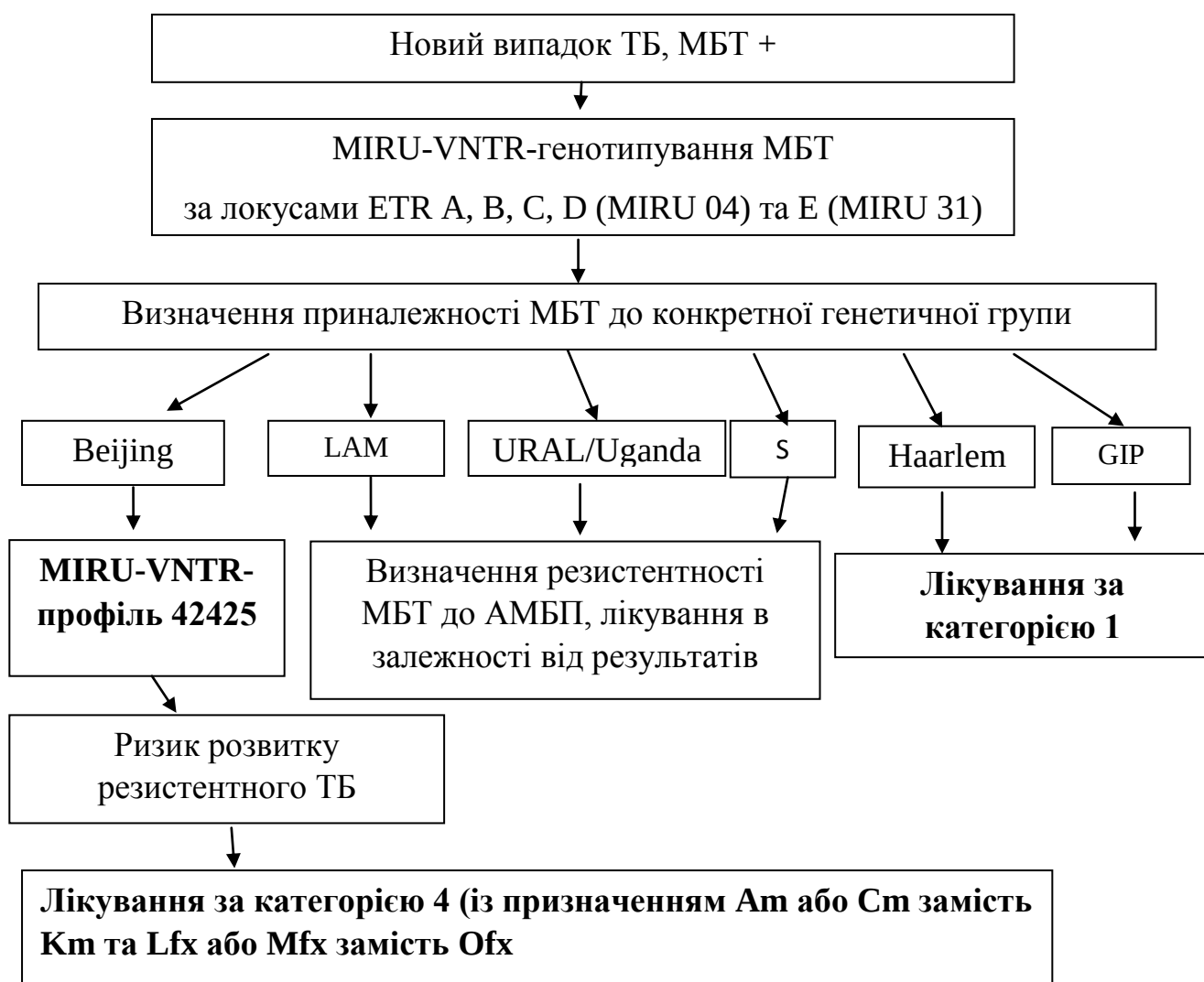


Рис. 4 Алгоритм по удосконаленню антимікобактеріальної терапії нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп з урахуванням генотипу МБТ

При виявленні МБТ генетичних груп Haarlem та GIP лікування рекомендоване за категорією 1, так як при цих генотипах збудника достовірно рідко розвивається резистентність до АМБП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі фтизіатрії – удосконалення діагностики нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп та удосконалення антимікобактеріальної терапії з урахуванням генотипу МБТ.

