

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Потейко Петро Іванович
кандидат медичних наук, доцент



Харків - 2018

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	13
1.1. Епідеміологічні, медико-соціальні та патогенетичні особливості нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп.....	14
1.2. Генетичне типування МБТ: метод MIRU - VNTR-типування МБТ, визначення генетичних профілів МБТ у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп.....	21
1.3. Клінічний перебіг ТБ легень у хворих різних вікових груп.....	26
1.4. Супутня патологія у хворих на ТБ легень різних вікових груп.....	29
1.5. Основні методи лікування ТБ легень у хворих різних вікових груп.....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Клінічна характеристика дослідження та груп хворих.....	38
2.2. Методи обстеження хворих.....	40
2.3. Методи лікування хворих.....	49
2.4. Оцінка ефективності лікування.....	52
2.5. Статистична обробка результатів дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3. ГЕНОТИПУВАННЯ МБТ, ВИДІЛЕНИХ ІЗ МОКРОТИННЯ ХВОРИХ НА НОВІ ВИПАДКИ ТБ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП, ЗА МЕТОДОМ MIRU-VNTR.....	55
3.1. Результати MIRU-VNTR-генотипування МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп.....	55
3.2. Аналіз розподілу ізолятів MIRU - VNTR-профілів у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп.....	60
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НОВИХ ВИПАДКІВ ТБ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ МБТ.....	66
4.1. Особливості клінічного перебігу ТБ легень, викликаного штамами МБТ	

	3
генетичних груп Beijing, LAM та інших у хворих різних вікових груп.....	66
4.2. Особливості клінічного перебігу нових випадків ТБ легень, викликаного штамом МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425, у хворих різних вікових груп.....	75
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ РІЗНИХ ГЕНЕТИЧНИХ ГРУП ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....	81
5.1. Особливості первинної резистентності до АМБП МБТ різних генетичних груп у хворих різних вікових груп.....	81
5.2. Особливості резистентності до АМБП МБТ в залежності від MIRU – VNTR - профілю у хворих різних вікових груп.....	83
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НОВІ ВИПАДКИ ТБ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ МБТ.....	98
6.1. Ефективність лікування нових випадків ТБ легень, викликаного штамми МБТ генетичних груп Beijing, LAM та інших, у хворих різних вікових груп	98
6.2. Ефективність лікування нових випадків ТБ легень, викликаного штамом із MIRU – VNTR – профілем 42425 МБТ генетичної групи Beijing, у хворих різних вікових груп.....	111
6.3. Розробка алгоритму по удосконаленню антимікобактеріальної терапії нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп з урахуванням генотипу МБТ.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	119
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТОК А. КОПІЇ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс. – абсолютна кількість

АМБП – антимікобактеріальний препарат

АМБТ – антимікобактеріальна терапія

ВДТБ — вперше діагностований туберкульоз

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВШ – відношення шансів

ДІ – 95 % довірчий інтервал

ІФ – інтенсивна фаза

МБТ – мікобактерія туберкульозу

МРТБ - мультирезистентний туберкульоз

ОКХТ – основний курс хіміотерапії

РРТБ - туберкульоз із розширеною резистентністю

ТБ – туберкульоз

ТМЧ - тест медикаментозної чутливості

Am – амікацин

Sm - капреоміцин

Cs - циклосерин

E - етамбутол

Et – етіонамід

GIP – генотипи індивідуальних профілів

H - ізоніазид

Haarlem - генетична група МБТ

Km - канаміцин

Lfx – левофлоксацин

Mfx - моксіфлоксацин

MIRU - Mycobacterial interspersed repetitive units (пер. з англ. «мікобактеріальні розсіяні повторювані одиниці»)

Ofx - офлоксацин

PAS - парааміносаліцилова кислота

Pt - протіонамід

R - рифампіцин

S – Siberian, генетична група МБТ

U – URAL / Uganda 1, генетична група МБТ

VNTR – variable number of tandem repeats (перекл.з англ. «варіабельне число тандемних повторів»)

Z - піразинамід

ВСТУП

Актуальність теми. Туберкульоз (ТБ) продовжує становити одну із основних загроз для людства серед інфекційних хвороб [224]. Україна входить в групу країн із високим рівнем первинно резистентного ТБ [4, 65, 85, 119, 121].

Впровадження нових методів діагностики ТБ є проблемою номер один у всьому світі, дослідницькі групи багатьох країн [175, 177, 187, 199] займаються пошуком засобів для швидкої ідентифікації ДНК мікобактерій (МБТ) у біологічних матеріалах.

Одночасно ведеться пошук найбільш придатних методів діагностики ТБ для широкого загалу, в тому числі і в Україні [70, 73, 118, 122, 125]. Метод варіабельного числа тандемних повторів (VNTR) дозволяє достатньо ефективно диференціювати МБТ різних генетичних груп, видів та штамів. *miruVNTR* метод широко використовується [27, 67, 68, 183, 200, 201] для рішення епідеміологічних задач у фтизіатричній службі, тому що він відносно дешевий, не потребує високовартісного устаткування, відтворюваність методу сягає 100 % [116].

Сучасні тенденції епідеміології ТБ легень відображають збільшення чисельності людей похилого віку в структурі фтизіатричних хворих [3, 23, 111, 122]. Перебіг туберкульозного процесу у цієї категорії осіб відрізняється агресивністю, поширеністю ураження, в переважній більшості випадків супроводжується деструкцією легеневої тканини та мікобактеріовиділенням, в тому числі масивним [117]. З іншого боку, хворі похилого та старечого віку потребують тривалішого стаціонарного лікування [28, 31, 41].

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 [26, 46, 103] та в інших подібних установах, пов'язані переважно з екзогенною

суперінфекцією [138, 141, 142, 153, 154, 187, 217]. 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, які присвячені порівняльному аналізу даних генетичного дослідження МБТ і клініко-рентгенологічної характеристики ТБ [11, 12, 45, 63].

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 отриманих результатів. 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 ендегенну 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 ендегенну 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Безпрецедентні темпи старіння населення впливають на усі сфери людського буття, визначають рівень здоров'я населення, потреби в послугах охорони здоров'я та інших соціальних послугах. Збільшення частки осіб старших вікових груп із притаманною їм наявністю хронічних хвороб, які вимагають тривалого лікування і догляду, ставлять перед системою охорони здоров'я нові завдання щодо забезпечення вказаного контингенту необхідними видами та обсягами медичної та медико-соціальної допомоги [14, 16, 106, 109, 118, 122].

У структурі захворюваності людей похилого та старечого віку найбільш поширені захворювання серцево-судинної та респіраторної систем [14, 28, 37, 89, 93, 145, 158]. В останнє десятиліття рядом дослідників відзначено зростання захворюваності на туберкульоз серед осіб старше 60 років [50, 56, 90, 100].

Туберкульоз (ТБ) продовжує становити одну із основних загроз для людства серед інфекційних хвороб. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від третини до 80 % населення світу інфіковано мікобактеріями туберкульозу, загальна кількість хворих на туберкульоз досягає 50 - 60 млн. У зв'язку з цим, послаблення боротьби з туберкульозом за останні 15 - 20 років було передчасним. Сьогодні ця хвороба не ліквідована в жодній країні, в тому числі й в Україні, не зважаючи на те, що з 2006 р. ситуація з туберкульозу почала покращуватися [3, 4, 13, 32, 65, 85, 111]. Сучасні тенденції епідеміології туберкульозу легень відображають збільшення чисельності людей похилого віку в структурі фтизіатричних хворих [10, 101, 112, 195].

Туберкульоз у осіб похилого та старечого віку, так званий «старечий туберкульоз», є на сьогодні однією з актуальних і складних проблем не тільки фтизіатрії, але і геріатрії [7, 48, 88]. Складність цієї проблеми в значній мірі

пов'язана з труднощами і несвоєчасністю діагностики [129], що зумовлено наявністю множинної поєднаної патології у осіб похилого та старечого віку [7, 10, 100]. Це веде до частого виявлення специфічного процесу лише при розтині [60, 108].

Перебіг туберкульозного процесу у цієї категорії осіб відрізняється агресивністю, поширеністю ураження [107, 109], в переважній більшості випадків супроводжується деструкцією легеневої тканини та мікобактеріовиділенням [128, 129], в тому числі масивним, що створює високу епідемічну небезпеку для оточуючих [56, 129].

1.1. Епідеміологічні, медико-соціальні та патогенетичні особливості нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп

Старіння населення - одна з найважливіших проблем, яка в даний час набуває величезного значення для економічної і соціальної політики як розвинених країн, так і країн, що розвиваються.

Для об'єктивної оцінки демографічних зрушень, пов'язаних зі старінням, необхідним є певний інструментарій, який дозволяє класифікувати рівні та обсяги постаріння. Існують різні варіанти вікової класифікації для пізнього періоду життя людини.

Згідно з доповіддю Європейського Регіонального Бюро ЄР Б ВООЗ (1963 р.) вік від 60 до 74 років розглядається як похилий, 75 і старше — старий, вік 90 років і старше — довгожителі.

За рекомендаціями, що випливають із рішення ООН від 1980 р. та доповіді Комітету експертів ВООЗ, вік 60 років розглядається як межа переходу до групи похилого віку. ВООЗ в 1982 р. вибрала вік 65 років як індикатор похилого віку і рекомендувала в групі осіб похилого віку виділяти додатково групу «престарілих», тобто людей віком 80 років і старше [40, 151].

Для виміру старіння населення використовують спеціальні шкали, побудовані на наведених значеннях віку. Якщо в якості критерія

використовується вік 60 років, то найчастіше застосовується шкала Ж. Боже-Гарньє - Е. Роста. При використанні критерію 65 років і старше застосовується шкала демографічного старіння ООН. Згідно з нею населення з питомою вагою осіб у віці 65 років і старше менше 4% вважається молодим, менше 7% — знаходиться на порозі старості, понад 10% — вважається старим [16].

Міжнародні організації приділяють велику увагу проблемам народонаселення, у тому числі постаріння. На Другій Всесвітній асамблеї з проблем постаріння в Мадриді констатовано необхідність шукати новий спосіб життя, нові способи роботи і нові шляхи турботи один про одного, оскільки людство зазнає реструктуризації [106]. Теперішній процес старіння не має аналогів в історії. До 2050 р. чисельність людей похилого віку у світі вперше перевищить чисельність молодих.

Питання постаріння населення є надзвичайно актуальними для України, незважаючи на незначну середню очікувану тривалість життя. Україна входить в групу країн, де тривалість життя становить 65-70 років [69]. За цим показником (67,9 років) вона посідає 123 місце у світі. Якщо середня очікувана тривалість життя в Україні у 1970 р. (70,6 років) була співставною з середньоєвропейською (70,7 років), то у 2005 р. різниця складала 7,3 років. Особливо виразним є відставання українців за тривалістю життя від населення розвинених європейських країн, зокрема, Ісландії (13,6 років), Швейцарії (13,4 років), Швеції (12,6 років), Франції (12,5 років), Норвегії (12,5 років), Іспанії (12,4 років) [16, 31].

Щороку в Україні реєструється близько 30 000 нових випадків захворювання на ТБ. За оцінками ВООЗ, в Україні захворюваність на ТБ складає 94 випадки на 100 тис. населення, проте виявляють лише 70,5 випадків на 100 тис. населення. Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ). У 2015 році виявлено 6878 таких випадків, в той час як за даними ВООЗ оціночна цифра становить 13 000 випадків, що говорить про низький рівень виявлення [111].

За даними ВООЗ в Україні поширеність і захворюваність на ТБ з 2007 р.

мають тенденцію до зниження щорічно в середньому на 4,4% і 3,3%, відповідно.

Спираючись на дані Центра медичної статистики України, у регіонах нашої держави спостерігається значне коливання захворюваності на ТБ (від 50,1 до 123,8 на 100 тис. населення). Найвищі показники захворюваності ТБ зареєстровані у Одеській (123,8), Херсонській (106,1), Дніпропетровській (99,6), Кіровоградській (92,3) областях; найнижчі – Тернопільській (50,1), Харківській (53,4), Луганській (53,8) та м. Київ (53,9) [111].

Серед усіх осіб, які захворіли на ТБ, 77,0 % складають особи 18 – 54 років, тобто люди працездатного віку, така ситуація свідчить про те, що ТБ є причиною економічного навантаження у державі.

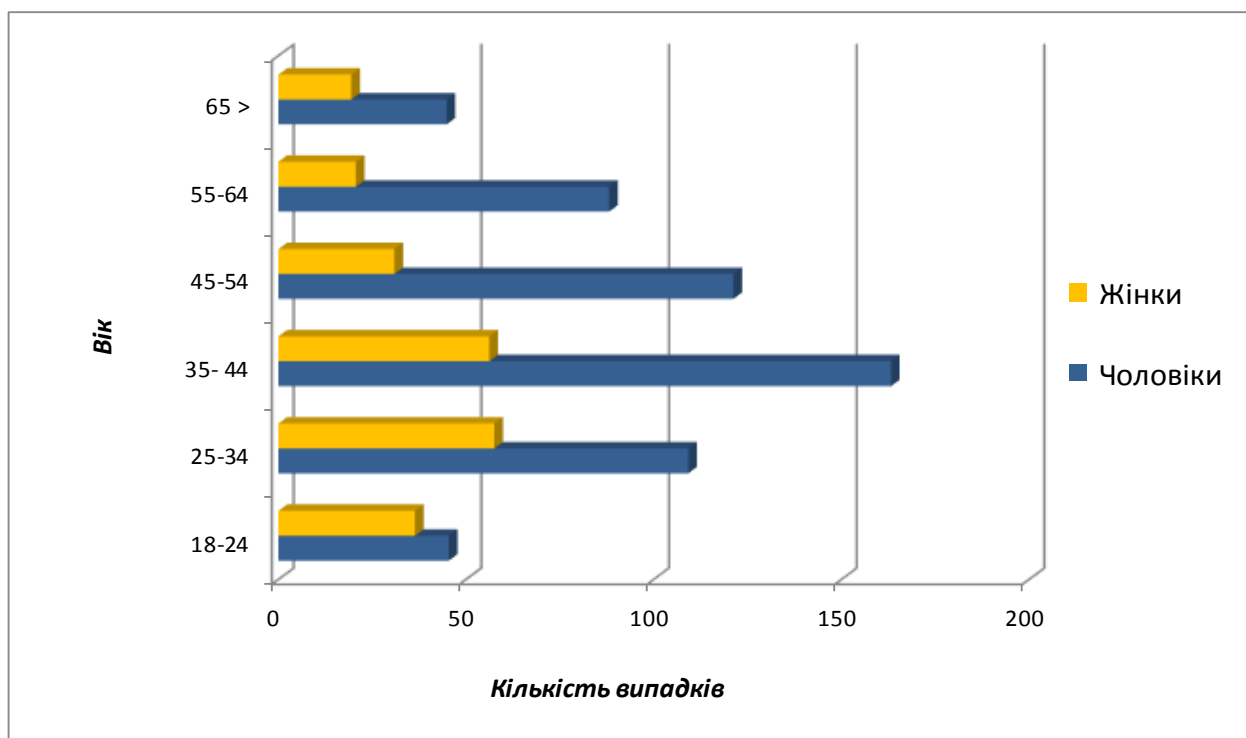


Рис. 1.1. Захворюваність на туберкульоз в Україні серед різних вікових груп у 2015 році (на 100 тис. населення)

Сучасна система охорони здоров'я України характеризується значним відставанням від європейських країн за показниками тривалості життя та смертності. Основними передумовами високого рівня смертності є паління, надмірне вживання алкоголю, зайва вага, недостатня фізична активність та

поряд з невирішеними проблемами стосовно поширення патології серцево-судинної системи, злоякісних новоутворень, високого рівня травматизму та інфекційних захворювань [69].

Ситуація, що стосується захворюваності населення на ТБ в цілому по Україні в залежності від вікових показників наведена на рис. 1.1.

Захворюваність на усі форми активного туберкульозу, та зокрема у Харківській області, у 2015 році склала у групі від 18 до 24 років (чоловіки) – 45,4 на 100 тис. населення по Україні (41,7 – у Харківській області). У жінок цієї ж вікової групи – 36,4 на 100 тис. населення (24,6 – у Харківській області).

У групі від 24 до 35 років захворюваність на усі форми активного туберкульозу склала у чоловіків – 109,2 на 100 тис. населення (84,8 – у Харківській області), жінки – 57,5 (41,9 – у Харківській області). У віковій групі від 35 до 44 років за 2015 рік були зареєстровані наступні показники: захворюваність на усі форми туберкульозу у чоловіків 163,2 на 100 тис. населення (122,4 – у Харківській області), у жінок – 56,2 на 100 тис. населення (30,8 – у Харківській області). Показники захворюваності на активний туберкульоз вікової групи від 45 до 54 років: чоловіки – 121,2 на 100 тис. населення (100,7 – у Харківській області), жінки – 30,9 на 100 тис. населення (20,3 – у Харківській області). У віковій групі від 55 до 64 захворюваність на усі форми туберкульозу у 2015 році була наступна: чоловіки – 88,1 на 100 тис. населення (82,2 – у Харківській області), жінки – 20,6 на 100 тис. населення (16,3 – у Харківській області).

У останній віковій групі, що охоплює хворих старше 65 років, показники захворюваності становлять серед чоловіків – 44,8 (26,7 – у Харківській області), серед жінок – 19,4 (11,1 – у Харківській області).

Наведені дані свідчать про тенденцію до зменшення основних показників щодо захворюваності на туберкульоз в Україні. Однак загалом епідситуація в країні залишається складною із збереженням великої кількості хворих, які є джерелом інфікування мікобактеріями туберкульозу

Епідемія туберкульозу найбільшою мірою вразила осіб молодого та

середнього віку. Істотно зросли всі епідеміологічні показники на туберкульоз в цих вікових групах. Зрушення епідеміологічних показників змусили переглянути ставлення до туберкульозу, основним джерелом якого в ще недавні роки вважали переважно старші та літні групи населення [36].

Все це стало причиною того, що проблемі старечого туберкульозу останні роки приділялося дуже мало уваги. Істотно скоротилася кількість досліджень і публікацій, присвячених вивченню патогенезу, клінічної картини та лікуванню туберкульозу в осіб похилого та старечого віку.

Тим часом ці питання залишаються актуальними, оскільки абсолютна кількість хворих цієї вікової групи та відсоток мікобактеріовиділювачів серед них продовжують збільшуватися, а їх епідемічна небезпека, особливо для дітей, як і раніше, залишається високою [51, 98, 131, 132, 179, 185]. Крім того, важливе значення набуває тенденція до передчасного старіння населення України. Один із провідних українських фтизіатрів - дослідників Б.П. Яценко, спираючись на багаторічний досвід спостережень, писав, що хворі на туберкульоз старіють передчасно. У своїх роботах 60-70 р.р. ХХ сторіччя межею похилого віку хворих на туберкульоз він вважав 50 років [151], 80-90 р.р. у зв'язку із незначним зростанням тривалості життя в Україні – 60 років [159].

Туберкульоз у осіб похилого та старечого віку є однією з головних проблем не тільки фтизіатрії, але і геріатрії. Аж ніяк не випадково навіть в індустріально розвинених країнах з низькими показниками захворюваності на туберкульоз це захворювання стоїть на третьому за частотою місці серед всіх форм легеневої патології у людей похилого віку слідом за неспецифічними запальними захворюваннями і пухлинами легень [42, 145, 179].

Складність проблеми старечого туберкульозу в значній мірі обумовлена труднощами і несвоєчасністю його діагностики. Однією з причин цього є нерегулярність проведення флюорографічних обстежень літніх людей [21]. Туберкульоз у даної вікової групи населення зазвичай виявляється лише при зверненні за медичною допомогою з приводу самих різних і переважно

нехарактерних скарг [23, 39, 56, 117]. Подібне звернення найчастіше буває пізнім через недостатню увагу літніх людей до свого здоров'я і приписування нездужання похилому віку [56].

Особи з хронічними неспецифічними захворюваннями легень і залишковими туберкульозними змінами є групою підвищеного ризику захворювання на туберкульоз. Під маскою загострення неспецифічного захворювання може перебігати туберкульоз, а рентгенологічна картина не завжди дозволяє диференціювати ці зміни. Тому таким хворим поряд з вивченням рентгенологічних змін в динаміці слід обов'язково в період загострення дослідити мокротиння на МБТ не менше 3 разів [107].

Питання патогенезу туберкульозної інфекції в цілому і старечого туберкульозу зокрема знову стали предметом обговорення. Насамперед це торкнулося проблеми співвідношення екзогенної суперінфекції та ендогенної екзацерації. Жвава дискусія про порівняння їх ролі, що розгорнулася в 30-х роках ХХ століття, була в основному підсумована висновком А.Є. Рабухіна, що став афоризмом, на думку якого «екзогенна суперінфекція є чинником, що сприяє ендогенній екзацерації» [95].

До недавнього часу домінуюче значення в патогенезі туберкульозу у осіб похилого та старечого віку мала ендогенна реактивація. Джерелом її служили старі туберкульозні вогнища і склеротичні зміни в легенях та у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах, що сформувалися в первинному та післяпервинному періодах туберкульозної інфекції [74, 95]. Вважають, що специфічні зміни в легенях і у внутрішньогрудних лімфатичних вузлах у хворих похилого віку, які протягом довгих років не виявляли жодних ознак активності, при певних умовах піддаються екзацерації.

Укорінені уявлення про провідну роль ендогенної реактивації при старечому туберкульозі в останні роки переглядаються. Це пов'язано з розробкою і впровадженням у практику методів молекулярної біології, що дозволили зіставляти структуру ДНК мікобактерій, виділених від хворих. Проведені дослідження показали, що мікроепідемії туберкульозу, які

виникають у госпіталях, у притулках для престарілих, у в'язницях та в інших подібних установах, пов'язані переважно з суперінфекцією [138, 141, 142, 153, 154, 187, 217].