1. Популяційно-генетичний склад МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень на території Харківської області у 2016 році: Beijing (60,0 %), LAM (16,5 %), Haarlem (5,2 %), S (8,7 %), URAL/Uganda 1 (3,5 %), M. africanum (0,9 %). У порівнянні із даними 2008 року, в 2 рази збільшилася кількість ізолятів генетичної групи Beijing (32,1 % проти 60,0 % в 2008 та в 2016 рр. відповідно) та зменшився відсоток ізолятів генетичних груп LAM (26,4 % проти 16,5 % відповідно) та Haarlem (10,4 % проти 5,2 % в 2008 та в 2016 рр. відповідно), що свідчить про швидке поширення штамів генетичної групи Beijing та витіснення ними штамів інших генетичних груп.

2. Виявлення МБТ із MIRU-VNTR-профілем 42425, які належать до генетичної групи Beijing і зустрічаються майже з однаковою частотою у хворих різних вікових груп є ознакою екзогенного шляху розвитку хвороби. Виділення штамів Haarlem та GIP дають підстави вважати ендемічну реактивацію основним механізмом розвитку хвороби.

3. Клінічний перебіг ТБ, наявність деструкції легеневої тканини та загальний об'єм її ураження, розповсюдженість процесу залежить від генотипу збудника ТБ: затяжний і менш сприятливий перебіг ТБ відзначається при виявленні МБТ генетичних груп Beijing (із MIRU-VNTR-профілем 42425) та LAM.

4. Незалежно від вікових груп, штам сімейства Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 найчастіше виявляється первинно резистентним (37,7 %), також МБТ із цим MIRU-VNTR-профілем найчастіше (85,8 %) набувають резистентності протягом 3–7 місяців від початку лікування до всіх препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу), а також у половині випадків до канаміцину та офлоксацину.

5. Успішне лікування ТБ легень достовірно частіше спостерігається в групі хворих понад 65 років (88,8 %) у порівнянні із хворими молодого та середнього віку (33,3 %) при виявленні МБТ сімейств Haarlem, S, URAL / Uganda 1, M. africanum та GIP ($p < 0,05$). Невдале лікування із формуванням вторинної резистентності відзначається у більшості випадків ТБ, викликаного МБТ сімейств Beijing (особливо із MIRU-VNTR-профілем 42425 (78,3 %)) та LAM (58,4 %), як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи, без достовірної різниці.

6. Розроблений алгоритм по удосконаленню антимікобактеріальної терапії полягає в урахуванні приналежності МБТ до конкретної генетичної групи та призначенні лікування за категорією 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) одразу після виявлення МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425, та за категорією 1, якщо виявлений генотип МБТ відповідає генетичним групам Haarlem або GIP.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики нових випадків ТБ незалежно від віку хворого доцільно проводити MIRU-VNTR-генотипування МБТ за локусами ETR A, B, C, MIRU 04 (ETR D) та MIRU 31 (ETR E).

2. При виділенні штамів Haarlem та GIP прогнозують сприятливий перебіг хвороби, із менш вірогідним розвиненням стійкості до протитуберкульозних препаратів, тоді як при виділенні МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 – затяжний і менш сприятливий перебіг туберкульозу.