Чіткі докази нозокоміальної інфекції, отримані методом типування ДНК, послужили орієнтиром при корекції хіміотерапії туберкульозу, а також стали обґрунтуванням для проведення більш суворих заходів профілактики повторного зараження. Так, загострення туберкульозного процесу, що розвиваються на тлі раніше цілком ефективною хіміотерапії, так само як і підтверджені випадки рецидиву цього захворювання, пояснювалися повторною суперінфекцією іншими штамми збудника. Саме подібна суперінфекція дозволила пояснити і значну частоту медикаментозної стійкості до протитуберкульозних препаратів у хворих, які раніше лікувалися ними. Примітно, що простежені випадки суперінфекції були відзначені переважно у пацієнтів з дефіцитом імунітету із наявністю хронічних захворювань та у хворих на СНІД [33, 47, 134, 154, 157, 191, 213, 214].

Наведені вище дослідження про роль суперінфекції в патогенезі туберкульозу були виконані в благополучних на туберкульоз країнах і стосувалися переважно контингентів осіб середнього віку. Тим не менш подібний патогенез туберкульозу цілком можливий і у людей похилого віку у зв'язку з характерним для них ослабленням імунітету та особливо клітинного його компоненту [1, 2, 123]. Одним з непрямих вказівок на екзогенну суперінфекцію служить значна частота виявлення первинної лікарської стійкості при старечому туберкульозі у осіб, які ніколи в минулому не отримували протитуберкульозних препаратів [38].

Екзогенна суперінфекція стає частою причиною розвитку туберкульозу, в тому числі і в осіб похилого віку, у країнах Західної Європи та Північної Америки.

В Україні, як і в країнах третього світу, в основі патогенезу старечого туберкульозу як і раніше лежить переважно ендогенна реактивація старих специфічних змін, збережених після перенесеного в молодому віці первинного

туберкульозу. Ендогенній реактивації сприяють зниження імунних сил організму, а також хронічні захворювання, зазвичай численні, властиві літньому і старечому віку [95, 118, 211].

Найчастіше туберкульоз легень у осіб похилого та старечого віку виявляють при зверненні їх за медичною допомогою у зв'язку з наявністю інших захворювань [78, 129].

1.2. Генетичне типування МБТ: метод MIRU - VNTR-типування МБТ, визначення генетичних профілів мікобактерій у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп

Туберкульоз залишається однією з найбільш значущих проблем охорони здоров'я. Погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу супроводжується змінами загальної характеристики та клінічного перебігу захворювання [11, 26, 33, 45, 63]. Одним з найважливіших заходів епідеміологічного нагляду за медикаментозно-стійким туберкульозом є генотипування штамів МБТ [6, 59].

Збудник туберкульозу - *Mycobacterium tuberculosis* - характеризується вираженою внутрішньовидовою варіабельністю. У мікобактерій, як і в інших мікроорганізмів, в її основі лежать генетичні перебудови, обумовлені виникненням делецій, інсерцій і мутацій. Картування хромосоми *M. tuberculosis* і порівняльний аналіз геномів ряду штамів мікобактерій туберкульозного комплексу дозволили виявити генетичні структури, що обумовлюють міжштамові відмінності [53, 61, 64].

Історія накопичення знань про мікобактерії сходить до 1882 р., коли Роберт Кох вперше виділив мікобактерій туберкульозу і продемонстрував в досліді на морських свинках, що повільно зростаючі бактерії є збудником захворювання у людини. Разом з іншими близькоспорідненими мікобактеріями *M.tuberculosis* входить до комплексу, який складається з кількох видів (*M.africanum*, *M.bovis*, *M.bovis* BCG, *M.canettii*, *M.microti* і *M.tuberculosis*), що характеризується майже повною гомологією більшості генів [166]. Всі

представники цього туберкульозного комплексу є патогенними бактеріями для людини і/або тварин, за винятком вакцинного варіанту *M.bovis* BCG, який був отриманий Кальметтом та Гереном у першій половині минулого століття шляхом проведення більш двох сотень пасажів *M.bovis* на картопляно-гліцериновому середовищі. Як виявилось, атенуація *M.bovis* пов'язана з послідовною втратою частини генетичного матеріалу, що зробило неможливою реверсію мікроба до вихідного вірулентного стану [197].

До недавнього часу диференціація мікобактерій туберкульозу, виділених з різних вогнищ в організмі хворого з множинною локалізацією туберкульозних уражень, ґрунтувалася головним чином на зіставленні профілів лікарської стійкості культур. Основне питання генотипування – чи представляють клінічні ізоляти (чисті культури мікобактерій, які були виділені із конкретного джерела, наприклад, мокротиння хворого на туберкульоз легень) певний штам. Під штамом розуміють один або кілька ізолятів, при генотипуванні яких з використанням певної системи типування отримують ідентичні результати. Епідеміологічно не пов'язані ізоляти, при використанні одного і того ж методу генотипування, матимуть різні генотипи. Навпаки, епідеміологічно пов'язані ізоляти, що мають спільне джерело походження, мають ідентичні або майже ідентичні патерни генотипування і являють собою один штам [116, 130].

Сучасні методи генотипування, засновані на аналізі профілів ДНК культур МБТ, дозволяють довести їх ідентичність [11].

Перший із широко використовуваних методів, заснованих на молекулярній ідентифікації штамів МБТ, враховував повторюваність так званих інсерційних послідовностей, або вставок, які позначають як IS6110. Сама ця послідовність характерна для комплексу МБТ і відсутня у інших мікобактерій [184]. Число копій IS6110 варіювало від 1 до 20 і більше, при цьому лише менше 0,1% штамів не містило подібних копій [189]. Різні штами МБТ відрізнялися за кількістю цих копій і по ділянках їх інтеграції. [153]. Поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів, що містять IS6110 (RFLP IS6110), лежить в основі описуваного стандартизованого методу

генотипування, вдосконалення якого дозволило запропонувати швидкий метод, заснований на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), специфічної для IS6110, з одночасним рестрикційним аналізом ДНК. Як вважають, результати цього методу повинні збігатися з даними стандартизованого RFLP 186110-методу генотипування. Межі можливостей даного методу виявилися дуже швидко. Так, багато з сайтів вбудовування IS6110 в штаммах, що мають менше 6 копій IS6110, є висококонсервативними, що призводить до низького ступеня поліморфізму, заснованого на IS6110. Більш того, більшість штамів *M. bovis*, включаючи *M. bovis* БЦЖ, містять єдину копію IS6110 [55]. Розроблені методи вторинного типування таких малокопійних штамів дозволили в значній мірі згладити цей недолік, тому що базуються на визначенні інших генетичних елементів, таких як локус прямих повторів (DR), варіабельне число тандемних повторів (VNTR) або поліморфні GC-багаті послідовності .

Розвиток методів молекулярного типування та їх застосування для вивчення епідеміології туберкульозу дозволили виділити серед *M. tuberculosis* родинні штами, складові генотипічні кластери [8, 22, 59, 87, 148, 149].

Співвідношення генотипів у популяціях збудника туберкульозу може істотно відрізнятись в різних країнах і географічних регіонах світу [34, 35, 44, 46, 54, 63, 67, 76, 103, 125, 140, 143, 155, 174, 183, 189, 204]. При цьому слід враховувати, що, внаслідок недостатнього опрацювання критеріїв приналежності до генетичного сімейства (лінії), класифікація ізолятів *M. tuberculosis* на основі зіставлення їх профілів споліготипування і MIRU-VNTR-типуювання з наявними в комп'ютерних базах даних SITVITWEB [147] і MIRU-VNTRplus [164] умовна.

В останні роки велику увагу приділяють вивченню генетичних локусів *M. tuberculosis*, що містять різну кількість тандемних повторів (variable number of tandem repeat, VNTR), і оцінці ефективності використання різних комбінацій цих маркерів для генотипування ізолятів збудника туберкульозу [5, 63, 133]. Всього в геномі *M. tuberculosis* було виявлено кілька десятків таких локусів.

Кожен повтор являє собою послідовність певної довжини; кількість цих повторів може варіюватись у різних штамів, що і визначає загальну протяжність локусу. Історично VNTR також називають MIRU (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units) [156, 200], деякі з них - QUB (Queen, s University of Belfast) або ETR (Exact Tandem Repeat) [156]. Оскільки довжина повторюваних одиниць відома, то за розміром отриманого в ході ПЛР амплікона можна розрахувати кількість VNTR-копій у даному локусі. В результаті виходить цифровий профіль, де кожна цифра відповідає кількості тандемних повторів у певному локусі [27, 103].

В даний час не існує єдиної загальноприйнятої схеми MIRU - VNTR-типуювання [6, 27, 61 , 133].

Для аналізу даних MIRU-VNTR-типуювання була створена он-лайн база даних - MIRU-VNTRplus (<http://www.miru-vntrplus.org>), яка також включає інформацію стосовно профілів IS6110-RFLP-типуювання та сполігопрофілів штамів *M. tuberculosis* [46, 68, 116]. Ця база зручна і проста у використанні, проте вона містить інформацію тільки про 186 штамів, що представляють різні генетичні сімейства, і не поповнюється новими даними, що ускладнює класифікацію ізолятів, MIRU-VNTR профілі яких не представлені в даній базі.

Різноманітні генетичні сімейства МБТ представлені в різних географічних регіонах, наприклад, Beijing в Азії, Haarlem, LAM (Latin American and Mediterranean) у Європі, M. Africanum в Африці, URAL / Uganda 1, Siberian (S) на території Росії, а також неідентифіковані штами, умовно названі генотипами індивідуальних профілів (GIP). В цілому ряді спостережень виявлено, що випадки важкого перебігу і неефективного лікування часто пов'язані із зараженням штамми МБТ генетичної групи Beijing та LAM [44, 59, 62, 103, 116, 155, 177, 186, 188, 189, 199, 200, 201].

У своєму дослідженні О. О. Ляшенко [63] вказує на те, що різні генотипи МБТ мають не тільки біохімічні відмінності, але і по-різному впливають на перебіг туберкульозного процесу. Наприклад, деякі генотипи частіше викликають генералізовані форми туберкульозу легень і більшою мірою

несприятливо впливають на результат лікування туберкульозного процесу. Встановлено, що штами МБТ, що відносяться до сімейства Beijing, здатні розмножуватися в макрофагах людини в 4-8 разів швидше в порівнянні з іншими штамми, що обумовлює їх високу трансмісивність [64].

Генотип Beijing привертає увагу з точки зору оцінки вірулентності штамів, відомості про яких суперечливі: у ряді робіт показана підвищена вірулентність *M. tuberculosis* генотипу Beijing в організмі мишей [19, 20], в той час як за даними інших досліджень окремі штами цього генотипу мають різні рівні вірулентності [64]. Доведена підвищена виживаність і швидкість розмноження в людських макрофагах, висока здатність до передачі (трансмісивність) штамів цього генотипу [67, 175, 220, 221]. Показано, що високий рівень варіабельності генів реплікації, репарації та рекомбінації штамів Beijing може забезпечувати їх кращу адаптацію до змін навколишнього середовища. Вважають, що штами генотипу Beijing здатні «обходити» захисний бар'єр, сформований BCG вакциною [174].

Штами сімейства Beijing широко циркулюють у місцях позбавлення волі в Росії і країнах колишнього СРСР, представляючи тим самим резервуар поширення цього генотипу [24, 25, 138, 141, 206, 227].

Відповіді на питання: чи є приналежність збудника до генотипу Beijing фактором, що визначає тяжкість клінічної картини захворювання - суперечливі. При цьому інфікування штамми генотипу Beijing є фактором ризику наростання лікарської стійкості у випадку низької прихильності до лікування та у випадку переривання хіміотерапії [63].

Неоднозначність результатів, отриманих в різних регіонах світу, може бути наслідком переважання тих чи інших клонів даного генотипу. З появою даних про епідемічну та клінічну значущість штамів генотипу Beijing виникла необхідність їх точної ідентифікації.

Відзначено, що для МБТ сімейства Beijing характерна стійкість до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), вони частіше викликають туберкульоз у осіб молодого віку та генералізовані форми туберкульозного

процесу [186]. У зв'язку з цим МБТ сімейства Beijing вважаються найбільш епідемічно небезпечними, і важливо знати їх поширеність на певних територіях.

Однак достовірних відмінностей в ефективності лікування вперше виявлених хворих з поширеними важкими формами туберкульозу легень залежно від виділених штамів МБТ не виявлено.

На території України проводилося кілька досліджень визначення генотипів мікобактерій туберкульозу [33, 34, 35, 62, 63, 76, 125]. О.Ю.Чередник (2013) вказує на розповсюдженість на території м. Київ МБТ сімейства Beijing, особливо із ETR-VNTR-профілем 42425 [125]. Однак жодне із досліджень в Україні не було пов'язане із ідентифікацією сімейств збудника ТБ у хворих різних вікових груп.

Отримані результати на підставі вивчення генотипів МБТ в перспективі дозволять удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз легень.

1.3. Клінічний перебіг ТБ легень у хворих різних вікових груп

Характер клінічних проявів старечого туберкульозу рідко ставав предметом досліджень в останні роки. Традиційні уявлення про їх зв'язок з особливостями патогенезу туберкульозу не зазнали істотних змін. Так, екзацербация процесу в залишкових змінах, що збереглися після перенесеного первинного туберкульозу, особливо в запнілих внутрішньогрудинних лімфатичних вузлах, відрізняється гострим початком і бурхливим прогресуючим перебігом з вираженими симптомами загальної інтоксикації. Якщо джерелом інфекції є вогнищеві зміни в легеневій тканині, то в половині випадків захворювання розвивається поступово, а в їх клінічній симптоматиці переважають локальні порушення [7, 10, 14, 23, 29, 43]. В цілому клінічні прояви туберкульозу у осіб похилого та старечого віку бувають досить яскраво вираженими та не мають якихось специфічних особливостей, що відрізняються

від ознак захворювання, що розвивається, у осіб молодого віку [43, 51, 98, 99, 124].

Частота і ступінь вираженості загальних та локальних порушень при старечому туберкульозі визначаються своєчасністю виявлення процесу, його поширеністю і клінічною формою захворювання. Як і в минулому, домінуючою формою залишається інфільтративний туберкульоз легень [7, 10, 50, 98], але частіше стала відмічатися казеозна пневмонія [10, 95]. Дисеміновані процеси займають друге за частотою місце серед клінічних форм старечого туберкульозу. Однією з його характерних особливостей залишається значна частота міліарного туберкульозу. Показово, що саме ці форми захворювання домінують серед усіх недіагностованих за життя випадків старечого туберкульозу [36, 39, 43, 56, 60, 75, 84].

Позалегеневі локалізації процесу виявляють у 6-16 % хворих похилого та старечого віку, що страждають різними клінічними формами туберкульозу легень [107].

Бактеріологічне дослідження мокротиння на присутність мікобактерій залишається найбільш простим, доступним та інформативним методом діагностики туберкульозу в осіб похилого віку. Кашель з виділенням мокротиння у хворих похилого віку відмічається навіть частіше, ніж у молодих (у 71-97 % випадків), а збудники туберкульозу при повторній бактеріоскопії мазків мокротиння виявляються в 60-62 % випадків [32, 78, 92, 97, 105, 110].

Рентгенологічні зміни при туберкульозі легень у хворих похилого та старечого віку, на думку більшості сучасних авторів, відрізняються значною поширеністю та частотою атипової (у тому числі нижньодолевої) локалізації. Порожнини розпаду виявляють у 53-82,4 % таких хворих [58, 60, 144, 193, 203, 215, 216]. Нехарактерність рентгенологічних змін при старечому туберкульозі зумовлена не тільки частотою аденогенного генеза процесу, але й розвитком його на тлі вираженого пневмосклерозу та емфіземи, а нерідко на тлі застійних змін у легенях. Істотного впливу на клініко-рентгенологічну симптоматику старечого туберкульозу надають ураження бронхів, які реєструються у значній

більшості хворих (до 73% випадків, в тому числі специфічні у 35%) з вперше виявленим старечим туберкульозом [7, 89, 218, 219, 225, 226].

Особливе значення у розвитку та перебігу старечого туберкульозу має зниження імунних можливостей організму, характерне для даної вікової групи. Проявом цього служить ослаблення і навіть повне згасання шкірних реакцій на введення туберкуліну. За даними сучасних досліджень негативні реакції на внутрішньошкірне введення туберкуліну (проба Манту) відзначаються у 30-33% хворих похилого віку. Ознакою імунодефіциту та особливо його клітинної ланки у хворих даної вікової групи служить більш виражене, ніж у молодих, зменшення кількості Т-лімфоцитів переважно за рахунок субпопуляції хелперів. Ослаблення функціональної активності цих клітин проявляється зниженням реакції бластоутворення на специфічний (туберкулін) і неспецифічний (фітогемагглютинин) подразники [1, 2, 8, 18].

У літніх людей факторами ризику туберкульозу слід вважати сукупність ряду умов, що знижують імунітет: куріння, важкі хронічні захворювання, стресові ситуації, вплив радіації, тривалий прийом медикаментів з імунодепресивною дією [82, 135].

Перебіг туберкульозу легень у осіб похилого та старечого віку має клінічні та імунологічні особливості. Зокрема, відзначають торпідний перебіг процесу, низький рівень гуморальних та клітинних імунних реакцій [1, 2 , 184]. В основі цього можуть лежати функціональна недостатність органів імунної системи, пов'язана з частковою загибеллю імунокомпетентних клітин при старінні, або посилення супресорної активності Т-лімфоцитів. При старінні відбувається вікове падіння сили імунної відповіді, змінюється співвідношення субпопуляції лімфоцитів, знижуються рівень гіперчутливості уповільненого типу та проліферативна відповідь на мітогени та мікробні антигени [145]. За даними J. Liu та співавт. [176], старіння організму супроводжується збільшенням кількості супресорів та їх функціональної активності. Туберкульоз легень у свою чергу викликає порушення субпопуляційних взаємовідношень лімфоцитів [168]. У результаті, очевидно, може наступати глибока

дизрегуляція функціонування імунної системи, що в кінцевому підсумку призводить до порушення формування протиінфекційного імунітету [182].

Таким чином, у хворих похилого та старечого віку туберкульозний процес перебігає на тлі вікових змін імунної системи, які, очевидно, змінюють характер імунної відповіді на мікобактерії.

Розвиток туберкульозу сам по собі також призводить до активації механізмів самообмеження імунної відповіді. Отже, активний туберкульоз і старіння виявляють однонаправлений вплив, пригнічуючи здатність організму формувати імунну відповідь [1].

1.4. Супутня патологія у хворих на ТБ легень різних вікових груп

Термін коморбідність (comorbidity) вперше запропонував A.R. Feinstein у 1970 р., позначаючи співіснування двох та / або більш синдромів чи захворювань у одного пацієнта, які збігаються у часі. При цьому мозаїчність, стертість, переплетіння скарг та симптомів роблять процес діагностики захворювань і лікування хворих складним, важким та часто нестандартним. Все це повною мірою відноситься і до хворого на туберкульоз легень. Кожне фонове захворювання вносить свою специфіку у перебіг туберкульозного процесу, при цьому захворювання мають обтяжливий вплив, що робить туберкульоз тривалий час нерозпізнаваним, пізно діагностованим [60, 126].

Серед причин прогресування, негативної динаміки туберкульозного процесу, неефективності лікування хворих на туберкульоз, поряд з ухиленням від лікування і несистематичним прийомом протитуберкульозних препаратів, медикаментозною стійкістю слід виділити супутні, фонові захворювання, їх загострення у період прийому антимікобактеріальних препаратів. Частота супутніх захворювань у хворих на туберкульоз коливається в широких межах від 1-5 до 75,0 – 87,0 %. Великий діапазон частоти розвитку побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати пояснюється відмінністю спостережуваних хворих за віком, статтю, супутніми захворюваннями, методиками лікування [4,

12, 56, 225]. Нерідко реєструється кілька супутніх захворювань, при цьому 1-2 з них є прогресуючими, набувають роль основного процесу.

Структура супутніх захворювань різноманітна. Часто туберкульоз розвивається на тлі алкоголізму, захворювань бронхо-легеневої, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, у осіб, які тривалий час приймають кортикостероїди, ВІЛ-інфікованих [57, 72, 80, 81, 146, 185, 210].

Поширені уявлення про нехарактерність та атиповість клінічних проявів старечого туберкульозу обумовлені наявністю супутніх захворювань, які часто маскуються і суттєво ускладнюють діагностику інфекції, що розвивається. Найчастіше такими супутніми захворюваннями є неспецифічні ураження легень, патологія серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту та інші порушення, що стають супутниками старості [41, 49, 102, 113, 123].

Згідно з даними літератури [78], у хворих віком старше 60 років реєструється 5 і більше захворювань, кількість яких прогресивно збільшується з віком.

У переважної більшості хворих похилого та старечого віку на туберкульоз визначаються різні супутні захворювання, серед яких переважають ІХС (65,0 %), артеріальна гіпертонія (50,0 %), хронічний бронхіт (50,0 %), атеросклероз центральних і периферичних артерій (35,0 %) [127, 128, 137].

Деякі дослідники прийшли до висновку, що структура і клінічна вираженість супутніх захворювань у чоловіків і жінок різні. Скарги чоловіків літнього віку були обумовлені хронічним ураженням бронхолегеневої системи, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, пристрастю до алкоголю, у жінок - гіпертонічною хворобою, захворюваннями жовчовидільної системи [162, 193, 205, 208].

Як показує аналіз, в даному віці відмічається більш швидкий розвиток атрофії альвеолярної тканини, зменшення дифузної поверхні легень, погіршення показників газообміну. У процесі старіння структурні та обмінні зміни серця і судин призводять до функціонального порушення системи

кровообігу. Додаткове навантаження в такому стані призводить до розвитку дихальної недостатності. Туберкульоз легень у осіб похилого та старечого віку часто (66,1 %) протікає з порушеннями кислотно-лужного складу. Основний тип порушень представлений дихальним ацидозом (25,2 %). Дихальний алкалоз і метаболічний ацидоз спостерігаються рідше. Це обумовлено супутньою патологією і розвитком таких захворювань як цукровий діабет, анемія, ниркова та печінкова недостатність, які призводять до накопичення недоокислених продуктів метаболізму [8, 37, 52, 58, 89, 104].

Приєднання до туберкульозу легень хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) значно ускладнює перебіг захворювання [139, 218, 219]. ХОЗЛ можливі при всіх формах туберкульозу легень, частота їхнього виявлення залежить від терміну перебігу специфічного процесу і від виразності залишкових змін в легенях [192].

Цукровий діабет підвищує схильність хворих до туберкульозу легень. Відмінності клінічної симптоматики та перебігу туберкульозу легень у хворих на цукровий діабет 1-го (ЦД 1) і 2-го типів (ЦД 2) є одним з важливих аспектів проблеми поєднаної патології. Так, розвиток діабету зазвичай передуює встановленню діагнозу туберкульозу. Однак при ЦД 1 цей часовий проміжок найчастіше перевищує 5 років, а при ЦД 2 зазвичай буває більш коротким. Початкові прояви туберкульозу у більшості хворих на ЦД 1 гострі, а темпи прогресування процесу - більш бурхливі на відміну від хворих ЦД 2, у яких частіше відзначається непомітний початок туберкульозу легень [37, 150, 211].

Провідним чинником, що визначає зазначені особливості клінічних проявів туберкульозу у хворих різними типами цукрового діабету, слід вважати вікові відмінності між хворими цих груп. Ці відмінності зумовлені тією обставиною, що ЦД 1 виникає переважно вже в підлітковому та юнацькому віці, а ЦД 2 - у осіб похилого та старечого віку. Саме вікові відмінності визначають особливості клінічної симптоматики та відмінностей патогенезу у хворих з різними типами цукрового діабету. Дослідники прийшли до висновку, що розвиток туберкульозу у хворих на ЦД 1 в значній мірі було наслідком

екзогенної інфекції, а при ЦД 2 домінувала ендогенна реактивація раніше придбаної латентної інфекції. Крім того, відмінності клінічної симптоматики та перебігу туберкульозу при ЦД 2 в значній мірі пояснюється частою наявністю у них захворювань серцево-судинної системи, а також ураженням органів дихання та травного тракту, супутніми похилому віку [7, 15, 29, 48, 74, 79, 94].

1.5. Основні методи лікування ТБ легень у хворих різних вікових груп

Туберкульоз в осіб похилого та старечого віку є на сьогодні однією з актуальних і складних проблем [182]. Такі хворі, як правило, мають кілька тривало існуючих захворювань, кожне з яких має свої специфічні прояви, особливості перебігу, ускладнення, різний прогноз і вимагає відповідної індивідуалізованої терапії, створюють передумови для розвитку побічних реакцій на протитуберкульозні препарати у цієї категорії хворих [18, 25, 29, 34].

Проведення інтенсивної хіміотерапії на початковому етапі лікування ТБ вважається одним з основних факторів подолання сучасної епідемії цього захворювання. Більш висока її ефективність при лікуванні старечого туберкульозу підтверджена окремими нечисленними дослідженнями [98]. Однак побоювання побічної дії протитуберкульозних препаратів залишається головною причиною, що обмежує призначення інтенсивної хіміотерапії особам похилого та старечого віку.

Вивчення особливостей перебігу ТБ легень у осіб похилого та старечого віку сприяє визначенню терапевтичної тактики і вибору найбільш оптимальних варіантів лікування ТБ та супутніх захворювань у кожному конкретному випадку [34, 78, 95, 117].

Питання терапії старечого туберкульозу залишаються найменш висвітленими в сучасній літературі. За даними одних авторів, основні принципи лікування старечого туберкульозу, які склалися за останнє десятиліття,

передбачали виключення прийому відразу багатьох лікарських препаратів, часто зниження їх доз та призначення протягом багатьох місяців не 1 раз на день добову дозу, а переважно в 2-3 прийоми [32, 54, 68, 75]. Інші автори відзначають, що в даний час у зв'язку зі зміною епідемічної ситуації необхідне на першому інтенсивному етапі лікування призначення не менше чотирьох протитуберкульозних препаратів [134, 198]. У доступній літературі опубліковані лише матеріали окремих досліджень, невеликих за обсягом і не тривалих за термінами спостереження. Проте вони встановили можливість підвищення інтенсивності хіміотерапії туберкульозу у літніх пацієнтів.

Особливості фармакокінетики, що характерні для літнього віку, істотно впливають на переносимість та ефективність специфічної хіміотерапії [89, 96, 118, 156]. Старіння організму, що супроводжується прогресуючим виснаженням компенсаторного потенціалу його гомеостатичних систем, інволюцією морфологічних структур і ослабленням їх функції, змінює кінетичну і динамічну фази дії фармакологічних засобів. Сучасні дослідження з геронтофармакології виділили наступні особливості фармакокінетики у літньому віці: зниження моторики кишечника і ослаблення кровотоку, що уповільнюють всмоктування препаратів; зниження маси тіла і відносне зневоднення тканин, підвищують концентрацію лікарських засобів в них; зниження білкового зв'язування препаратів через різке зниження рівня альбумінів; ослаблення функції печінки і нирок, яке уповільнює метаболізм та екскрецію лікарських засобів; зменшення кількості рецепторів і медіаторів у центральній нервовій системі, що переключує дію препаратів [14, 20, 55].

При призначенні стандартних режимів хіміотерапії хворим на туберкульоз легень похилого та старечого віку рекомендується враховувати особливості клінічних проявів старечого туберкульозу, які з найбільшою ймовірністю можуть прогнозувати переносимість протитуберкульозних препаратів [45, 99, 117]. Гострий розвиток туберкульозного процесу з вираженою інтоксикацією, значна поширеність змін у легенях за відсутності супутньої патології з боку серцево-судинної системи дозволяють припускати

задовільну переносимість інтенсивних режимів хіміотерапії у хворих похилого та старечого віку. Навпаки, непомітний малосимптомний початок туберкульозного процесу, слабка вираженість проявів інтоксикації, торпідний перебіг туберкульозного процесу і супутня патологія серцево-судинної системи можуть прогнозувати погану переносимість стандартної хіміотерапії [12, 27, 33, 98].

Незворотні побічні реакції, що змушують змінити стандартний режим хіміотерапії, виникають у пацієнтів з вираженою патологією серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця), яка супроводжується вогнищевими і дифузними змінами міокарда за даними ЕКГ, а також у хворих з вказівками на перенесений раніше інфаркт міокарда.

Незворотні побічні реакції найчастіше виникають в ранні строки проведення інтенсивної терапії, переважно протягом перших 10 днів після її початку. Вони зазвичай мають токсико-алергічний характер і проявляються порушеннями з боку трьох систем органів і більш.

Переборні побічні реакції зазвичай виникають в завершальному періоді інтенсивного етапу хіміотерапії, вони мають переважно токсичний характер і відрізняються від непереборних реакцій меншою поширеністю [27, 39, 44, 56].

Найбільшої лікарської уваги вимагають перші десять днів АМБТ старечого туберкульозу, так як саме в цей термін виникає більше половини всіх неусувних побічних реакцій. Для оцінки характеру побічних реакцій на АМБП основного ряду необхідно проводити щомісячний моніторинг показників загального аналізу крові та сечі, функцій печінки і нирок, показників ЕКГ [34, 96].

Деякі дослідники вважають [113], що немолодому хворому показаний інтермітуючий прийом з перших днів лікування. Це пов'язано з тим, що дезінтоксикаційна функція печінки та інших органів, знешкоджуючих АМБП, у людей похилого віку знижена, і тому виникає загроза кумуляції АМБП, особливо таких, які мають тривалий період виведення (рифампіцин). У цій ситуації літніх людей, у яких є прямі показання до хіміотерапії, треба починати

лікувати в період інтенсивної фази не з щоденного прийому АМБП, а інтермітуючою схемою.

Питання хірургічного лікування старечого туберкульозу в останні роки не ставали предметом досліджень. На противагу цьому раннє призначення і постійне застосування засобів симптоматичної та патогенетичної терапії розглядаються як необхідний компонент терапевтичної тактики при старечому туберкульозі. Передусім це стосується використання засобів імуномодельючої та імуностимулюючої дії, які помітно підвищують ефективність хіміотерапії [57].

Лікування літніх хворих в умовах стаціонару повинно бути тривалим через супутні захворювання і вікові особливості легеневої тканини, яка в значній мірі втрачає еластичність і здатність утворення грануляційної тканини [23, 45, 224].

Основні принципи лікування старечого туберкульозу, що склалися за останні десятиліття, передбачали використання мінімальних терапевтичних доз, неприпустимість застосування одночасно 4-5 хіміопрепаратів, переважне призначення інтермітуючих режимів. Подібна тактика хіміотерапії стала традиційною і суттєво відрізняється від сучасної концепції хіміотерапії туберкульозу, сформульованої ВООЗ. Стандартні режими хіміотерапії ВООЗ добре зарекомендували себе при лікуванні туберкульозу у молодих. Однак можливість їх використання, їх ефективність, а також переносимість при старечому туберкульозі залишаються до кінця нез'ясованими. Тому вивчення можливості проведення, ефективності і переносимості інтенсивної протитуберкульозної терапії у осіб похилого та старечого віку є актуальною проблемою фтизіатрії [134].

Узагальнюючи проаналізовану літературу, можна зауважити, що різке постаріння населення є найважливішою проблемою в житті будь-якої держави - ось чому назріла крайня необхідність у розширенні геронтологічних досліджень.

За науковими прогнозами соціологів, демографічне постаріння людей буде продовжуватися. Епідемія туберкульозу, що розгорнулася в нашій країні за останнє десятиліття, стала наслідком соціальних і економічних потрясінь. На тлі зміненої епідемічної ситуації із захворюваністю на туберкульоз вікова характеристика змінилася: погіршилися всі його епідеміологічні показники серед контингентів хворих молодого і середнього віку, наслідком чого стало ослаблення уваги до проблеми захворюваності на туберкульоз серед літніх хворих.

Проблема ТБ у хворих похилого та старечого віку має в даний час велике практичне значення. Відзначається факт «постаріння» ТБ, тобто підвищення питомої ваги хворих похилого та старечого віку в загальній структурі захворюваності на ТБ. Продовжує наростати захворюваність на ТБ, а епідеміологічна небезпека даної вікової групи залишається високою, особливо для дітей.

У осіб похилого та старечого віку труднощі діагностики туберкульозу обумовлені малосимптомним перебігом захворювання, нашаровується симптоматикою супутніх захворювань, маскуючих клінічні прояви туберкульозу.

У сучасній літературі недостатньо висвітлені питання патоморфозу і особливостей клінічних проявів туберкульозу у осіб похилого та старечого віку. Недостатньо ефективні традиційні методи діагностики і лікування.

Таким чином, необхідне вивчення епідеміологічних і клінічних аспектів ТБ легень у осіб похилого та старечого віку в сучасних епідеміологічних умовах. Туберкульоз в похилому і старечому віці - актуальна проблема сучасної фтизіатрії і геріатрії, важлива в клінічному, терапевтичному, епідеміологічному та соціально-економічному відношенні.

Останнім часом переглядаються уявлення про патогенетичні механізми розвитку туберкульозу у пацієнтів похилого та старечого віку. Зважаючи на швидкий розвиток молекулярно-генетичних методів дослідження, сучасні тенденції у науці, в світі широко використовується генотипування МБТ для

визначення сімейств та штамів збудника. Так, доведено, що у популяціях із швидким поширенням туберкульозу слід очікувати виявлення великих кластерів ідентичних штамів. Навпаки, виявлення поодиноких унікальних ізолятів говорить про давність зараження та ендогенну реактивацію вогнища інфекції.

На території України циркулюють мікобактерії сімейств Beijing, LAM, Haarlem та генотипи індивідуальних профілей (умовно названі GIP), але, враховуючи міграцію населення, сучасний стан популяційно-генетичного складу МБТ невідомий.

Досліджень щодо особливостей клінічного перебігу та ефективності лікування ТБ легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипів МБТ не проводилося. У літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені порівняльному аналізу даних генетичного дослідження МБТ і клініко-рентгенологічної характеристики ТБ. 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.

Матеріал даного розділу відображено у статті:

1. Константиновська, О.С. Туберкульоз у пацієнтів похилого та старечого віку: особливості патогенезу, клініко-рентгенологічного перебігу, лікування [Текст] / Константиновська О.С. // Туберкульоз, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. – 2016. – 3 (26). - С. 86-92. Журнал зареєстровано у наукометричних системах Science Index, Google Scholar.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження та груп хворих

З метою вивчення особливостей клінічного перебігу та ефективності лікування нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп в залежності від генотипів МБТ проводилось проспективне дослідження клініко-анамнестичних, рентгенологічних, лабораторних та молекулярно-генетичних показників у 115 хворих на ТБ легень.

У дослідження були включені пацієнти різних вікових груп, які вперше поступали до відділень Комунальних закладів охорони здоров'я «Обласна туберкульозна лікарня №1» (КЗОЗ «ОТЛ № 1») та «Обласна туберкульозна лікарня № 3» (КЗОЗ «ОТЛ № 3») Харківської області та відповідали критеріям включення/виключення. До критеріїв включення пацієнтів у дослідження відносили нові випадки ТБ легень, відсутність попередніх епізодів лікування ТБ, наявність МБТ у харкотинні, а також розповсюдженість туберкульозних змін у легенях рентгенологічно (ураження більше двох сегментів). Критеріями виключення хворих із дослідження були 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.

Більшість хворих в обох групах незалежно від віку - мешканці міста (табл. 2.1). 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

Таблиця 2.1

**Умови життя та соціальна адаптація хворих на нові випадки ТБ
легень різних вікових груп в залежності від статі**

Показник	Група 1 (n=57)				Група 2 (n=58)			
	Жінки, n=18		Чоловіки, n=39		Жінки, n=11		Чоловіки, n=47	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Проживання								
Місто	8	44,4	27	69,2	6	54,5	26	55,3
Обласний центр	4	22,3	3	7,7	3	27,3	7	14,9
Село	6	33,3	9	23,1	2	18,2	14	29,8
Сімейний стан								
Мають сім'ю	9	50,0	19	48,7	5	45,4	11	23,4
Не мають сім'ї	9	50,0	20	51,3	6	54,5	36	76,6
Епізоди позбавлення волі								
Так	1	5,6 [#]	13	33,3 ^{*,#}	1	9,1 [#]	25	53,2 ^{*,#}
Ні	17	94,4	26	66,7 [*]	10	90,9	22	46,8 [*]
Патологічний потяг до алкоголю								
Так	3	16,7 [*]	19	48,7	6	54,5 [*]	32	68,1
Ні	15	83,3	20	51,3	5	45,4	15	31,9
Патологічний потяг до наркотичних речовин								
Так	0	0 ^{*,#}	0	0 ^{*,#}	1	9,1 [#]	13	27,7 ^{*,#}
Ні	18	100,0	39	100,0	10	90,9	34	72,3
Наявність житла								
Так	16	88,9	32	82,1	9	81,9	39	83,0
Ні	2	11,1	7	17,9	2	18,2	8	17,0
Освіта								
Неповна середня	4	22,2	5	12,8	7	63,4	24	51,1
Середня спеціальна	11	61,1	27	69,3	4	36,4	21	44,7
Вища	3	16,7	7	17,9	0	0	2	4,2

Примітки:

1. * – значення показника достовірно відрізняється між групами 1 та 2 ($p < 0,05$);

2. # - значення показника достовірно відрізняється всередині групи, ($p < 0,05$).

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.

У групі 2 спостерігається тенденція до самотності / відсутності сім'ї серед чоловіків в 36 (76,6 %) випадках та в 6 (54,5 %) випадках серед жінок, в той час як серед хворих групи 1 самотніх лише половина (чоловіків – 20 (51,3 %) та жінок – 9 (50 %)).

За такими критеріями, як «наявність житла» та «освіта», хворі розподілилися досить рівномірно, будь-якої статистичної значущості за статтю та віком не знайдено.

Більше половини (53,2 %) чоловіків, молодших за 65 років, мали епізоди перебування в місцях позбавлення волі, в той час лише одна жінка (9,1 %) побувала там, серед групи старшого віку – у в'язниці протягом життя побували 13 чоловіків (33,3 %) та 1 жінка (5,6 %) ($p > 0,05$).

Патологічний потяг до алкоголю серед осіб групи 2 був приблизно однаковим, у чоловіків трохи більше, ніж у жінок - 32 (68,1 %) та 6 (54,5 %) відповідно. У групі 1 (понад 65 років) алкогольна залежність виявлялася значно частіше серед чоловіків, ніж серед жінок – у 19 (48,7 %) проти 3 (16,7 %) відповідно ($p < 0,05$).

Серед молодих чоловіків вживання наркотичних речовин зустрічалося в 13 (27,7 %), в той час серед жінок – в 1 (9,1 %) випадках ($p < 0,05$). Жоден із хворих понад 65 років – ненаркозалежний ($p < 0,05$).

2.2. Методи обстеження хворих

Для обстеження хворих використовувались наступні методи дослідження: вивчення анамнестичних даних, медичної картки стаціонарного хворого; клінічні (вивчення скарг, температурної реакції; огляд хворих, їх фізикальне обстеження).

Аналізуючи скарги хворих, було виділено бронхо-легенево-плевральний, геморагічний, гарячковий, інтоксикаційний синдроми, а також синдром дихальної недостатності (табл.2.2.1). Виділяли три ступені хронічної дихальної недостатності: перший ступінь – задишка з’являлася під час значного фізичного навантаження; другий ступінь – задишка виникала під час незначного фізичного навантаження; третій ступінь – задишка виникала в стані спокою.

Таблиця 2.2.1

Скарги, симптоми та синдроми у хворих на ТБ легень різних вікових груп

Наявність		Група 1 (n=57)		Група 2 (n=58)	
		абс.	%	абс.	%
Бронхо-легенево-плевральний синдром					
Кашель	незначний	27	47,3	25	43,1
	помірний	27	47,3	30	51,7
	надсадний	3	5,4	3	5,2
Виділення мокротиння		54	94,7	57	98,3
Біль в грудній клітці		5	8,8	3	5,2
Синдром дихальної недостатності					
Дихальна недостатність	1 ступеню	19	33,3	25	43,1
	2 ступеню	29	50,9	28	48,3
	3 ступеню	4	7,0	4	6,9
	всього	52	91,2	57	98,3
Синдром кровохаркання або легеневої кровотечі					
Кровохаркання/ легенева кровотеча		5	8,8*	16	27,6*
Гарячковий синдром					
Підвищення температури тіла вище 38 С		19	33,3*	32	55,2*
Астено-вегетативний синдром					
Головний біль		11	19,3	9	15,5
Загальна слабкість		57	100	54	93,1

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється між групами 1 та 2 ($p < 0,05$).

Клінічний стан визнавався важким при наявності будь-якої із зазначених нижче ознак: а) гектична лихоманка, що супроводжується підйомами

температури вище 38 градусів С, профузним потовиділенням, тремором та різким занепадом сил, б) дихальна недостатність 2-3 ступенів, в) серцева недостатність 3-4 функціонального класу, г) різке зниження ваги – кахексія: показник індексу маси тіла (кг/м²) нижче 16 при нормі 18,5-25,0 од.; д) ускладнення ТБ строго до припинення даних станів: легенева кровотеча, кровохаркання, спонтанний пневмоторакс, емпієма плеври.

Таким чином, у хворих на легеневий ТБ найчастіше зустрічалися бронхо-легенево-плевральний синдром (по 100,0 % у кожній із груп), астено-вегетативний синдром (100,0 % у групі 1 та 93,1 % у групі 2) та синдром дихальної недостатності (91,2 % та 98,3 % у групах 1 та 2 відповідно) ($p > 0,5$). Гарячковий (55,2 % проти 33,3 %) синдром та синдром кровохаркання /легеневої кровотечі (27,6 % проти 8,8 %) превалювали в групі 2, тобто серед хворих віком до 65 років ($p < 0,05$) (Рис.2.2.1).

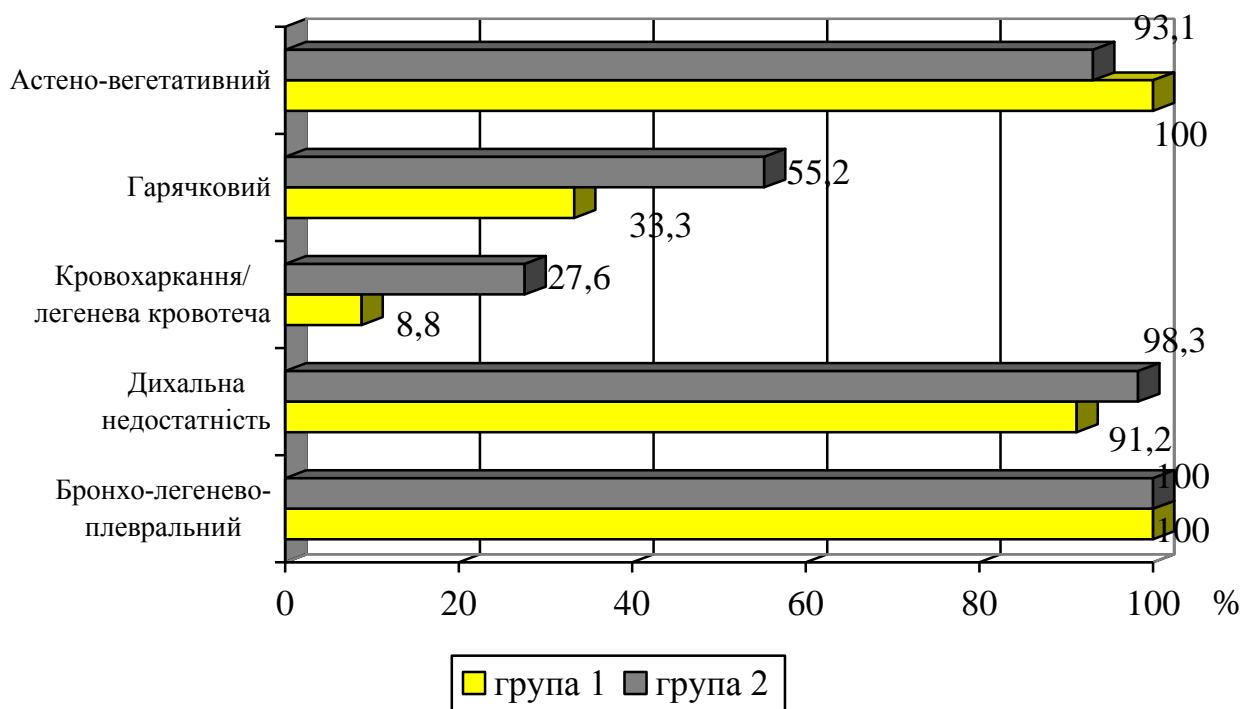


Рис. 2.2.1. Частота наявності різних синдромів, виділених у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп (у %).