3. При виявленні МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425 лікування рекомендовано розпочинати за категорією 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) із використанням амікацину (Am) або капреоміцину (Cm) замість канаміцину (Km), а також левофлоксацину (Lfx) або моксифлоксацину (Mfx) замість офлоксацину (Ofx), та за категорією 1, якщо виявлений генотип МБТ відповідає генетичним групам Haarlem або GIP.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лечение больных с рецидивом туберкулеза в условиях дневного стационара [Текст] / Потейко П. И., Крутько В. С., Рогожин А. В., Константиновская О. С., Лебедь Л. В. // Проблемы непрерывной медичної освіти та науки. – 2012. – № 4 (8). – С. 25–27. *Дисертант: збір даних, участь у написанні окремих фрагментів статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

2. Влияние экологической обстановки на лечение больных с рецидивом туберкулеза в условиях дневного стационара [Текст] / Потейко П. И., Крутько В. С., Попов О. И., Лебедь Л. В., Корженевский С. В., Сокол Т. В., Ляшенко А. А., Рогожин А. В., Константиновская О. С., Сема Н. П., Бойко Л. Т., Ходаковская В. А., Семко Н. Г. // Гігієна населених місць. – № 59. – К., 2012 р. – С. 373–377. *Дисертант: аналіз літератури, участь у виконанні дослідження, статистична обробка даних, написання окремих фрагментів тексту статті.*

3. Потейко, П. И. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в Харьковской области [Текст] / Потейко П. И., Константиновская О. С., Рогожин А. В., Ляшенко А. А., Синенко Т. А., Кузнецова И. Н. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 98–100. *Дисертант: аналіз літератури, участь у виконанні дослідження, статистична обробка даних, написання статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

4. Соціальний статус та ефективність лікування хворих на туберкульоз легень [Текст] / Ляшенко О. О., Константиновська О. С., Рогожин А. В., Лебідь Л. В., Сьома Н. П. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – № 1 (т. 19). – С. 204–207. *Дисертант: аналіз літератури, участь у виконанні дослідження, статистична обробка даних, написання статті.*

5. Филогенетический анализ *M. tuberculosis*, выделенных у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Потейко П. И., Герилович А. П., Рогожин А. В., Константиновская О. С., Ляшенко А. А., Сапко С. А., Солодянкин А. С., Болотин В. И. // Туберкулез, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1 (24). – С. 27–31. *Дисертант: збір, обробка статистичних даних, написання статті. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.*

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

7. Распределение генетических профилей штаммов *M. tuberculosis* в г. Харькове [Текст] / Потейко П. И., Крутько В. С., Шевченко О.С., Ляшенко А.А., Филипенко М.Л., Дымова М.А., Лебедь Л. В., Константиновская О. С., Рогожин А. В. // Український пульмонологічний журнал. – К., 2013. – Вип. 3 (81). – С. 200–201.

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

9. Константиновська, О. С. Ефективність лікування туберкульозу легень у хворих із дезадаптованих верств суспільства [Текст] / Константиновська О. С., Рогожин А. В., Ляшенко О. О. // Матеріали ХІІІ наук.-практ. конф. з міжнар. участю студ. та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього»/ – Ужгород 2015. – С. 171–172.

10. Розмаїття клінічних симптомів у хворих на туберкульоз: клініко-анатомічна паралель [Текст] / Константиновська О. С., Рогожин А. В., Ляшенко О. О., Грек І. І. // Хист: Всеукраїнський мед. журн. студ. і молодих вчених. – 2015. – Вип. 17. – С. 314–315.

11. Features of pulmonary tuberculosis depending on the resistance profile of *Mycobacterium* [Текст] / Konstantynovska O. S., Rohozhin A. V., Grek I. I., Shevchenko O. I. // Медицина ХХІ століття : наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 26 листоп. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 99–100.