Лабораторні методи досліджень включали традиційні методи: загальний аналіз крові методом поточної цитофлуометрії; визначення швидкості осідання

еритроцитів (ШОЕ) за методом Панченкова, біохімічне дослідження крові з визначенням аланін амінотрансферази (АлАТ) і аспартат амінотрансферази (АсАТ), білірубіну, альбуміну, загального холестерину.

Усі пацієнти були обстежені до початку та протягом інтенсивної фази (ІФ) антимікобактеріальної терапії (АМБТ). Дослідження проводились в клінічних лабораторіях КЗОЗ «ОТЛ № 1» та КЗОЗ «ОТЛ № 3», м.Харків.

Додатково вираховували гематологічний індекс інтоксикації (ГІ) за формулою (Потейко П.І., 2014):

$$\text{ГІ} = \frac{\text{Мі} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С} + \text{Пл}}{\text{Мо} + \text{Л} + \text{Е} + \text{Б}} \times \text{K}_L \times \text{K}_{\text{ШОЕ}} \times \text{K}_{\text{Ер}} \times \text{K}_{\text{Тр}}$$

де Мі – мієлоцити,

Ю — метамієлоцити (юні нейтрофіли), (%);

П — паличкоядерні нейтрофіли, (%);

С — сегментоядерні нейтрофіли, (%);

Пл — плазматичні клітини, (%);

Мо — моноцити, (%);

Л — лімфоцити, (%);

Е — еозінофіли, (%);

Б — базофіли, (%).

K_L — поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;

$\text{K}_{\text{ШОЕ}}$ — поправочний коефіцієнт на рівень ШОЕ;

$\text{K}_{\text{Ер}}$ — поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;

$\text{K}_{\text{Тр}}$ — поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів.

ГІ в нормі визначено від 0,5 до 2,2 од. (у середньому $1,40 \pm 0,036$) і є віддзеркаленням вираженості ендогенної інтоксикації (ЕІ).

Результати визначення ступеню ЕІ наведено у таблиці 2.2.2. Так, І ступінь ЕІ відзначався при ГІ від 2,21 до 4 од, або ГІ в нормі, однак $\text{Ер} < 3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$; Лейк. $> 8,0 \cdot 10^9/\text{л}$; Еоз $> 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($> 5\%$); Лімф. $< 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$; Моноцити

$< 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; паличкоядерні нейтрофіли $> 5 \%$, Тромбоцити - $< 180 \cdot 10^9/\text{л}$. II ступінь ЕІ – ГІІ від 4,1 до 8,0, III ступінь – ГІІ від 8,1 до 30 од., IV ступінь – ГІІ > 30 од. або Лімф. $< 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$.

Таблиця 2.2.2

Ступінь ендогенної інтоксикації (ЕІ) у хворих на легеневий туберкульоз

Ступінь ЕІ	Група 1 (n=57)		Група 2 (n=58)	
	абс	%	абс	%
Без ЕІ	8	14,0*	13	22,4*
ЕІ I	14	24,6	14	24,1
ЕІ II	15	26,3	13	22,4
ЕІ III	20	35,1	16	27,6
ЕІ IV	0	0	2	3,5

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється між групами 1 та 2 ($p < 0,05$).

Критичне значення ГІІ для хворих на туберкульоз легень – 30,0 - 50,0 од.

Мікробіологічні методи дослідження включали виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка при фарбуванні за Цилем-Нільсеном, культуральним методом – посів на рідкі (з використанням системи автоматизованих рідких поживних середовищ ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD) відповідно до рекомендацій виробника (Siddiqi et al., 2006) і тверді поживні середовища (Левенштейна-Йєнсена та Фінна).

Виявлення ДНК МБТ та мутації в генах, які обумовлюють стійкість до рифампіцину, проводилося за допомогою тесту Xpert MTB/RIF Assay, який призначений для використання з системою GeneXpert виробництва компанії Cepheid.

Тест Xpert MTB/RIF містить реактиви для виявлення МБТ і стійкості до рифампіцину, а також контроль обробки зразка (Sample Processing Control, SPC), призначений для контролю адекватності обробки цільових

мікроорганізмів і виявлення інгібіторів в середовищі, де відбувається полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Праймери тесту Xpert MTB/RIF Assay ампліфікують фрагменти гена *rpoB*, що містить 81 пару основ центральної ділянки. Специфічні зонди дозволяють відрізнити консервативну послідовність мікобактерії «дикого типу» від мутацій центральної ділянки, пов'язаних зі стійкістю до рифампіцину [11, 105, 115, 165].

Таким чином, при тестуванні харкотиння за допомогою Xpert MTB/RIF Assay було виявлено ДНК МБТ у 115 (100 %) хворих на ТБ легень. При цьому мутації в гені *rpoB*, пов'язані зі стійкістю МБТ до рифампіцину (R), виявлено у 42 (36,5 %) хворих на ТБ легень, із них 22 (38,8 %) в групі 1 та 20 (34,5 %) у групі 2 (рис. 2.2.2).

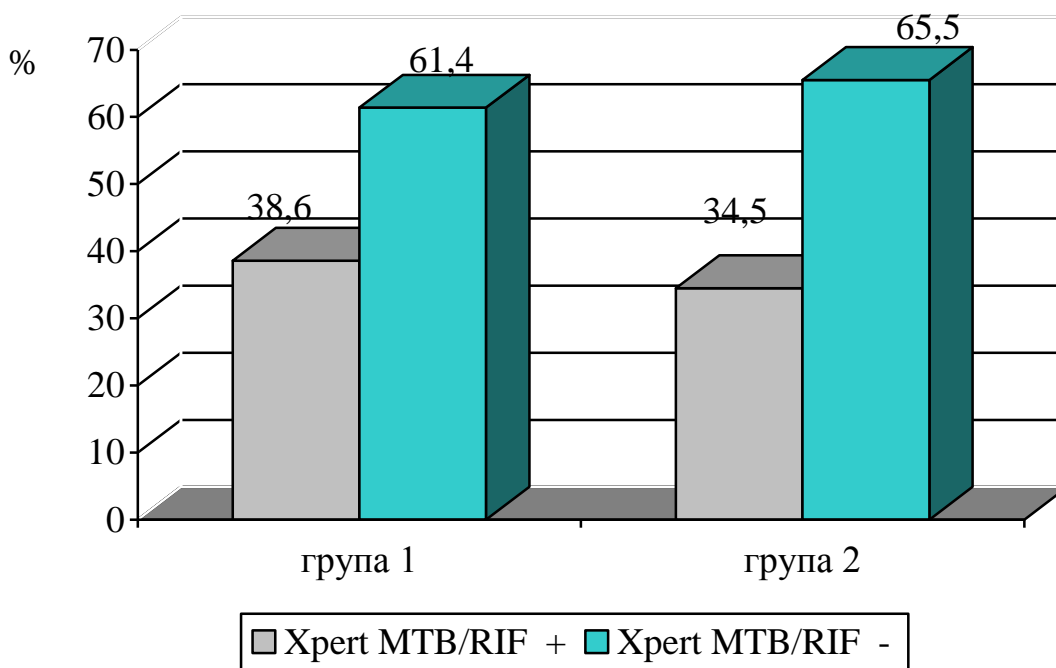


Рис. 2.2.2. Результати Xpert МВТ/RIF у хворих на легеневий ТБ в залежності від віку (у %).

Посів мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень із метою визначення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ проводили на рідкі живильні середовища в автоматизованій мікробіологічній системі ВАСТЕС-960, а також на тверді поживні середовища Левенштейна – Йенсена [105].

Рентгенологічні дослідження (оглядова рентгенографія органів грудної порожнини у двох проекціях та томографія зони органів грудної клітки у вибраних зрізах) проводилися до початку АМБТ, а також згідно з календарем моніторингу відповідно до категорії спостереження хворого. Інтерпретація комплексного рентгенологічного дослідження дозволила встановити топічний діагноз ТБ, зокрема виявити локалізацію, поширеність і характеристику порожнин розпаду ТБ процесу в легенях (табл. 2.2.3)..

Таблиця 2.2.3

**Результати рентгенологічного обстеження у хворих на нові випадки
ТБ легень різних вікових груп**

Рентгенологічні показники	1 група (n=57)		2 група (n=58)	
	Абс.	%	Абс.	%
Локалізація ураження:				
Права легеня	1	1,8	1	1,7
Ліва легеня	10	17,5	12	20,7
Обидві легені	46	80,7	45	77,6
Об'єм ураження:				
3-4 сегмента	11	19,3	12	20,7
5 та більше сегментів	46	80,7	46	79,3
Кількість каверн:				
1 каверна	17	29,8	15	25,9
2 -3 каверни	28	49,1	30	51,7
4 і більше каверн	12	21,1	13	22,4
Загальний об'єм деструкції:				
до 10 см ³	9	15,8	11	19,0
11-49 см ³	35	61,4*	25	43,1*
більше 50см ³	13	22,8*	22	37,9*

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється між групами 1 та 2 ($p < 0,05$).

За такими рентгенологічними показниками, як локалізація ураження, об'єм ураження, кількість каверн статистично значущої різниці в групах хворих отримано не було. Ураження частіше було двобічним (46 (80,7 %) і 45 (77,6 %) випадків у групі 1 та групі 2 відповідно), розповсюдженим (46 (80,7 %) і

46 (79,3 %) випадків у групі 1 та групі 2 відповідно). Статистично значуща різниця виявлена у загальному об'ємі деструкції легеневої тканини. Загальний об'єм деструкції від 11 см³ до 49 см³ відзначався у 35 (61,4 %) випадках серед хворих 1 групи і 25 (41,3 %) серед хворих 2 групи ($p < 0,05$), тоді як деструктивні зміни 50 см³ та більше – у 13 (22,8 %) випадках серед хворих 1 групи і 22 (37,9 %) серед хворих 2 групи ($p < 0,05$).

Об'єм деструкції легеневої тканини розраховувався за формулою об'єма сфери:

$$V = \frac{4}{3} \pi R^3$$

де V – об'єм, π – число 3,14, r – радіус сфери (сума всіх радіусів каверн, які вимірювалися під час аналізу прицільної томограми у вибраних зрізах).

Розподіл клінічних форм легеневого туберкульозу залежно від віку хворих наведено у таблиці 2.2.4.

Таблиця 2.2.4

Клінічні форми легеневого ТБ залежно від віку хворих

Клінічна форма	Група 1		Група 2	
	абс	%	абс	%
Інфільтративний ТБ	42	73,7	42	72,4
Дисемінований ТБ	5	8,8*	1	1,7*
Фіброзно-кавернозний ТБ	8	14,0*	15	25,9*
Казеозна пневмонія	2	3,5	0	0
Всього	57	100	58	100

Примітка. * – значення показника достовірно відрізняється між групами 1 та 2 ($p < 0,05$).

Найчастіше діагностувався інфільтративний ТБ, майже порівну в обох групах (42 (73,7 %) випадків у групі 1 та 42 (72,4 %) випадків у групі 2). Достовірно частіше (5 (8,8 %) проти 1 (1,7 %)) в групі 1 було діагностовано дисемінований ТБ, однак в групі 2 – фіброзно-кавернозний ТБ (8 (14,0 %) в

групі 1 та 15(25,9 %) в групі 2) ($p < 0,05$). В групі 1 було зафіксовано 2 (3,5 %) випадки казеозної пневмонії, а в групі 2 - жодного випадку ($p > 0,05$).

Для визначення генотипів культури мікобактерій туберкульозу, отримані із мокротиння хворих методом культивування (посіву) на поживних середовищах Левенштейна-Йєнсена та Фіна, відбиралися у пробірки із фізіологічним розчином, далі проводилася інактивація збудника за допомогою впливу температури та лізуючого розчину з гуанідина тіоціонатом, що дозволяло забезпечити біобезпеку на провести достовірні ПЛР-дослідження.

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 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» (ННЦ «ІЕКВМ»), м. Харків, в рамках науково-технічного співробітництва між ННЦ «ІЕКВМ» та Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО).

Ампліфікацію проводили за наступними режимами: початкова денатурація при 95°C - 5 хв, далі протягом 35 циклів з денатурацією при 94°C - 15 секунд, віджигом при температурі 62°C 15 секунд і елонгацією при 72°C - 25 секунд. Фінальна елонгація проводилася при 72°C - 5 хвилин. На підготовчому етапі для приготування розчину ТБЕ (x1) використовували борну кислоту (H_3BO_3 , НПФ «Сінбіас»), сіль етілентетраоцтової кислоти (ЕДТА, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}_2$, Сигма - Олдріч, ТОВ, США), Тріс ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$, Сигма - Олдріч, ТОВ, США). Для приготування агарозного гелю була використана агароза виробництва «Serva» (Німеччина) і бромід етидія ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Br}$) виробництва Sigma - Aldrich ТОВ (США).

Зразок електрофореграми на агарозному гелі (отримано у лабораторії молекулярної діагностики, ННЦ «ІЕКВМ») подано на рисунку 2.2.3.

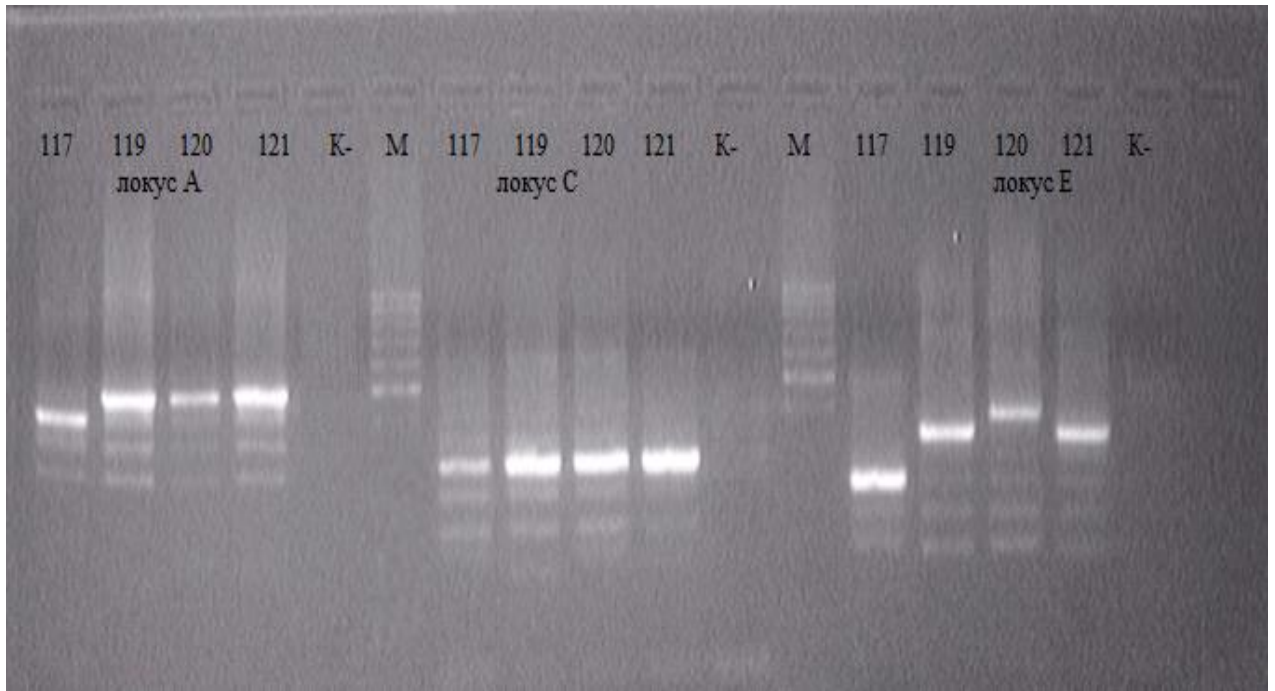


Рис. 2.2.3. Приклад електрофореграми на агарозному гелі. Локуси ETR А, С та Е, ізоляти №№ 117, 119, 120 та 121.

З метою визначення розміру амплікона використовували маркер молекулярної маси 100 bp Ladder (ТОВ «Ізоген», Російська Федерація).

Інтерпретація даних генотипування проводилася за VNTR-профілем, використовуючи програму в базі даних MIRU-VNTRplus (<http://www.MIRU-VNTRplus.org>, Allix-Beguec С. Etal., 2008). Також використовувалися літературні джерела [33, 34, 35, 62, 63, 76, 125, 165].

Отже, спостережуваним хворим на нові випадки ТБ легень було проведено повне комплексне обстеження, передбачене наказами МОЗ України, та додаткові методи дослідження для виконання завдань, що поставлені цією роботою.

2.3. Методи лікування хворих

Лікування хворих основної групи (група 1) та групи порівняння (група 2) було комплексним, індивідуалізованим: а) туберкульоз зі збереженою

чутливістю МБТ до антимікобактеріальних препаратів (категорія 1); б) хіміорезистентний туберкульоз (категорія 4).

Встановлення діагнозу ТБ, призначення та корекція АМБТ здійснювалися рішеннями Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КУОЗ «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер №1» згідно з наказом № 620 від 04.09.2016 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного Протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз» [115] Категоріальний розподіл хворих до початку лікування наведено в таблиці (табл.2.3.1).

За категорією 1 розпочали лікування 35 (61,4 %) хворих групи 1 та 38 (65,5 %) групи 2, мутації в генах, пов'язані із резистентністю до рифампіцину за даними тесту Xpert MBT/RIF виявили у 22 (38,6 %) хворих 1 групи та 20 (34,5 %) хворих групи 2; тому вони розпочали лікування за категорією 4 ($p > 0,05$).

Таблиця 2.3.1

Категоріальний розподіл хворих на легеневий ТБ

Категорія лікування	Група 1, n=57		Група 2, n=58	
	абс	%	абс	%
Категорія 1	35	61,4	38	65,5
Категорія 4	22	38,6	20	34,5
Всього	57	100,0	58	100,0

Примітка. Значення показників достовірно не відрізняється між групами 1 та 2.

Інтенсивну фазу (ІФ) лікування за категорією 1 проводили із застосуванням ізоніазиду (H) 5 мг/кг маси тіла, рифампіцину (R) 10 мг/кг, піразинаміду (Z) 30 мг/кг, етамбутолу (E) 20 мг/кг. Стаціонарний етап лікування хворих продовжувався протягом ІФ в середньому $3,0 \pm 0,3$ міс., після

чого пацієнтів переводили на амбулаторне лікування в диспансерне відділення за місцем проживання, керуючись рекомендаціями ЦЛКК.

У разі виявлення стійкості до АМБП хворих було перереєстровано до категорії 4, організація та корекція лікування хіміорезистентного ТБ (ХРТБ) проводилася рішеннями ЦЛКК ХРТБ за стандартними схемами із застосуванням канаміцину (Km), капреоміцину (Cm), офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx), моксифлоксацину (Mfx), протіонаміду (Pt) або етіонаміду (Et), пара-аміносаліцилової кислоти (PAS), циклосерину (Cs), теризидону (Trz), клофазиміну (Cfz), лінезоліду (Lzd) (таблиця 2.3.2).

Таблиця 2.3.2

**Варіанти індивідуалізованого режиму АМБТ, які застосовувалися
залежно від результатів ТМЧ**

Варіант лікарської стійкості МБТ	Режим протитуберкульозної терапії (ІФ)
HR (Z) HRS (Z)	8Z + Km (Am) + Lfx (Ofx) + Pt (Et) + Cs (PAS) ±E
HRSZ	8E + Z + Km (Am) + Lfx (Ofx) + Pt (Et) + Cs (PAS)
HRSE, HRSEZ	8Z + Km (Am) + Lfx (Ofx) + Pt (Et) + Cs (Trz) + PAS
HRSEKm HRSEZKm	8Z + Cm + Lfx (Ofx) + Pt (Et) + Cs (Trz) + PAS
HRSEKmOfx HRSEZKmOfx	8 Z + Cm + Mfx + Pt (Et) + Cs (Trz) + PAS + Cfz (Lzd)

Набутою (вторинною) резистентністю вважали штучну селекцію МБТ за ознаками резистентності – як мінімум 2-3-місяці терапії в інтенсивній фазі (ІФ) АМБТ відповідними АМБП. Тобто, якщо до початку терапії МБТ були чутливими до АМБП, а в процесі лікування було отримано ТМЧ із резистентністю до конкретного препарату, стійкість вважається набутою (вторинною).

Таким чином, ураховуючи, що всі хворі, які були включені у дослідження, мали нові випадки легеневого ТБ із деструкцією легеневої тканини, з ураженням більше 2-х сегментів легень, із мікобактеріовиділенням, можна вважати, що групи репрезентативні та можуть бути досліджені з метою та завданнями, які поставлені цією роботою.

2.4. Оцінка результатів лікування хворих

Ефективність лікування оцінювали відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 620 від 04.09.2016. Відповідно до протоколу дослідження, клінічну ефективність лікування оцінювали за комплексом клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників за такими критеріями: зникнення або регрес клінічних симптомів та синдромів хвороби, припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно й бактеріологічно), регресія або загоєння каверн, розсмоктування або зменшення інфільтративних змін у легенях, динаміка нормалізації ГП та ЕІ.

Крім того, проводилась сумарна оцінка результатів лікування – після закінчення ІФ основного курсу хіміотерапії (адаптовано для дизайну дослідження згідно Наказу МОЗ України №620 [115]):

I. Успішне лікування:

1) повне зникнення клінічних проявів хвороби: кашлю, мокротиння, нормалізація температури тіла, показників крові, припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно, культурально), загоєння каверн, нормалізація ГП, зникнення ознак ЕІ – лікування в фазі продовження в рамках категорії спостереження;

2) повне зникнення клінічних проявів хвороби, припинення бактеріовиділення бактеріоскопічно, культурально – немає результату (в роботі, К+), рентгенологічно - зменшення розмірів каверн, витончення їх стінок, загоєння частини каверн, повне або часткове розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін, нормалізація ГП, зникнення ознак ЕІ.

II. Невдале лікування: стан без змін або прогресуючий перебіг – негативна клініко-рентгенологічна динаміка: збереження або наростання клінічних проявів хвороби, збереження мікобактеріовиділення (бактеріоскопічно, культурально), конверсія мазка мокротиння, виявлення стійкості до протитуберкульозних препаратів, збільшення рентгенологічних змін (інфільтративних, вогнищевих, дисемінації, збільшення діаметру або поява нових каверн) у порівнянні з попереднім рентгенологічним обстеженням, рівень ГП на фоні лікування стійко зберігається вище норми - подальше лікування протитуберкульозними препаратами недоцільне (але не менш ніж після отримання хворим 300 доз препаратів повторного курсу або при наявності протипоказань щодо призначення повної схеми лікування, випадок закритий, спостереження за категорією 4 – паліативне лікування).

III) смерть.

Слід зазначити, що у разі виявлення стійкості МБТ до АМБП та перереєстрації випадку у категорію 4, оцінка клінічного перебігу хвороби проводилася за остаточним діагнозом.

2.5. Статистична обробка результатів дослідження

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 [30]. 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) із указанням 95,0% довірчих інтервалів (95,0% ДІ) за чотиріпольною таблицею,

побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. Рівень статистичної значимості (p) приймався рівним 0,05.

РОЗДІЛ 3
ГЕНОТИПУВАННЯ МБТ, ВИДІЛЕНИХ ІЗ МОКРОТИННЯ
ХВОРИХ НА НОВІ ВИПАДКИ ТБ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ ВІКОВИХ
ГРУП, ЗА МЕТОДОМ MIRU-VNTR

3.1. Результати MIRU-VNTR-генотипування МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп

З метою виконання завдання 1 «Визначити сучасний стан популяційно-генетичного складу МБТ, виділених із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень різного віку, за методом MIRU-VNTR» та завдання 2 «Уточнити патогенетичні механізми розвитку ТБ (екзогенного інфікування та ендогенної реактивації) шляхом виявлення великих кластерів ідентичних штамів та поодиноких ізолятів МБТ» на етапі діагностики було проведене генотипування МБТ за методом MIRU – VNTR у 115 хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп: група 1 – 57 хворих віком понад 65 років, група 2 – 58 хворих віком до 65 років.

Всього було ідентифіковано 6 генетичних груп МБТ: Beijing, LAM, Haarlem (H), Siberian (S), Ural / Uganda 1 (U), Africanum (Afr); також визначено декілька неідентифікованих патернів, умовно названих генотипами індивідуальних профілей (GIP). При цьому, Beijing відноситься до Східно-Азіатської групи, а всі інші генетичні групи - до Євро-Американської групи.

Інтерпретація результатів подана у таблиці 3.1. MIRU - VNTR- профілі 22425, 32425, 42125, 42225, 42325, 42424, 42425 та 42427 за ETR A - E локусами були віднесені до штамів генетичної групи Beijing. Вони 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 генетичної групи Beijing).

Профілі 22221, 22222, 22422, 22423, 22424, 32424 та 42522 були віднесені до штамів генетичної групи LAM, виявлені у 19 випадках (16,5 %).

Профілі 21223, 22525, 32322, 32323, 42323 та 42324 (штами генетичної групи Haarlem) виявлені у 6 (5,2 %) хворих.

Профілі 32423, 42422, 42423 та 43422, які за даними літератури та базою даних MIRU - VNTR належать до сімейства S, були виявлені в 10 випадках (8,7 %). Профіль 52423 віднесено до сімейства URAL/Uganda 1, його було виділено із мокротиння 4 хворих на туберкульоз легень (3,5 %).

Профіль 42525 (*M. africanum*), було виявлено у 1 (0,9 %) хворого.

Таблиця 3.1

Результати генотипування мікобактерій за MIRU - VNTR-методом

Сімейство	Патерн	Кількість ізолятів	%
1	2	3	4
Beijing, n=69 (60 %)	22425	2	1,7
	32425	1	0,9
	42125	1	0,9
	42225	1	0,9
	42325	4	2,5
	42424	6	5,2
	42425	53	46,1*
	42427	1	0,9
	LAM n=19 (16,5 %)	22221	1
22222		9	7,8**
22422		1	0,9
22423		3	2,5
22424		1	0,9
32424		2	1,7
Haarlem, n=6 (5,2 %)	42522	2	1,7
	21223	1	0,9
	22525	1	0,9
	32322	1	0,9

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
	32323	1	0,9
	42323	1	0,9
	42324	1	0,9
S, n=10 (8,7 %)	32423	3	2,5
	42422	5	4,3
	42423	1	0,9
	43422	1	0,9
URAL/Uganda, n=4 (3,5 %)	52423	4	3,4
M. Africanum, n=1 (0,9 %)	42525	1	0,9
GIP, n=6 (5,2 %)	12223	1	0,9
	22324	3	2,6
	32221	1	0,9
	32324	1	0,9
Всього		115	100

Примітки:

1. * - різниця достовірна всередині генетичної групи Beijing ($p < 0,01$);
2. ** - різниця достовірна всередині генетичної групи LAM ($p < 0,05$).

Всі інші (12223, 22324, 32221 та 32324) були виявлені у 6 (5,2 %) випадках, ці MIRU-VNTR-профілі не були класифіковані та склали групу генотипів індивідуальних профілів (GIP).

Результати аналізу популяційно-генетичного складу МБТ наведені на рисунку 3.1.1.

Даний розподіл генетичних груп МБТ також відповідає результатам дослідження генетичної різноманітності популяційного складу *M. tuberculosis* на території Харкова та Харківської області інших авторів [34]. Але відсоткове співвідношення дещо інше: у порівнянні з даними, отриманими О.О. Ляшенко, 2008 [63], відчутно зросла кількість МБТ генетичної групи Beijing (у 2008 р. –

32,1 %, у 2016 – 60,0 %, тобто в 2 рази). Тому виникла нагальна потреба проаналізувати отримані дані та порівняти їх із попередніми результатами.

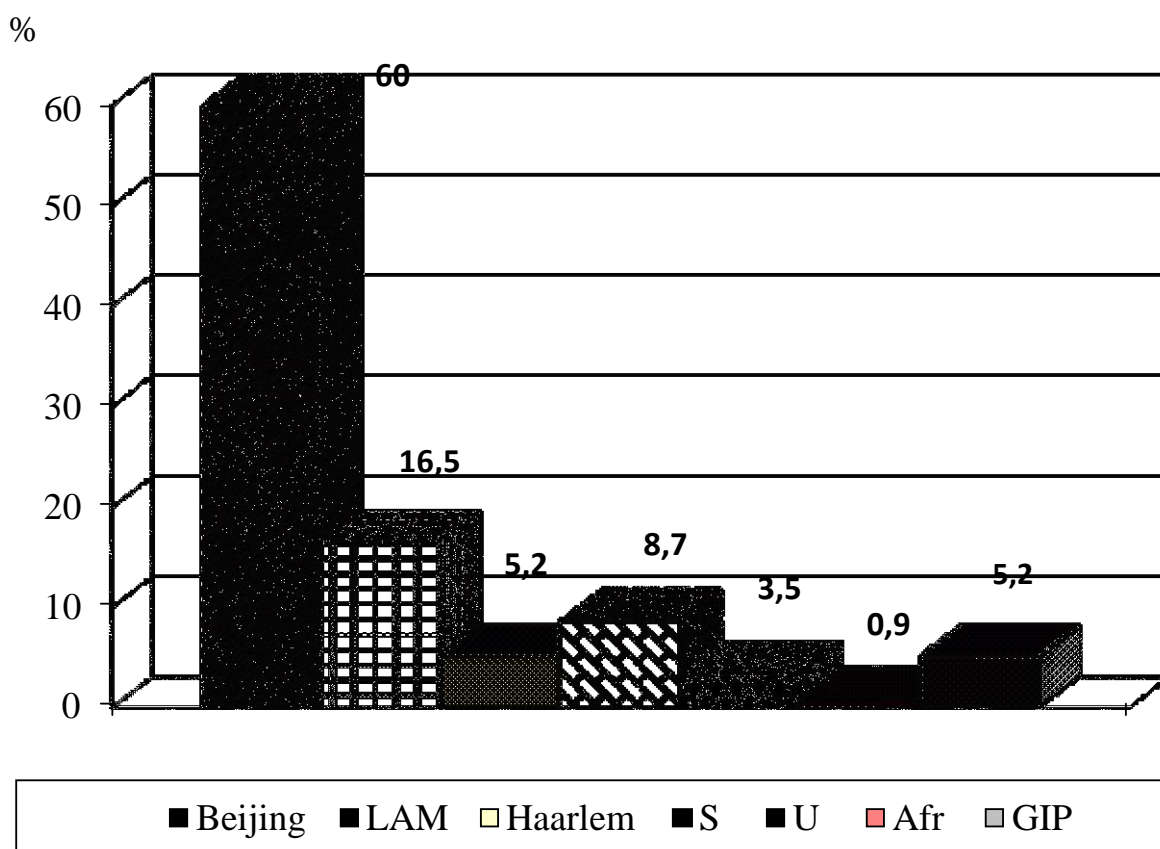


Рис. 3.1.1. Популяційно-генетичний склад МБТ, які були ідентифіковані за допомогою MIRU - VNTR-генотипування (у %, n=115)

Мінімальне остівне дерево було побудоване за допомогою спеціальної програми на сайті <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces> для подальшого філогенетичного аналізу (рис.3.1.2).

Розмір гілок остівного дерева співпадає з частотою виявлення даних профілей. Так, найбільший кластер 42425 зустрічався у нашому дослідженні найчастіше (53 рази).

Можна виділити 3 кластера з центральними профілями 22232 (LAM), 42425 (Beijing), 42433 (S). Найімовірніше, ці центри є гаплотипічними засновниками для даних груп.

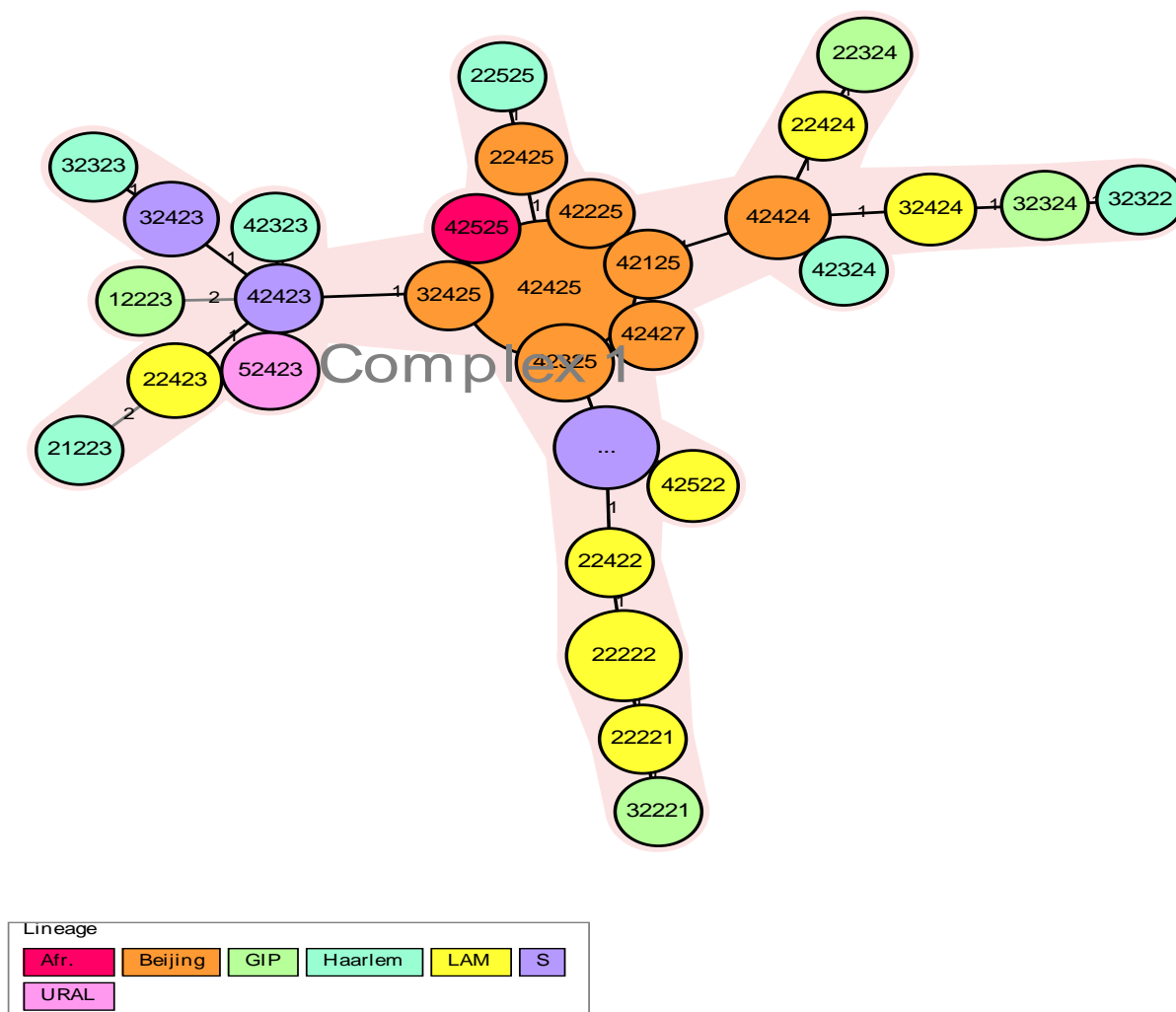


Рис. 3.1.2. Мінімальне остівне дерево (MST), побудоване за алгоритмом UPGMA за допомогою програми в базі даних MIRU-VNTRplus

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.

Таким чином, штами МБТ, що циркулюють на території Харківської області, представлені 2 групами: Східно-Азіатською та Євро-Американською, які характеризуються різними патернами генетичного поліморфізму і зберігають свою специфіку.

3.2. Аналіз розподілу ізолятів MIRU - VNTR-профілів у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп

Після дослідження генетичних профілів МБТ, які були виділені із мокротиння хворих на нові випадки ТБ легень, та інтерпретації результатів отриманих даних, в залежності від віку хворих дані було проаналізовано у групах. Дані щодо розподілу ізолятів штамів МБТ в залежності від віку хворих наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл клінічних ізолятів штамів МБТ різних генетичних груп у хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп

Генетична група, сімейство МБТ, n (%)	MIRU – VNTR патерн	Група 1, n=57		Група 2, n=58	
		Кількість ізолятів	%	Кількість ізолятів	%
1	2	3	4	5	6
Beijing, 69 (60,0 %)		n=29	50,9*	n=40	69,0 *
	22425	0	0	2	3,5
	32425	0	0	1	1,7
	42125	0	0	1	1,7
	42225	0	0	1	1,7
	42325	1	1,7	3	5,2
	42424	4	7,1	2	3,5
	42425	24	42,2	29	50
	42427	0	0	1	1,7
LAM, n=19 (16,5 %)		n=10	17,6	n=9	15,5
	22221	0	0	1	1,7
	22222	3	5,3	6	10,4
	22422	1	1,7	0	0
	22423	2	3,5	1	1,7
	22424	1	1,7	0	0

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5	6	
	32424	2	3,5	0	0	
	42522	1	1,7	1	1,7	
Haarlem, n=6 (5,2 %)		n=5	8,8*	n=1	1,7*	
	21223	1	1,7	0	0	
	22525	1	1,7	0	0	
	32322	1	1,7	0	0	
	32323	1	1,7	0	0	
	42324	1	1,7	0	0	
	42323	0	0	1	1,7	
S, n=10 (8,7 %)		n=6	10,5	n=4	6,9	
	32423	1	1,7	2	3,5	
	42422	5	8,8	1	1,7	
	42423	0	0	1	1,7	
URAL, n=4 (3,4 %)		52423	1	1,7	3	5,2
M. afr., n=1 (1,0 %)		42525	1	1,7	0	0
GIP, n=6 (5,2 %)		n=5	8,8*	n=1	1,7*	
	12223	1	1,7	0	0	
	22324	3	5,3	0	0	
	32221	0	0	1	1,7	
	32324	1	1,7	0		
Всього, 115 (100%)		57	100	58	100	

Примітка. * - різниця достовірна між групами ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз результатів генотипування у групах наведено на рисунку (рис.3.2).

В залежності від віку хворих на ТБ виявлені деякі особливості в генотипі збудника. Немає статистично достовірної різниці у кількості ізолятів МБТ сімейств S та LAM.

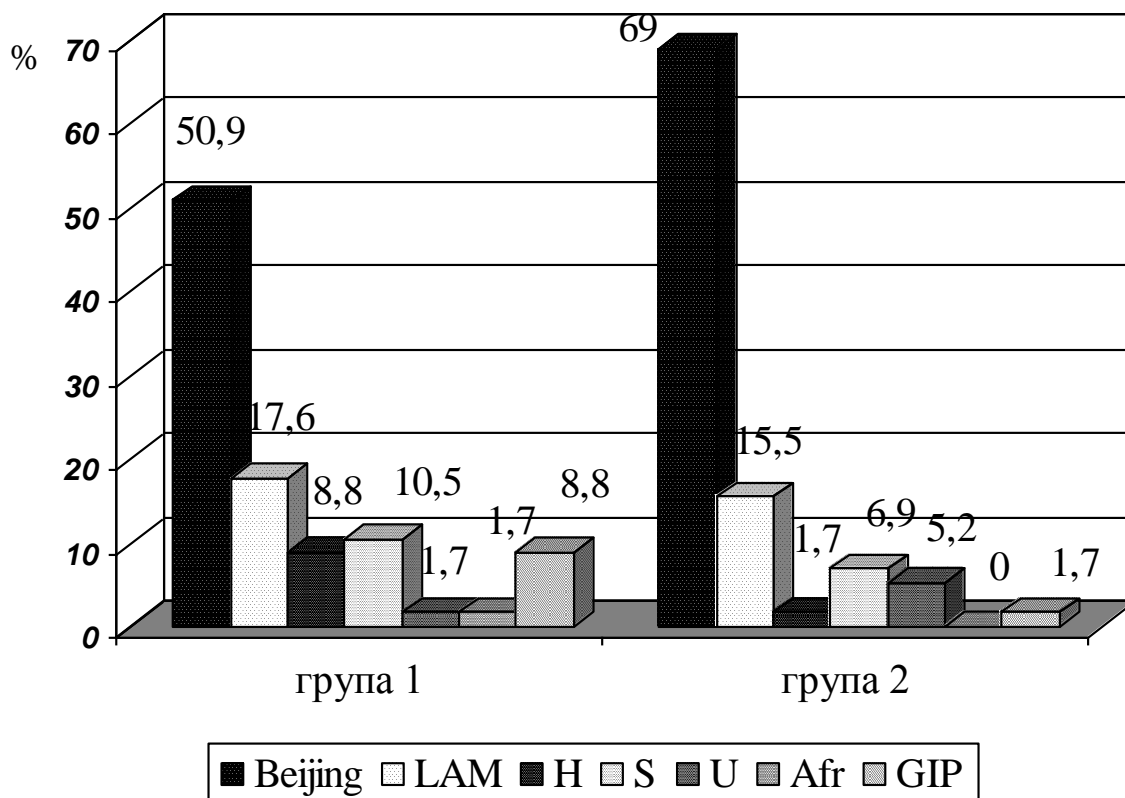


Рис. 3.2. Порівняльний аналіз результатів генотипування МБТ за MIRU-VNTR-методикою в залежності від віку хворих (у %)

Ізоляти генетичної групи Beijing достовірно частіше зустрічаються серед хворих групи 2 (тобто до 65 років) - 29 (50,9 %) випадків в групі 1 проти 40 (69,0 %) випадків в групі 2, $p < 0,05$. Серед МБТ генетичної групи Beijing виявлено великий кластер 42425 (53 ізоляти), який зустрічається з майже однаковою частотою в обох групах (24 (42,5 %) та 29 (50,0 %) всіх ізолятів в групі 1 та 2 відповідно) ($p > 0,05$). Це може бути ознакою екзогенного шляху розвитку хвороби.

Ізоляти генетичної групи Haarlem частіше були виділені в групі 1 (серед хворих віком понад 65 років), мали унікальний профіль кожний - 6 (8,8 %) проти 1 (1,7 %) в групі 2 ($p < 0,05$). Також статистично достовірно частіше в групі 1 було ідентифіковано генотипи МБТ індивідуальних профілів (GIP) - 6 (8,8 %) проти 1 (1,7 %) в групі 2. Можна зробити висновок про ендегенний (реактивація існуючих вогнищ) шлях розвитку хвороби.

Таким чином, по-перше, серед штамів МБТ, що циркулюють на території Харківської області, було ідентифіковано 6 генетичних груп МБТ: Beijing, LAM, Haarlem, URAL, S, M. africanum та GIP, з яких найбільш часто зустрічалися: Beijing (60,0 %), LAM (16,5 %) та S (8,7 %). Інші генетичні групи та генотипи індивідуальних профілей склали від 0,9% до 5,2%. Виявлено 20 унікальних і 12 повторюваних MIRU - VNTR-профілів.

Штами МБТ представлені 2 генетичними групами - Східно-Азіатською та Євро-Американською, які характеризуються різними патернами генетичного поліморфізму і зберігають свою специфіку.

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

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

Серед МБТ генетичної групи Beijing був виявлений великий кластер із MIRU-VNTRпрофілем 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 значимість 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 не ідентифіковані групи, умовно названі генотипами індивідуальних профілів, всі були унікальними, і 90,0 % із них зустрічалися серед хворих групи 1 ($p < 0,001$), що свідчить про ендогенну реактивацію ТБ.