12. Genotyping of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary drug resistant tuberculosis in Ukraine [Текст] / Konstantynovska O., Rogozhin A., Gerilovych A., Sapko S., Poteiko P., Liashenko O., Bolotin V., Solodiantkin O. // / International Journal of Infectious Diseases : 17th International Congress on Infectious Diseases. – Hyderabad, 2016. - Vol. 45, S. 1. – P. 89–90; DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.241

13. Features of different *M.tuberculosis* strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine [Текст] / Konstantynovska O., Poteiko P., Rogozhin A., Liashenko O., Solodiantkin O., Sapko S. // Eur. Resp. J. – Supl. 60. : European Respiratory Society, international congress, 3–7 september 2016 y. – London, 2016. – Vol. 48. – PA2750; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA27501.

14. MIRU-VNTR-genotyping results for detecting mycobacterium families among patients with pulmonary tuberculosis of different age groups [Текст] / Konstantynovska O. S., Liashenko O. O., Hrek I. I., Rohozhyn A. V. // Медицина ХХІ століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 24 листоп. 2016 р. – Харків, 2016. – С. 113–114.

15. Константиновская, О. С. Особенности резистентности различных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Харьковской области [Текст] / Константиновская О. С., Рогожин А. В., Грек И. И. // Матеріали 78-го наук. мед. конгр. студ. та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя». – Краматорськ : ТОВ «Краматорський друкарський дім», 2016. – С. 133–134.

16. MIRU-VNTR-генотипування мікобактерій туберкульозу як важливий метод ідентифікації збудника [Текст] / Константиновська О. С., Рогожин А. В., Солодянкін О. С., Синенко Т. О., Сапко С. А. // Тези доп. 85-ої наук.-практ. конф. студ. і молодих вчених із міжнар. участю «Інновації в медицині», 24–25 берез. 2016 р. – Івано-Франківськ, 2016. – С. 234–235.

АНОТАЦІЯ

Константиновська О. С. Ефективність лікування нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипу мікобактерій туберкульозу. – Рукопис.

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

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі фтизіатрії – удосконаленню діагностики нових випадків туберкульозу легень у хворих різних вікових груп та удосконаленню антимікобактеріальної терапії з урахуванням генотипу МБТ.

Встановлено популяційно-генетичний склад МБТ, виділених із мокротиння хворих на ТБ легень різних вікових груп. У порівнянні із даними 2008 року, в Харківській області в 2 рази збільшилася кількість ізолятів генетичної групи Beijing та зменшився відсоток ізолятів генетичних груп LAM та Haarlem, що свідчить про швидке поширення штамів генетичної групи Beijing та витіснення ними штамів інших генетичних груп. Виявлення МБТ із MIRU – VNTR-профілем 42425 є ознакою екзогенного шляху розвитку хвороби. Виділення штамів Haarlem та GIP, кожен із яких має унікальний MIRU – VNTR-профіль, дають підстави вважати ендемічну реактивацію основним механізмом розвитку хвороби.

Доведено, що клінічний перебіг ТБ, наявність деструкції легеневої тканини та загальний її об'єм, розповсюдженість ураження залежить від генотипу збудника ТБ: прогнозовано затяжний і менш сприятливий перебіг ТБ відзначається при виявленні МБТ генетичних груп Beijing (із MIRU – VNTR-профілем 42425) та LAM. Успішне лікування ТБ легень достовірно частіше спостерігається в групі хворих віком понад 65 років у порівнянні із групою хворих віком до 65 років при виявленні МБТ Haarlem, S, URAL / Uganda 1, M. africanum та GIP ($p < 0,05$). Невдале лікування із

формуванням вторинної резистентності відзначається у більшості випадків ТБ, викликаного МБТ генетичних груп Beijing (особливо із MIRU – VNTR - профілем 42425) та LAM.

Алгоритм по удосконаленню антимікобактеріальної терапії полягає в урахуванні приналежності МБТ до конкретної генетичної групи та призначенні лікування за категорією 4 (ризик розвитку резистентного ТБ) одразу після виявлення МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425, та за категорією 1, якщо виявлений генотип МБТ відповідає генетичній групі Haarlem або GIP.