По-третє, у порівнянні із даними 2008 року [63], збільшився відсоток штамів генетичної групи Beijing, що свідчить про швидке поширення цих штамів МБТ та витіснення ними штамів інших генетичних груп МБТ.

Наведені тенденції щодо превалювання МБТ генетичної групи Beijing, особливо велику кількість ідентичних штамів із MIRU - VNTR-профілем 42425,

потребують ретельного вивчення епідеміологічних та патогенетичних аспектів розповсюдження туберкульозу.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях:

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

2. 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.

3. MIRU-VNTR-генотипування мікобактерій туберкульозу як важливий метод ідентифікації збудника [Текст] / Константиновська О. С., Рогожин А. В., Солодянкин 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.

4. 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., Solodiankin 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.

5. Konstantynovska, O., 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., Solodiankin 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.

6. 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 XXI століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 24 листоп. 2016 р. – Харків, 2016. – С. 113–114.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НОВИХ ВИПАДКІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

4.1. Особливості клінічного перебігу туберкульозу легень, викликаного штамми МБТ генетичних груп Beijing, LAM та інших у хворих різних вікових груп

З метою вирішення завдання 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» в залежності від приналежності МБТ до конкретної генетичної групи хворих груп 1 та 2 було розподілено наступним чином. За результатами MIRU - VNTR-генотипування, МБТ Beijing було виявлено у 69 випадках (тобто 60,0 %) – підгрупа В, LAM – 19 (16,5 %) випадків – підгрупа L. Інші сімейства (Haarlem, S, URAL, M.africanum та GIP) склали від 8,7 % до 0,9 %, тому було прийняте рішення об'єднати їх в окрему підгрупу – інші (англ. other (O)). В залежності від віку хворих було розділено на підгрупи згідно з дизайном дослідження:

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

Група 2: підгрупа В – хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи Beijing (n=40), підгрупа L – хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ генетичної групи LAM (n=9), підгрупа O – хворі віком до 65 років, із мокротиння яких виділено МБТ сімейств Haarlem, S, URAL, S 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 (табл.4.1.1), тобто жінок було значимо менше ($p < 0,05$), в групах L1 та L 2 було приблизно порівну ($p > 0,05$), в групі O1 жінок було статистично значимо більше, ніж в групі O 2: 8 (7,0 %) проти 2 (1,6 %) від загальної кількості хворих, які увійшли у дослідження.

Таблиця 4.1.1

Розподіл хворих на нові випадки ТБ легень різних вікових груп в залежності від генетичної приналежності МБТ за статтю

Групи хворих			Стать	
			Чоловіки	Жінки
Beijing, n=69	В 1, n=29	Абс.	23	6
		%	20,1*#	5,3*
	В 2, n=40	Абс.	35	5
		%	30,5*#	4,3
LAM, n=19	L 1, n=10	Абс.	6	4
		%	5,3#	3,4
	L 2, n=9	Абс.	5	4
		%	4,3#	3,4
Other, n=27	O 1, n=18	Абс.	10	8
		%	8,7	7#
	O 2, n=9	Абс.	7	2
		%	6,1*	1,6*#

Примітки:

- * - значення показника достовірно відрізняється в середині груп, ($p < 0,05$);
- # - значення показника між групами достовірно відрізняється ($p < 0,05$).

Далі було проаналізовано економічний статус та соціальну адаптацію. Так, враховувалися наявність засобів до існування (джерело стабільного

прибутку – робота, пенсія, в тому числі у зв'язку із втратою працездатності): не мали економічної стабільності 7 (24,1 %) в групі В 1 та 9 (22,5 %) хворих у групі В 2 ($p > 0,05$), 3 (30,0 %) у групі L 1 та 4 (44,4 %) в групі L 2 ($p > 0,05$), а також 3 (16,7 %) хворих у групі О 1 та 4 (44,4 %) хворих у групі О 2 ($p < 0,05$).

Немає постійного місця проживання у 3 (10,4 %) хворих групи В 1 та 6 (15,0 %) хворих в групі В 2 ($p > 0,05$), 2 (20,0 %) хворих групи L 1 та 4 (44,4 %) групи L 2, а також 3 (16,7 %) групи О 1 та 1 (11,1 %) групи О ($p > 0,05$).

Соціальний фон вважався негативним при наявності двох і більше негативних факторів (відсутність засобів до існування (робота, пенсія), житла, сім'ї, прихильності до лікування, а також епізоди позбавлення волі протягом життя).

Негативний соціальний фон було відзначено у 51,0 % хворих групи В 1 та у 77,5 % хворих групи В 2 ($p > 0,05$), у хворих групи L 1 – 20,0 %, L 2 - 55,6 % ($p < 0,05$), у хворих групи О 1 - у 16,7 %, О 2 - у 67,0 % ($p < 0,05$), тобто достовірно частіше соціально дезадаптованими були хворі молодше 65 років у групах L та О (LAM та інші), а також хворі груп В (Beijing) незалежно від віку.

Вивчалися респіраторні та інтоксикаційні скарги та симптоми, а також скарги та симптоми з боку інших органів та систем. Виділені симптоми та синдроми наведені у таблиці 4.1.2.

У хворих на легеневий ТБ найчастіше зустрічався бронхо-легенево-плевральний синдром (наявність його коливалася від 80,0 % до 100,0 % ($p > 0,05$), астено-вегетативний синдром (від 90,0 % до 100,0 %) та синдром дихальної недостатності (від 80,0 % до 100,0 %), статистично групи не відрізнялися.

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 в групі L 2, тобто серед хворих віком до 65 років, із мокротиння яких було виділено МБТ сімейства LAM, у порівнянні із L 1 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 ($p < 0,05$) (рис.4.1.1).

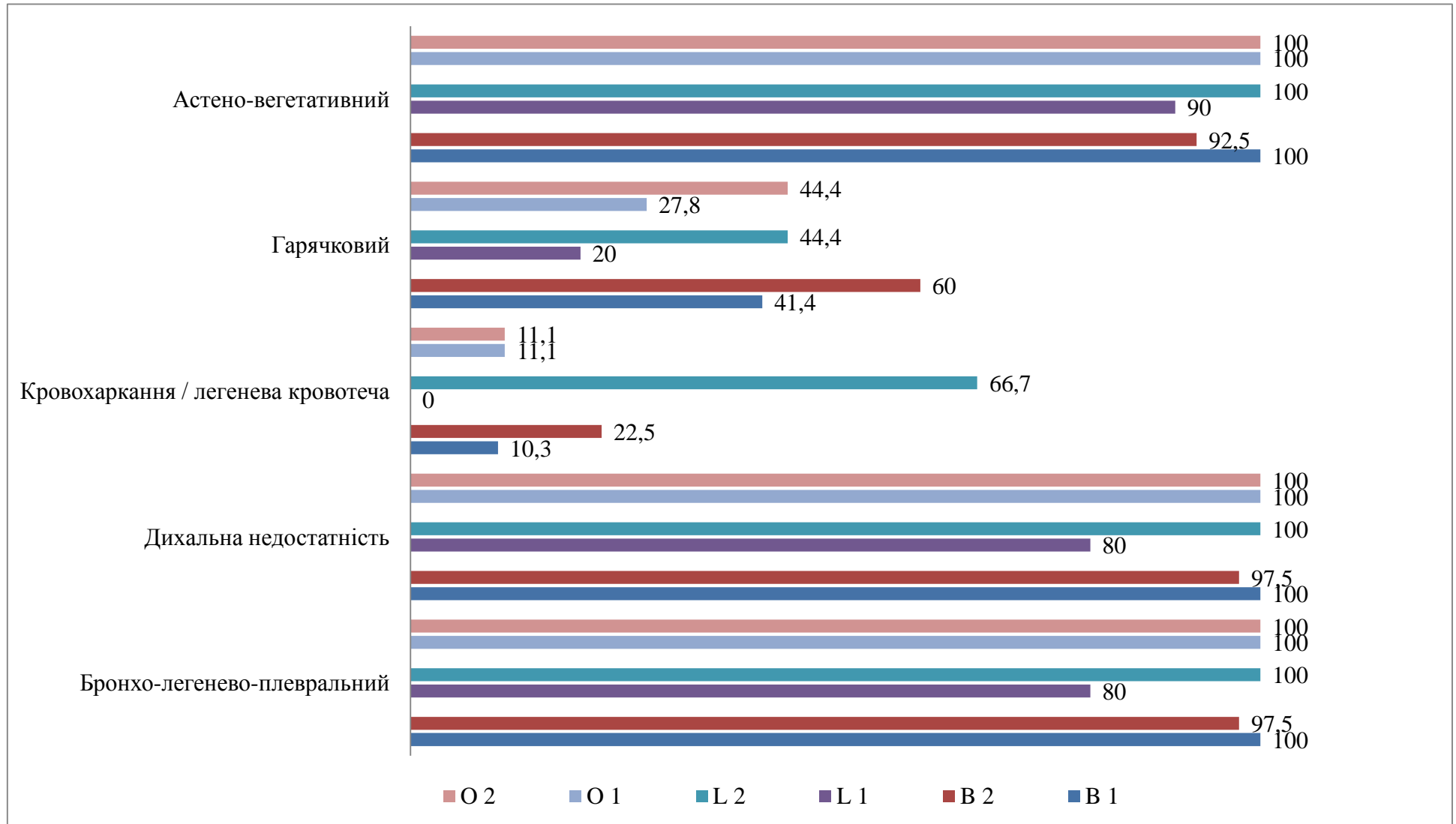


Рис. 4.1.1. Частота наявності різних синдромів, виділених у хворих на легеневий ТБ до лікування, в залежності від віку та приналежності МБТ до конкретної генетичної групи (у відсотках)

Таблиця 4.1.2

Синдроми легеневого ТБ у хворих в залежності від віку та сімейств виділених із мокротиння МБТ (до лікування)

		Beijing				LAM				Other			
		B 1		B 2		L 1		L 2		O 1		O 2	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бронхо-легенево-плевральний синдром													
Кашель	незначний	15	51,7	17	43,6	2	20	4	44,4	10	55,6	4	44,4
	помірний	13	44,8	20	51,3	6	60	5	55,6	8	44,4	5	55,6
	надсадний	1	3,4	2	5,1	0	0	0	0	0	0	0	0
Виділення мокротиння		29	100,0	39	97,5	8	80,0	9	100,0	17	94,4	9	100,0
Біль в грудній клітці		3	10,3	3	7,5	1	10,0	0	0	1	5,6	0	0
Синдром дихальної недостатності													
Дихальна недостатність	1 ступеню	9	31	18	45	3	30	2	22,2	7	38,8	5	55,6
	2 ступеню	18	62,1	18	45	5	50	7	77,8	11	61,2	3	33,3
	3 ступеню	2	6,9	3	7,5	0	0	0	0	0	0	1	11,1
Кровохаркання/ легенева кровотеча		3	10,3	9	22,5	0	0	6	66,7*	2	11,1	1	11,1
Гарячковий синдром													
Підвищення температури тіла вище 38 С		12	41,4*	24	60,0*	2	20,0	4	44,4*	5	27,8	4	44,4*
Астено-вегетативний синдром													
Головний біль		11	37,9	9	22,5	3	30,0	0	0	2	11,1	0	0
Загальна слабкість		29	100,0	37	92,5	9	90,0	9	100,0	18	100,0	9	100,0

Примітка. * - показник статистично достовірний між групами ($p < 0,05$).

За ступенем вираженості скарг та симптомів стан хворих визначався як відносно задовільний (кашель незначний, виділення мокротиння до 50 мл за добу, задишка при значному фізичному навантаженні (ДН 0-I), загальна слабкість незначна); середньої важкості (кашель помірний, виділення мокротиння 50-100мл за добу, задишка при незначному фізичному навантаженні (ДН II), загальна слабкість виражена); важкий (кашель надсадний, виділення мокротиння 100 мл і більше за добу, задишка виражена (при незначному фізичному навантаженні або у спокої, ДН II-III), виражена загальна слабкість, а також епізоди кровохаркання/легеневої кровотечі).

Задовільний стан мали 11 (27,5 %) хворих групи В 1, 9 (31,0 %) хворих групи В 2, 4 (40,0 %) хворих L 1, 2 (22,2 %) хворих групи 2 L, 8 (44,4 %) пацієнтів групи О 1 та 4 (44,4 %) хворих групи О 2; середньої важкості - 20 (50,0%) хворих В 1, 18 (62,0 %) пацієнтів групи В 2, 6 (60,0 %) хворих групи L 1, 1 (11,1 %) пацієнт групи L 2, 4 (44,4 %) і 8 (44,4 %) пацієнтів груп О 1 та О 2 відповідно, важкий стан - 9 (22,5 %) хворих групи В 1, 2 (7,0 %) хворих групи В 2, жодного пацієнта групи L 1 та 6 (66,7 %) хворих групи L 2, а також 1 (11,1 %) та 2 (11,1 %) хворих груп О 1 та О 2 відповідно (рис. 4.1.2).

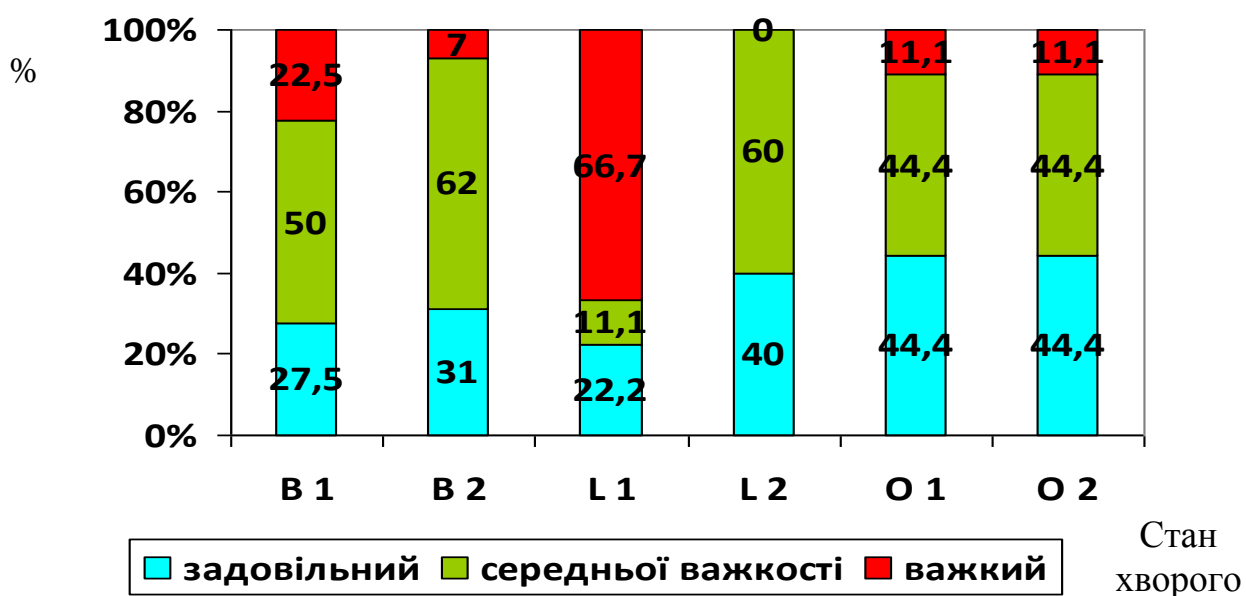


Рис.4.1.2 Стан хворих на легеневий ТБ в залежності від віку та генетичної групи МБТ (до початку лікування, у %).

За такими рентгенологічними показниками, як клінічна форма,

локалізація ураження, об'єм ураження, кількість каверн, загальний об'єм деструкції статистично значущої різниці в групах Beijing (В 1 та В 2) отримано не було. Превалював інфільтративний туберкульоз з деструкцією (19 (65,5 %) випадків в групі В 1 та 28 (70,0 %) випадків у групі В 2), 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 %) серед хворих групи В 1 та 18 (45,0 %) випадків серед хворих групи В 2) ($p > 0,05$).

В групах LAM (L 1 та L 2) також превалював інфільтративний туберкульоз з 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 %) випадків серед хворих групи L 1 та 4 (44,4 %) випадки серед хворих 1 групи L 2), статистично значущої різниці немає.

В групах з іншими генотипами МБТ (О 1 та О 2) найчастіше було діагностовано інфільтративний туберкульоз з деструкцією (17 (94,1 %) та 7 (77,8 %) випадків у групах О 1 та О 2 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 %) в групах О 1 та О 2 відповідно). Загальний об'єм деструкції дещо різнився. Так, у групі О 2 незначно превалювали випадки із об'ємом каверн більше 50 см³ (5 (55,6 %) випадків, тоді як у групі О 1 - від 11 см³ до 49 см³ (9 (50,0 %) випадків ($p > 0,05$)).

Таким чином, клінічний перебіг ТБ, наявність деструкції легеневої тканини та загальний об'єм її ураження, розповсюдженість процесу залежить від генотипу збудника ТБ: прогнозовано затяжний і менш сприятливий перебіг ТБ відзначається при виявленні МБТ генетичної групи Beijing та LAM.

Об'єктивне обстеження хворих проводилося за загальноприйнятими методиками. Перкуторно над легенями частіше відзначався притуплення легеневого звуку (27 (93,1%) та 32 (80,0 %) випадків серед пацієнтів груп В 1 та

В 2 відповідно, 9 (90,0 %) та 7 (77,8 %) випадків серед пацієнтів груп L 1 та L 2 відповідно, 17 (94,7%) та 7 (77,8 %) випадків серед пацієнтів груп O 1 та O 2 відповідно), вислуховувалися різнокаліберні хрипи (20 (69,0 %) та 18 (45,0 %) випадків серед пацієнтів груп В 1 та В 2 відповідно, 8 (80,0 %) та 7 (77,8 %) випадків серед пацієнтів груп L 1 та L 2 відповідно, 9 (50,0 %) та 7 (77,8 %) випадків серед пацієнтів груп O 1 та O 2 відповідно) ($p > 0,05$).

Тільки серед хворих 2 групи (65 років і молодше) зустрічалася такі патологічні стани (табл.4.1.3), як вірусний гепатит В і С ($p < 0,001$) і наркотична залежність ($p < 0,001$), а також значно частіше (як мінімум в 4 рази) ВІЛ-статус хворих був позитивним у порівнянні з хворими групи 1 (старше 65 років) ($p < 0,05$).

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

Зловживання алкоголем дещо частіше зустрічалось серед хворих на легеневий ТБ, викликаний МБТ сімейств Beijing незалежно від віку: 16 (55,2 %) та 26 (65,0 %) в групах В 1 та В 2 відповідно ($p > 0,05$), LAM в групі L 2 (2 (20,0 %) в групі L 1 проти 7 (77,8 %) в групі L 2, ($p < 0,05$), а також МБТ інших сімейств в групі O 2 (4 (22,2 %) та 5 (55,6 %) в групах O 1 та O 2 відповідно ($p < 0,05$).

Наявність іншої супутньої патології (цукровий діабет (типу 1 та 2), серцева недостатність (СН), енцефалопатія (токсична, алкогольна), атактико-вестибулярний синдром, зниження слуху (у тому числі медикаментозне), виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, хвороби печінки та жовчовивідних шляхів, алкоголізм) в виділених групах достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$).

Лабораторні обстеження хворих проводилися згідно з календарем моніторингу. Дані рівня ендогенної інтоксикації (ЕІ) подано в таблиці 4.1.4.

Таблиця 4.1.3

Супутня патологія у хворих на легеневий ТБ, викликаний МБТ різних генетичних груп

Супутня патологія	Beijing				LAM				Other			
	B 1		B 2		L 1		L 2		O 1		O 2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЦД	4	13,8	3	7,5	0	0	1	11,1	3	16,7**	0	0**
ІХС, ГБ	12	41,4*	4	10,0 *	5	50,0#	1	11,1#	9	50,0**	0	0**
СН	9	31,0	7	17,5	2	20,0	0	0	3	16,7	2	22,2
Астено- вегетативний синдром	6	20,7	11	27,5	3	30,0	1	11,1	2	11,1	1	11,1
Гепатит В / С	0	0*	6	15,0*	0	0	0	0	0	0	1	11,1
ВІЛ/СНІД	2	6,9*	8	20*	0	0	1	11,1	1	5,6	0	0
Наркоманія	0	0	13	32,5	0	0	0	0	0	0	1	11,1
Алкоголізм	16	55,2	26	65	2	20,0#	7	77,8#	4	22,2**	5	55,6**

Примітки:

1. * - статично підтверджена різниця між групами В 1 та В 2 ($p < 0,05$);
2. # - статично підтверджена різниця між групами L 1 та L 2 ($p < 0,05$);
3. ** - статично підтверджена різниця між групами О 1 та О 2 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.4

Рівень ендогенної інтоксикації у хворих на легеневий ТБ в залежності від віку та сімейства МБТ

Ступінь ЕІ	Beijing				LAM				Other			
	B 1		B 2		L 1		L 2		O 1		O 2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без ЕІ	4	13,8	9	22,5	1	10,0	3	33,3	3	16,7	1	11,1
ЕІ I	7	24,1	11	27,5	2	20,0	1	11,1	5	27,8	2	22,2
ЕІ II	5	17,2	8	20,0	4	40,0	3	33,3	6	33,3	2	22,2
ЕІ III	13	44,8*#	11	27,5#	3	30,0	2	22,2	4	22,2	3	33,3
ЕІ IV	0	0	1	2,5	0	0	0	0	0	0	1	11,1
Всього	29	100,0	40	100,0	10	100,0	9	100,0	18	100,0	9	100,0

Примітки:

- * - показник достовірний між групами B 1 та B 2, L 1, L 2, O 1 та O 2 ($p < 0,05$);
- #- показник достовірний між групами B 1 та B 2 ($p < 0,05$).

У хворих на ТБ легень, викликаний МБТ сімейства Beijing, групі B 1 (тобто віком понад 65 років) в 2 рази частіше було виявлено ЕІ III ступеню у порівнянні з групами L 1, L 2, O 1 та O 2, та у 1,5 рази частіше, ніж в групі B 2 ($p < 0,05$).

4.2. Особливості клінічного перебігу нових випадків ТБ легень, викликаного штамом МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425, у хворих різних вікових груп

За результатами MIRU - VNTR-генотипування МБТ, виділених із мокротиння хворих на ТБ легень, які увійшли у дослідження, було виділено великий кластер МБТ генетичної групи Beijing із MIRU – VNTR -патерном

42425 (n=53), який склав 46,0 % усіх ізолятів. Тому виникла нагальна потреба визначити особливості клінічного перебігу ТБ, збудником якого є саме цей штам генетичної групи Beijing.

З таким MIRU - VNTR-профілем МБТ в групі 1 було 24 хворих (20 чоловіків (83,3 %) і 4 жінки (16,7 %)), в групі 2 – 29 хворих (25 чоловіків (86,2 %) і 4 жінки (18,8 %)). За статтю чоловіки та жінки у групах співвідносилися як 6:1 і 7:1.

Не мали економічної стабільності 6 (25,0 %) у групі 1 та 27 (24,1 %) хворих у групі 2. Житлові умови пацієнтів не відрізнялися: немає постійного місця проживання у 3 (12,5%) та 6 (20,7 %) хворих 1 та 2 групи відповідно ($p > 0,05$).

У місцях позбавлення волі побували 9 (37,5%) хворих групи 1 та 13 (44,8%) пацієнтів групи 2 ($p > 0,05$). Низька прихильність відзначалася у 12 (50,0 %) та 17 (58,6 %) випадках у групі 1 та 2 відповідно ($p > 0,05$).

Негативний соціальний фон був у майже 62,5 % та 69,0 % хворих групи 1 та 2 відповідно ($p > 0,05$).

Кашель та ступінь виділення мокротиння (табл.4.2) у хворих в групах 1 та 2 статистично значущо не відрізнялися.

Кровохаркання/легеневу кровотечу було діагностовано у 7 (24,1 %) хворих 2 групи, тоді як серед хворих 1 групи цього ускладнення не відзначалося жодного разу ($p < 0,01$).

Значущо відрізнялися ступінь задишки/дихальної недостатності: 1 ступінь – у 7 (29,2 %) пацієнтів в групі 1 та 15 (51,7 %) - групи 2, 2 ступінь – у 15 (62,5 %) і 10 (34,5 %) випадках у групах 1 та 2 відповідно ($p < 0,05$).

Також отримана суттєва різниця у суб'єктивному відчутті загальної слабкості: хворі 1 групи відчували незначну загальну слабкість у 7 (29,2 %), помірну - в 15 (62,5 %) та значну – у 2 (8,3 %) випадках, тоді як хворі групи 2 - у 13 (44,8 %), 10 (34,5 %) та у 6 (20,7 %) випадках відповідно ($p < 0,05$).

Стан відносно задовільний мали 7 (29,2 %) хворих групи 1 та 9 (31,1 %) хворих групи 2 (рис.4.2), стан середньої важкості - 15 (62,5 %) та 13 (44,8 %)

Таблиця 4.2

**Скарги та симптоми у хворих на нові випадки легеневого ТБ,
викликаного штамом із VNTR-профілем 42425 МБТ генетичної групи
Beijing**

Наявність симптому		Група 1 (n=24)		Група 2 (n=29)	
		абс.	%	абс.	%
Кашель	незначний	12	50	15	51,7
	помірний	11	45,8	12	41,4
	надсадний	1	4,2	2	6,9
Відділення мокротиння	незначне	10	41,7	15	51,7
	помірне	14	58,3	14	48,3
	значне	0	0	0	0
Кровохаркання/ легенева кровотеча		0	0	7	24,1**
Задишка/ дихальна недостатність	1 ступеню	7	29,2*	15	51,7*
	2 ступеню	15	62,5*	10	34,5*
	3 ступеню	2	8,3	4	13,8
Біль в грудній клітці		2	8,3	2	6,9
Підвищення температури тіла		9	37,5*	17	58,6*
Загальна слабкість	незначна	7	29,2*	13	44,8*
	помірна	15	62,5*	10	34,5*
	виражена	2	8,3*	6	20,7*

Примітки:

1. * - показник статистично достовірний між групами ($p < 0,05$);
2. ** - показник статистично достовірний між групами ($p < 0,01$).

пацієнтів груп 1 та 2 відповідно, важкий стан - 2 (8,3 %) хворих групи 1 та 7 (24,1 %) хворих групи 2, тобто в більшості випадків стан хворих був середньої важкості ($p < 0,05$).

За такими рентгенологічними показниками, як клінічна форма, локалізація ураження, об'єм ураження, кількість каверн, загальний об'єм

деструкції, статистично значущої різниці в групах хворих отримано не було.

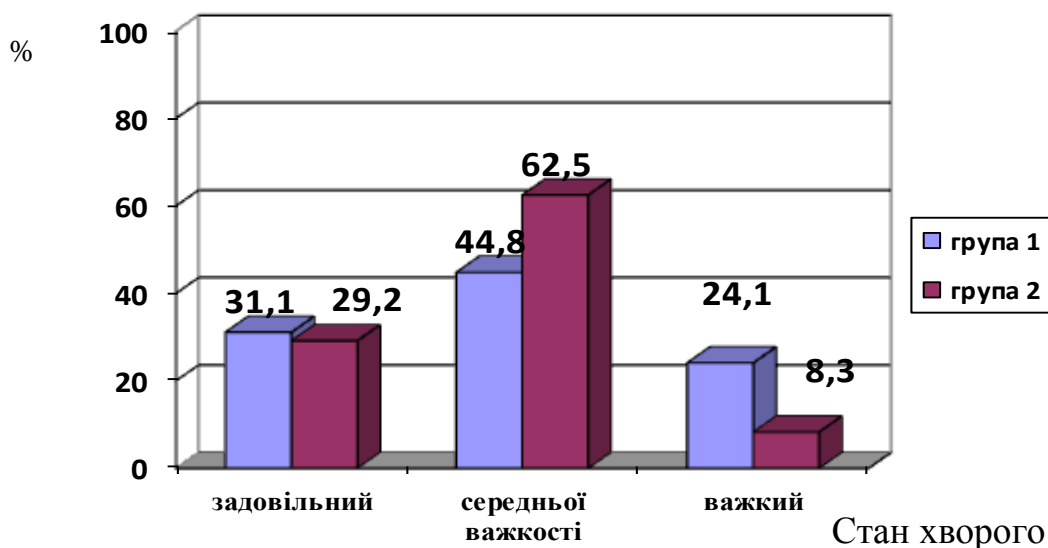


Рис.4.2. Стан хворих на легеневий ТБ, із мокротиння яких були виділені МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425

Превалював інфільтративний туберкульоз з деструкцією (16 (66,7 %) випадків в групі 1 та 21 (72,4 %) випадків в групі 2), ураження частіше було двобічним (22 (91,7 %) і 23 (79,3 %) в групах 1 та 2 відповідно), розповсюдженим (22 (91,7 %) і 23 (79,3 %) в групах 1 та 2 відповідно), із загальним об'ємом деструкції від 11 см³ до 49 см³ (16 (66,7 %) і 13 (44,8 %) випадків серед хворих групи 1 і групи 2 відповідно), різниця недостовірна в залежності від віку хворого.

Перкуторно над легенями частіше відзначалося притуплення легеневого звуку (у 23 (79,2 %) випадках серед пацієнтів 1 групи і у 22 (91,7 %) випадках серед пацієнтів 2 групи), вислуховувалися різнокаліберні хрипи - 13 (44,8 %) і 16 (66,7%) в групах 1 та 2 відповідно ($p > 0,05$).

Лабораторні обстеження хворих проводилися згідно з категорією, до якого було віднесено хворого, за календарем моніторингу.

Таким чином, аналіз результатів даного фрагменту дослідження дозволяє підвести наступні підсумки. Клінічний перебіг ТБ, наявність деструкції

легеневої тканини та загальний об'єм її ураження, розповсюдженість процесу залежить від генотипу збудника ТБ: прогнозовано затяжний і менш сприятливий перебіг ТБ відзначається при виявленні МБТ генетичної групи Beijing (із VNTR-профілем 42425) та LAM. Приналежність МБТ до генетичних груп Haarlem, GIP, S, URAL /Uganda дозволяють припускати більш позитивний перебіг туберкульозу легень незалежно від віку хворого. ТБ легень, викликаний штамми генетичних груп Haarlem, S, URAL/Uganda1, M. africanum та GIP, за варіантом клінічного перебігу у досліджуваних групах не відрізнявся: однаково часто стан хворих був відносно задовільний та середньої важкості (тобто по 44,4 % в обох групах), важкий стан був обумовлений епізодами кровохаркання/легеневої кровотечі (по 11,2 % в обох групах).

Достовірно частіше у групі хворих молодого віку зустрічалися такі патологічні стани, як вірусний гепатит В і С і наркотична залежність, а також значно частіше ВІЛ-статус хворих був позитивним у порівнянні із групою хворих похилого та старечого віку. Навпаки, у хворих старшого віку достовірно частіше діагностували ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу.

Кластер МБТ генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425 (n=53), який склав 46,0 % усіх ізолятів, однаково часто зустрічався як серед групи 1, так і серед групи 2, причому негативний соціальний фон був у 62,5 % хворих групи 1 та у майже 69,0 % групи 2 ($p > 0,05$).

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових публікаціях:

1. Потейко, П.И. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в Харьковской области [Текст] / Потейко П.И., Константиновская О.С., Рогожин А.В., Ляшенко А.А. и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, Том 50, № 2. – Гродно, 2015г. - С. 98-100.

2. Ляшенко, О.О. 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. - №1 (Т. 19) – Вінниця, 2015 р. - С. 204-207.

3. Poteiko, P. I. Study of drug-resistant tuberculosis in Kharkiv region, Ukraine [Текст] / Poteiko, P. I., Gerilovich, A. P., Konstantynovska, O. S., Rogozhin, A. V., Sapko, S. A. // Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 1(3), pp. 27–291.

4. 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. // Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю 27 листопада 2014 року. Харків 2014. С. 61-62.

5. Константиновська, О.С. Розмаїття клінічних симптомів у хворих на туберкульоз: клініко-анатомічна паралель [Текст] / Константиновська О.С., Рогожин А.В., Ляшенко О.О., Грек І.І. // Матеріали II міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації» 8-10 квітня 2015. Чернівці, 2015. // Хист : Всеукраїнський мед. журн. студ. і молодих вчених. - 2015. - Вип. 17 - С. 314-315.

6. Konstantynovska, O., 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., Solodiankin 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.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МБТ РІЗНИХ ГЕНЕТИЧНИХ ГРУП ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

5.1. Особливості первинної резистентності до АМБП МБТ різних генетичних груп у хворих різних вікових груп

З метою вирішення завдання 4 «Дослідити спектр первинної і набутої резистентності МБТ різних генетичних груп до антимікобактеріальних препаратів у хворих різних вікових груп» первинну та набуту резистентність МБТ різних генетичних груп, виділених із мокротиння хворих груп 1 та 2, було досліджено наступним чином.

За результатами тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) на рідких (ВАСТЕС 960) і твердих (Л - Й) поживних середовищах, у частини хворих було виявлено первинну стійкість МБТ до АМБП.

Всього первинно стійкий ТБ було діагностовано у 42 (36,5 %) випадках: 22 (38,6 %) в групі 1 та 20 (34,5 %) в групі 2, тобто майже однаково в обох групах (табл.5.1).

Визначено, що ізоляти МБТ сімейства Beijing в 5 (17,2 %) випадків в групі 1 (підгрупа 1 В) та в 10 (25 %) випадках в групі 2 (підгрупа 2 В) були мультирезистентними до АМБП (МРТБ), і в 6 (20,6 %) випадках в групі 1 (підгрупа 1 В) та в 5 (12,5 %) випадках в групі 2 (підгрупа 2 В) - із розширеною резистентністю (РРТБ), причому всі ізоляти МБТ мали генетичний VNTR-профіль 42425 незалежно від віку хворого ($p > 0,05$).

Ізоляти сімейства LAM, S, Haarlem, M. africanum та GIP були МРТБ незалежно від віку хворого.

МБТ сімейства URAL в групі 2 (підгрупа 2 О) в 2 (22,2 %) випадках були РРТБ.

Таблиця 5.1

Результати ГМЧ за типами стійкості (до початку лікування) в залежності від генетичної групи МБТ серед хворих на легеневий ТБ

Групи хворих			Стійкість до АМБП				Всього
			Тип стійкості				
			Чутливість збережена	Первинна резистентність			
				Всього	МРТБ	РРТБ	
Beijing, n=69	В 1	Абс.	18	11	5	6	29
		%	62,1	37,9	17,2	20,6	100,0
	В 2	Абс.	25	15	10	5	40
		%	62,5	37,5	25,0	12,5	100,0
LAM, n=19	L 1	Абс.	6	4	4	0	10
		%	60,0	40,0	40,0	0	100,0
	L 2	Абс.	8	1	1	0	9
		%	88,9	11,1	11,1	0	100,0
Other, n=27	О 1	Абс.	11	7	7	0	18
		%	61,1	38,9	38,9	0	100,0
	О 2	Абс.	5	4	2	2	9
		%	55,6	44,2	22,2	22,2	100,0

Примітка. Різниця між групами статистично не достовірна ($p > 0,05$).

Первинно стійкий легеневий туберкульоз, викликаний МБТ сімейства Beijing, 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) ($p > 0,5$).

Первинно стійкий легеневий туберкульоз, викликаний МБТ сімейства LAM, було виявлено у 4 (40,0 %) випадків серед хворих 1 групи (підгрупа L 1) та у 1 (11,1 %) випадку серед хворих 2 групи (підгрупа L 2).

Первинно стійкий легеневий туберкульоз, викликаний МБТ інших сімейств (Haarlem, URAL, S, M. Africanum та GIP) було виявлено в 7 (38,9 %)

випадках у 1 групі (підгрупа О 1) та у 4 (44,4 %) випадках в 2 групі (підгрупа О 2). Зважаючи на те, що ізоляти МБТ належали до різних сімейств, доцільно зауважити, що найчастіше первинно стійкими були штамми, які належать до сімейства S: 4 (22,2 %) у 1 групі та 1 (11,1 %) у 2 групі (рис.5.1).

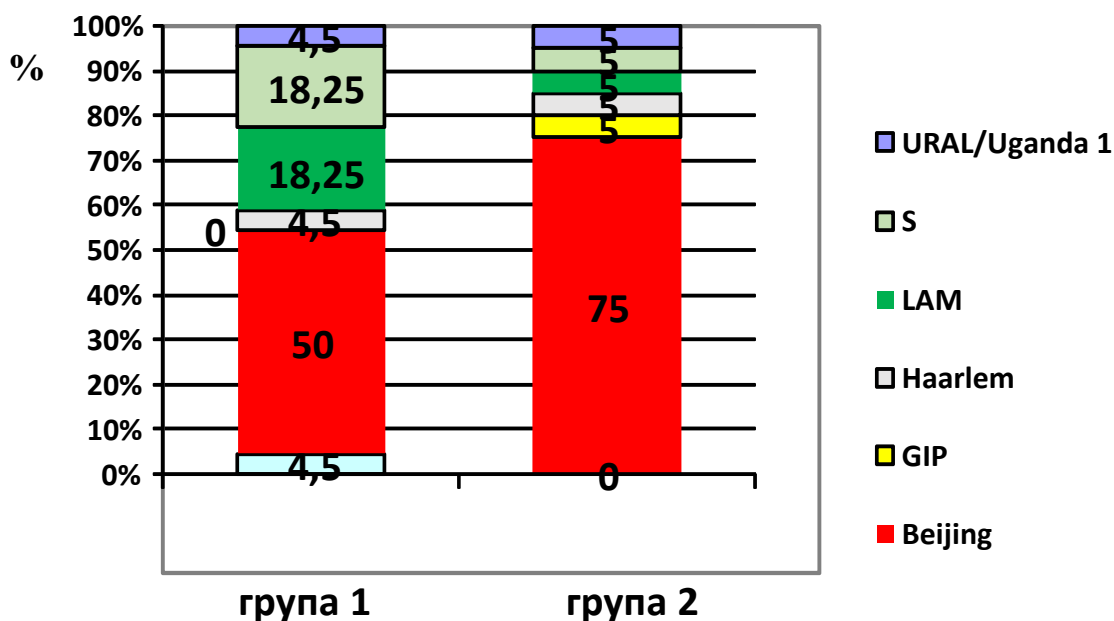


Рис.5.1. Приналежність первинно стійких ізолятів МБТ до різних генетичних груп у хворих різних вікових груп (група 1, n=22, група 2, n=20) (у %).

Всі МБТ генетичної групи Haarlem мали унікальний MIRU - VNTR-профіль. Два із них виявилися первинно стійкими, по одному в кожній групі. Також первинно стійким виявився ізолят МБТ, який було віднесено до *M. africanum* (у 1-й групі). Неідентифіковані генотипи МБТ (GIP) у більшості випадків (66,7 %) були чутливими до АМБП.

5.2 Особливості резистентності до АМБП МБТ в залежності від MIRU - VNTR- профілю у хворих різних вікових груп

За результатами VNTR-генотипування МБТ, виділених із мокротиння хворих на туберкульоз легень, які увійшли у дослідження, було виділено великий кластер МБТ генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425 (n=53), який склав 46,0 % усіх ізолятів.

З таким VNTR-профілем МБТ в групі 1 було 24 хворих (20 чоловіків (83,3 %) і 4 жінки (16,7 %)), в групі 2 - 29 хворих (25 чоловіків (86,2 %) і 4 жінки (18,8 %)), За статтю чоловіки та жінки у групах співвідносилися як 6:1 і 7:1, тобто майже однаково.

Враховуючи, що цей кластер ізолятів МБТ зустрічається майже в половині випадків ТБ, тобто становить популяцію МБТ, що швидко поширюється на становить епідемічну небезпеку, виникла потреба у ретельному вивченні аспектів його резистентності, а також у порівнянні отриманих даних із МБТ інших генетичних груп.

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

Для адекватної оцінки результатів було сформовано наступні групи:

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

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

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

non-42425 – 2 - 29 хворих групи 2 (віком до 65 років), із мокротиння яких було виділено МБТ із іншими 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 оцінювалось, порівнюючи із початковими даними (рис. 5.2.1).

Через 3 місяці від початку лікування за результатами ТЛЧ 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 VNTR-профілем 42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p > 0,05$).

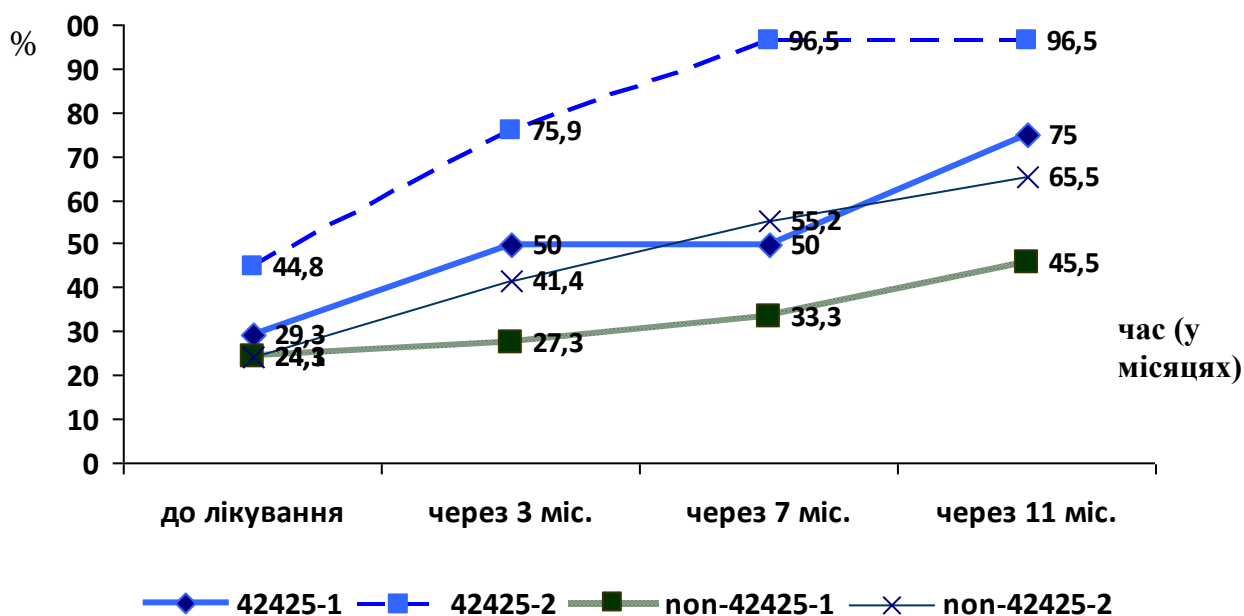


Рис.5.2.1 Формування резистентності до АМБП МБТ генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425 (за ETR A-E локусами) та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування (у відсотках)

Через 7 місяців лікування за результатами ТЛЧ 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 VNTR-профілем 42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p > 0,05$). Через 11 місяців лікування за результатами ТЛЧ нових випадків вторинно набутої стійкості 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 статистично значущої різниці в залежності від віку хворого немає.

Таким чином, незалежно від віку хворого майже половина МБТ сімейства Beijing із VNTR-профілем 42425 у процесі стаціонарного лікування набули резистентності.