Ключові слова: клінічний перебіг, вік, туберкульоз, ефективність лікування, MIRU – VNTR-генотипування, штам, Beijing, LAM, S, Haarlem, URAL/Uganda 1, GIP.

АННОТАЦИЯ

Константиновская О. С. Эффективность лечения новых случаев туберкулеза легких у больных разных возрастных групп в зависимости от генотипа микобактерий туберкулеза. – Рукопись.

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

Диссертация посвящена решению актуальной задачи фтизиатрии – усовершенствованию диагностики новых случаев туберкулеза легких у больных разных возрастных групп и усовершенствованию антимикобактериальной терапии с учетом генотипа МБТ.

Определен популяционно-генетический состав МБТ, выделенных из мокроты больных с новыми случаями ТБ легких на территории Харьковской области: Beijing (60,0 %), LAM (16,5 %), Haarlem (5,2 %), S (8,7 %), URAL / Uganda 1 (3,5 %), M. africanum (0,9 %). Все остальные (5,2 %) не были классифицированы и составили группу генотипов индивидуальных профилей (GIP). В сравнении с данными 2008 года, в Харьковской области в два раза увеличилось количество изолятов генетической группы Beijing (в 2008 – 32,1 %, в 2016 – 60,0 %) и уменьшился процент изолятов генетических групп LAM (в 2008 – 26,4 %, в 2016 – 16,5 %) и Haarlem (в 2008 – 10,4 %, в 2016 – 5,2 %), что свидетельствует о быстром распространении штаммов генетической группы Beijing и вытеснении ими штаммов других генетических групп. Выявление МБТ с MIRU-VNTR-профилем 42425, относящихся к генетической группе Beijing и встречающихся почти с одинаковой частотой как среди больных пожилого и старческого возраста, так и среди больных молодого и среднего возраста (42,5 % и 50,0 % всех изолятов соответственно) является признаком экзогенного пути развития болезни. Выделение штаммов Haarlem и GIP, каждый из которых имеет уникальный MIRU-VNTR-профиль, дают основания считать эндогенную реактивацию основным механизмом развития болезни.

Клиническое течение ТБ, наличие деструкции легочной ткани и общий ее объем, распространенность поражения зависит от генотипа возбудителя ТБ:

прогнозируемо затяжное и менее благоприятное течение ТБ отмечается при обнаружении МБТ генетической группы Beijing (с MIRU-VNTR-профилем 42425) и LAM.

Независимо от возраста больного, штамм семейства Beijing с MIRU-VNTR-профилем 42425 по ETR A – E локусам чаще всего (37,7 %) является первично резистентным, также МБТ с этим MIRU-VNTR-профилем чаще всего (85,8 %) приобретают резистентность в течение 3-7 месяцев от начала лечения ко всем препаратам I ряда (изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу), а также в половине случаев к канамицину и офлоксацину.

Успешное лечение ТБ легких достоверно чаще наблюдается в группе больных в возрасте от 65 лет и старше (88,8 %) по сравнению с группой больных в возрасте до 65 лет (33,3 %) при обнаружении МБТ семейств Haarlem, S, URAL / Uganda1, M. africanum и GIP ($p < 0,05$). Неудачное лечение с формированием приобретенной резистентности отмечается в большинстве случаев ТБ, вызванного МБТ генетических групп Beijing (особенно с MIRU-VNTR-профилем 42425) и LAM.

Алгоритм усовершенствования антимикобактериальной терапии заключается в учете принадлежности МБТ к конкретной генетической группе и назначении лечения по категории 4 (риск развития резистентного ТБ) сразу после обнаружения МБТ Beijing с MIRU-VNTR-профилем 42425 с использованием амикацина (Am) или капреомицина (Cm) вместо канамицина (Km), а также левофлоксацина (Lfx) или моксифлоксацина (Mfx) вместо офлоксацина (Ofx). Если же обнаруженный генотип МБТ соответствует генетической группе Haarlem или GIP, лечение целесообразно назначать по категории 1 с применением препаратов I ряда.

Ключевые слова: клиническое течение, туберкулез, возраст, эффективность лечения, MIRU-VNTR-генотипирование, штамм, Beijing, LAM, S, Haarlem, URAL, GIP.

ABSTRACT

Konstantynovska O. S. The treatment efficacy of new cases of pulmonary tuberculosis among different age groups patients depending on the genotype of Mycobacterium tuberculosis. – Manuscript.

The dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.26 – Phthisiology. – State Institution «F. G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the crucial task of Phthisiology, namely, the improvement of diagnostics of new cases of pulmonary tuberculosis (TB) in patients of different age groups and improvement of antimycobacterial therapy taking into account the genotype of the MTB.

The population-genetic composition of MTB, isolated from sputum of patients with pulmonary TB among different age groups, was established. Compared to the data of 2008, the number of isolates of the genetic group Beijing has doubled in the Kharkiv region, and the percentage of isolates of the LAM and Haarlem genetic groups has decreased, indicating the rapid spread of strains of the Beijing genetic group and the

displacement of strains from other genetic groups. The detection of the MTB with MIRU – VNTR-profile 42425 is a sign of the exogenous pathway of disease development. The isolation of the Haarlem and GIP strains, each of which has a unique MIRU – VNTR profile, gives grounds for considering endogenous reactivation as the main mechanism of disease development.

It has been shown that the clinical course of TB, the presence of pulmonary tissue destruction and its total volume, the prevalence of the damage depends on the genotype of the TB agent: the predicted protracted and less favorable TB course is observed when the MTB of the genetic group of Beijing (with MIRU – VNTR - profile 42425) and LAM is detected. Successful treatment for pulmonary TB is more commonly observed in the group of patients over 65 years of age compared to the group of patients under the age of 65 with Haarlem, S, URAL / Uganda 1, M. africanum and GIP ($p < 0.05$). Unsuccessful treatment with the formation of secondary resistance is observed in most cases of TB caused by the MTB genetic group of Beijing (especially with MIRU-VNTR-profile 42425) and LAM.

The algorithm for improving antimycobacterial therapy is to take into account the belonging of the MTB to a specific genetic group. When the MTB of the Beijing genetic group with the MIRU-VNTR-42425 profile is detected due to the risk of development of resistant TB, it is recommended to start treatment with category 4, when the MTB of the Haarlem and GIP genetic group is detected – with category 1.

Keywords: clinical course, tuberculosis, age, treatment efficacy, MIRU – VNTR-genotyping, strain, Beijing, LAM, S, Haarlem, URAL / Uganda 1, GIP.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМБП	– антимікобактеріальний препарат
АМБТ	– антимікобактеріальна терапія
ВШ	– відношення шансів
ДІ	– довірчий інтервал
ІФ	– інтенсивна фаза
МБТ	– мікобактерія туберкульозу
ТБ	– туберкульоз
ТМЧ	– тест медикаментозної чутливості
Am	– амікацин
Sm	– капреоміцин
Cs	– циклосерин
E	– етамбутол
Et	– етіонамід
H	– ізоніазид
Km	– канаміцин
Lfx	– левофлоксацин
MIRU	– Mycobacterial interspersed repetitive units (пер. з англ. «мікобактеріальні розсіяні повторювані одиниці»)
Mfx	– моксіфлоксацин
M. afr.	– генетична група Mycobacterium africanum

Ofx	– офлоксацин
PAS	– парааміносаліцилова кислота
Pt	– протіонамід
R	– рифампіцин
S	– Siberian (генетична група МБТ)
VNTR	– variable number of tandem repeats (перекл. з англ. «варіабельне число тандемних повторів»)
Z	– піразинамід

Підписано до друку 16.02.2018 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 15.

«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