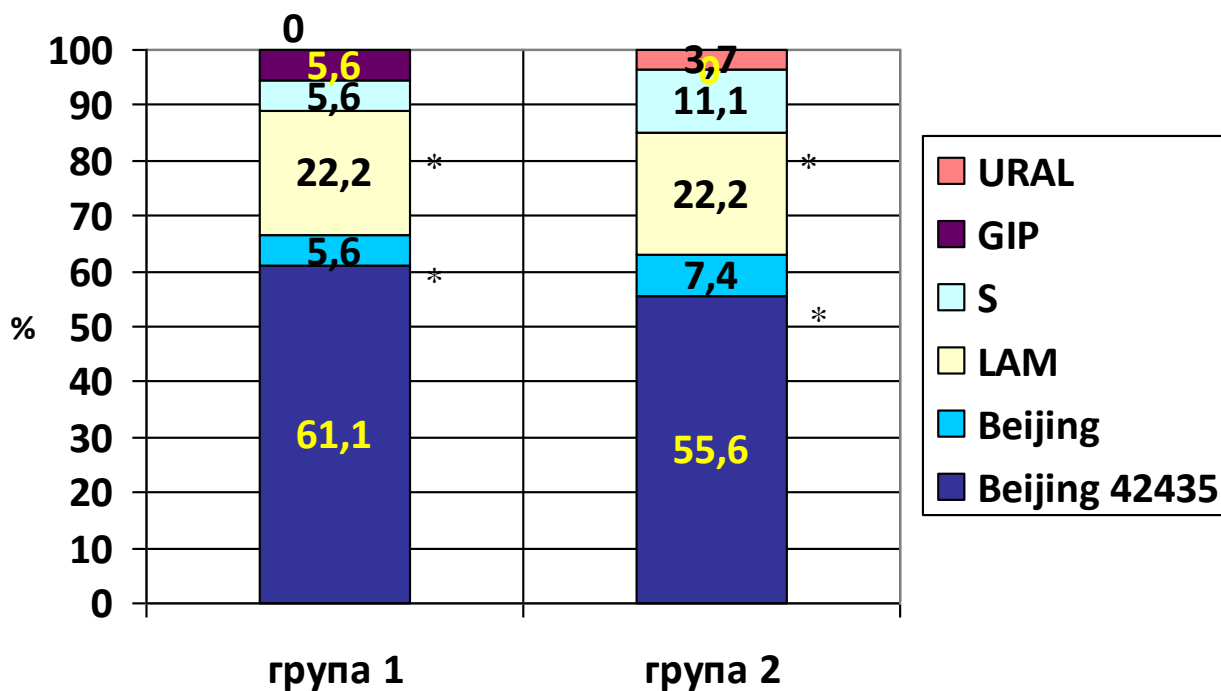
Дещо інша картина спостерігалася із ізолятами МБТ інших VNTR-профілів – non-42425.

Через 3 місяці від початку лікування за результатами ТЛЧ стійкими до АМБП стали всього 1 (тобто всього 9 (27,3 %)) ізолятів групи non-42425-1 та 5 (всього 12 (41,4 %)) групи non-42425-2 – на 3 % та майже на 16 % зросла кількість стійких ізолятів із VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p < 0,05$). Через 7 місяців лікування за результатами ТЛЧ стійкими до АМБП 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 % та майже 13 % зросла кількість стійких ізолятів із VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p < 0,05$). Через 11 місяців лікування за результатами ТЛЧ 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 % та 10 % зросла кількість стійких ізолятів із VNTR-профілем non-42425 у групі 1 та групі 2 відповідно ($p > 0,05$). Всього 7 (21,2 %) ізолятів групи non-42425-1 та 12 (41,3 %) ізолятів групи non-42425-2 стали вторинно резистентними, тобто набули стійкості у процесі лікування, причому відбувалося це в період між 1-м та 11-м місяцями терапії досить рівномірно ($p < 0,05$).

Не було зафіксовано жодного випадку формування вторинної резистентності МБТ сімейства Haarlem, всі ізоляти із набутою стійкістю відносилися до інших сімейств:

- Beijing - 1 (3 %) випадок МРТБ в групі non-42425-1 та 2 (6,9 %) випадки МРТБ в групі non-42425-2,
- LAM - 4 (12,1 %) випадки (3 МРТБ та 1 РРТБ) в групі non-42425-1 та 6 (20,7 %) випадків (5 МРТБ та 1 РРТБ) в групі non-42425-2,
- S - 1 (3%) випадок МРТБ в групі non-42425-1 та 3 (10,3 %) випадки (1 МРТБ та 2 РРТБ) в групі non-42425-2,

- URAL - 1 (3,5 %) випадок РРТБ в групі non-42425-2,
- GIP – 1 (3 %) випадок ХРТБ в групі non-42425-1.



Примітка. * - показник статистично достовірний всередині групи ($p < 0,05$).

Рис. 5.2.2. Приналежність вторинно стійких ізолятів МБТ до різних генетичних груп (група 1, $n=18$, група 2, $n=27$), (у %).

Таким чином, 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 ($p < 0,05$).

В залежності від генотипу збудника набута стійкість достовірно частіше розвивається серед МБТ сімейства Beijing незалежно від віку хворого (66,7 % в групі 1 та 63,0 % в групі 2), причому більшість (майже по 90 % в кожній із груп) мають VNTR-профіль 42425 ($p < 0,001$) (рис.5.2.2). У випадку приналежності МБТ до сімейства LAM вторинна резистентність розвивалася у 22,2 % випадків в кожній із груп, однак це найбільш часто виявлена набута стійкість у підгрупах non-42425 (4 (57 %) в групі non-42425-1 та 6 (50,0 %) в групі non-42425-2) ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

**Формування набутої резистентності до АМБП в залежності від MIRU -
VNTR-профілю МБТ та віку хворого**

Назва АМБП	Терміни лікування	42425				non - 42425			
		Група 1, n=24		Група 2, n=29		Група 1, n=33		Група 2, n=29	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
H	До лікування	7	29,2	13	44,8	8	24,3	7	24,1
	Через 3 міс.	12	50,0	22	75,9	9	27,3	12	41,4
	Через 7 міс.	18	75,0	28	96,5	11	33,3	16	55,2
	Через 11 міс.	18	75,0*	28	96,5 ^{*,&}	15	45,5 ^{*,&}	19	65,5*
R	До лікування	7	29,2	13	44,8	8	24,3	7	24,1
	Через 3 міс.	12	50,0	22	75,9	9	27,3	12	41,4
	Через 7 міс.	18	75,0*	28	96,5 ^{*,&}	11	33,3 ^{*,&}	16	55,2*
	Через 11 міс.	18	75,0	28	96,5	15	45,5	19	65,5
E	До лікування	6	29,2	11	37,9	6	18,2	7	24,1
	Через 3 міс.	8	33,3	13	44,8	7	21,2	9	31,0
	Через 7 міс.	12	50,0	17	58,6	9	27,3	9	31,0
	Через 11 міс.	14	58,3*	22	75,8*	10	30,3*	11	37,9*
Z	До лікування	5	20,8	13	44,8	3	9,1	5	17,2
	Через 3 міс.	5	20,8	13	44,8	5	15,1	5	17,2
	Через 7 міс.	7	29,2 ^{*,&}	17	58,6 ^{*,&}	8	24,3 ^{*,&}	8	27,6 ^{*,&}
	Через 11 міс.	14	58,3*	22	75,8 ^{*,&}	9	27,3 ^{*,&}	9	31,0*
S	До лікування	18	75	28	96,5 ^{&}	15	45,5 ^{&}	19	65,4

Примітки:

- * - різниця достовірна для кожного із АМБП між групами 1 та 2, ($p < 0,05$);
- & - різниця достовірна для АМБП у підгрупах 1 та 2 в залежності від MIRU-VNTR профілю МБТ ($p < 0,05$).

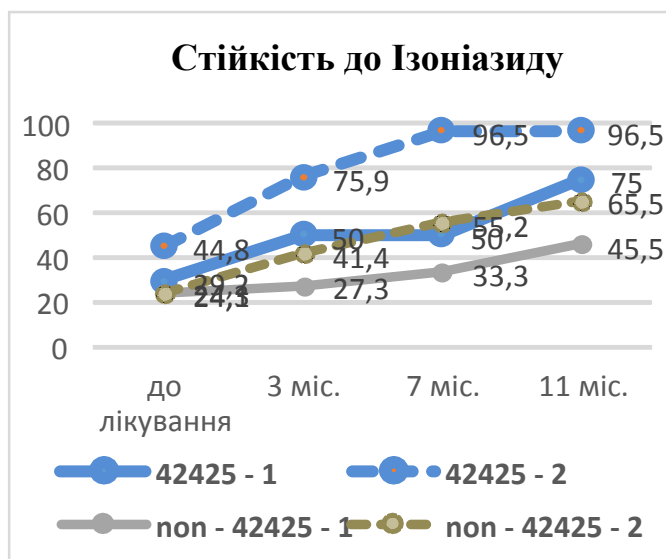
Найбільш часто резистентність розвивалася до ізоніазиду (H) та рифампіцину (R): стійкість наростала з 29,2 % до 75 % в групі 42425-1 та з 44,8 % до 96,5 % в групі 42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2,5 рази та у 2,3 рази відповідно, статистичної різниці немає, $p > 0,05$ (табл.5.2). Однак в групах non-42425 резистентність розвивалася значно повільніше: на кінець періоду спостереження стійкість зросла з 24,3 % до 45,5 % в групі non-42425-1 та з 24,1 % до 65,5 % в групі non-42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 1,8 рази та у 2,7 рази відповідно ($p < 0,05$).

Стійкість до етамбутолу (E) та піразинаміду (Z) також формувалася в процесі лікування: наростала з 29,2 % до 58,3 % (E) та з 20,8 % до 58,3 % (Z) в групі 42425-1, з 37,9 % до 75,2 % (E) та з 44,8 % до 75,8 % в групі 42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2 рази в обох групах, ($p > 0,05$) (табл.5.2.1).

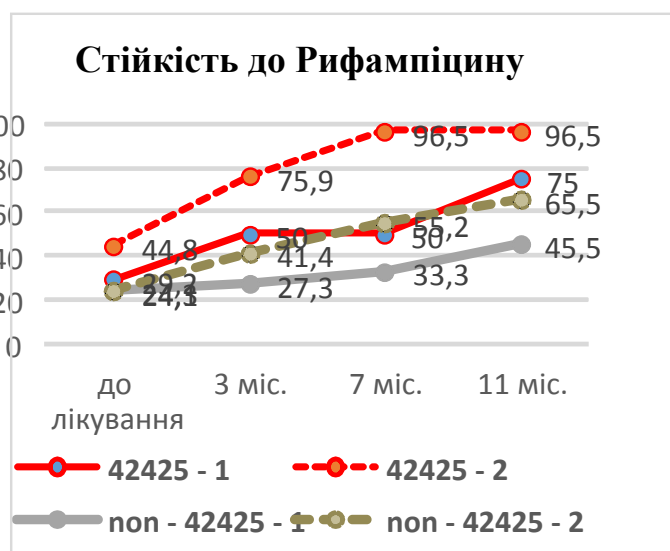
Однак в групах non-42425 резистентність розвивалася значно повільніше: на кінець періоду спостереження стійкість наростала з 18,2 % до 30,3 % (E) та з 9,1 % до 27,3 % (Z) в групі non-42425-1, з 24,1 % до 37,9 % (E) та з 17,2 % до 31,0 % в групі 42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів в підгрупах non-42425 виявилася у 2 рази меншою, ніж у підгрупах 42425 відповідного віку ($p < 0,05$).

Формування набутої резистентності до препаратів I ряду МБТ Beijing із VNTR-профілем 42425 (за ETR A-E локусами) та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування відображено на рисунку 5.2.3.

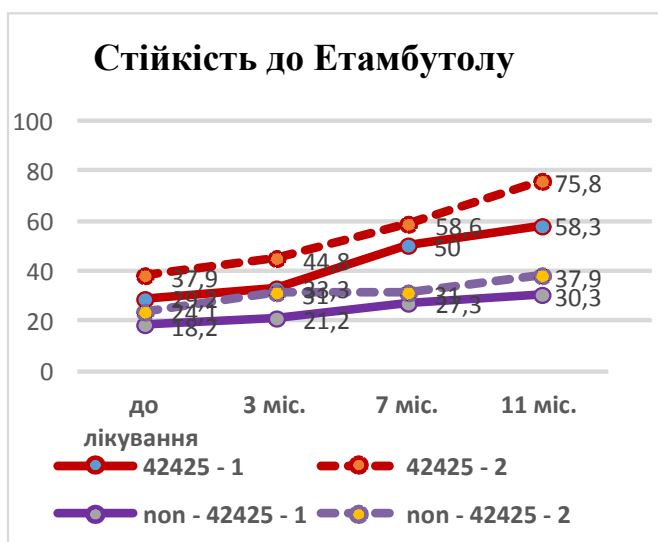
Стійкість до стрептоміцину (S) визначалася однократно, до початку лікування, так як цей препарат не призначався та не включався у жодну із схем лікування. Чутливими до S виявилися ізоляти non-42425 у хворих віком від 65 років та старших (18 (55,5 %) випадків). Ізоляти інших підгруп були стійкими від 65,5 % (група non-42425-2) до 96,5 % (група 42425-2).



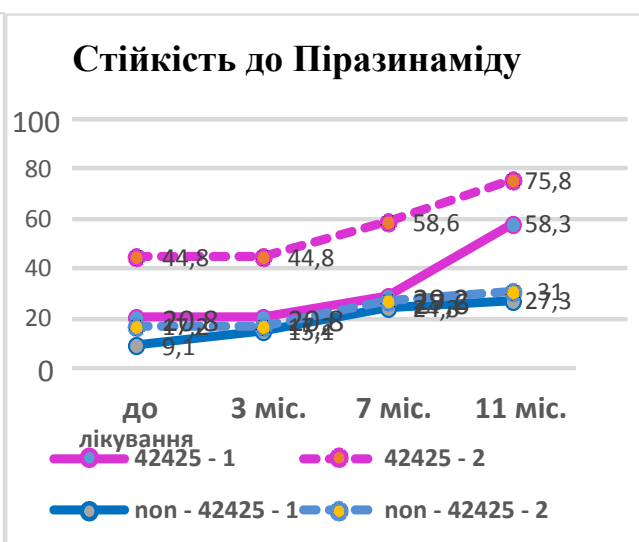
а)



б)



в)



г)

Рис.5.2.3. Формування набутої резистентності до препаратів I ряду (а – Ізоніазид, б – Рифампіцин, в – Етамбутол, г – Піразинамід) МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425 та інших (non-42425) у хворих різних вікових груп (групи 1 та 2) в процесі лікування (у %).

Також відстежувалося формування набутої резистентності інших АМБП. Враховуючи, що фторхінолони та ін'єкційні препарати (аміноглікозиди та капреоміцин) мають найбільшу протитуберкульозну дію, а стійкість до цих протитуберкульозних препаратів впливає на діагноз (тип резистентності), клінічний перебіг та ефективність лікування ТБ, дані було проаналізовано також

всередині груп: порівнювалися швидкість появи стійкості та відсоток стійких ізолятів до кожного із фторхінолонів (офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx) та моксифлоксацину (Mfx)) та ін'єкційних препаратів (канаміцину (Km), амікацину (Am) та капреоміцину (Cm)) в залежності від MIRU - VNTR-профіля ізолятів МБТ та віку хворого (рис.5.2.4, рис. 5.2.5 та рис.5.2.6).

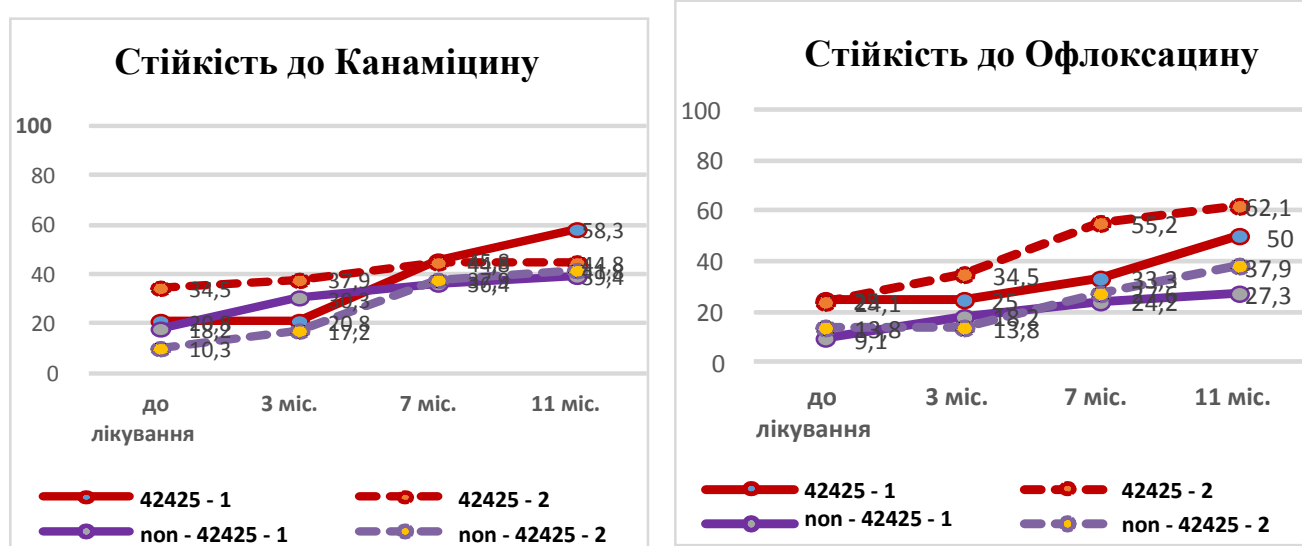


Рис. 5.2.4. Формування стійкості до канаміцину (Km) та офлоксацину (Ofx) МБТ генетичної групи Weijing із VNTR-профілем 42425 (за ETR A-E локусами) та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування (у %).

Так, стійкість до Km наростала 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 ($p < 0,05$) (рис.5.2.4). В групах non-42425 резистентність на кінець періоду спостереження зросла з 18,2 % до 39,4 % в групі non-42425-1 та з 10,3 % до 41,8 % в групі non-42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2 рази та у 3 рази відповідно ($p < 0,05$).

Стойкість до Ofx наростала з 25,0 % до 50,0 % в групі 42425-1 та з 24,1 % до 62,1 % в групі 42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась у 2 рази та у 2,6 рази відповідно ($p > 0,05$) (рис.5.2.4). В групах non-42425 резистентність до Ofx на кінець періоду спостереження стійкість зросла з 9,1 % до 27,3 % в групі non-42425-1 та з 13,8 % до 37,9 % в групі non-42425-2, тобто кількість резистентних ізолятів збільшилась майже у 3 в кожній із підгруп ($p > 0,05$).

Ізоляти МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425 статистично достовірно у 2 рази частіше ставали вторинно резистентними до Km та Ofx у порівнянні із МБТ з іншими VNTR-профілями ($p < 0,05$), причому у групі 1 резистентність розвивалася достовірно у 1,5-2,0 рази повільніше, ніж у групі 2 ($p < 0,05$).

Стійкість до Ofx формувалася значно частіше у порівнянні із Lfx та Mfx. У випадку, якщо ізолят МБТ належить до генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425, статистично достовірно вторинна резистентність до Lfx виявлялася на 11 міс. лікування рідше у 3 рази (20,7 %) в групі 42425-2 та у 5 разів рідше (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 ($p < 0,01$).

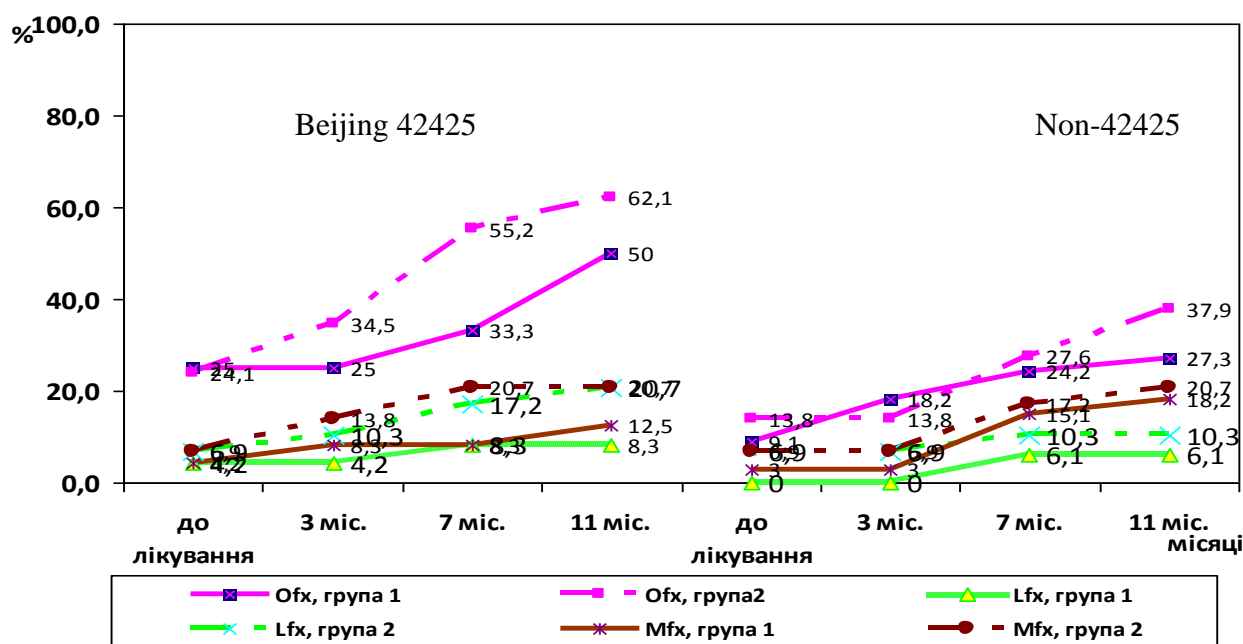


Рис. 5.2.5. Формування стійкості до фторхінолонів (Ofx, Lfx, Mfx) МБТ генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425 та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування (у %).

У випадку, якщо ізолят МБТ належить до сімейств із іншим VNTR-профілем (non-42425), вторинна резистентність виявлялася на 11 міс. лікування рідше у 5 разів до Lfx (від 6,1 % до 10,3 % в групах non-42425-1 та non-42425-2 відповідно) та у 2 рази рідше до Mfx (від 18,2 % до 20,7 % в групах non-42425-1 та non-42425-2

відповідно), ніж до Ofx (від 27,3 % до 37,9 % в групах non-42425-1 та non-42425-2 відповідно) ($p < 0,05$).

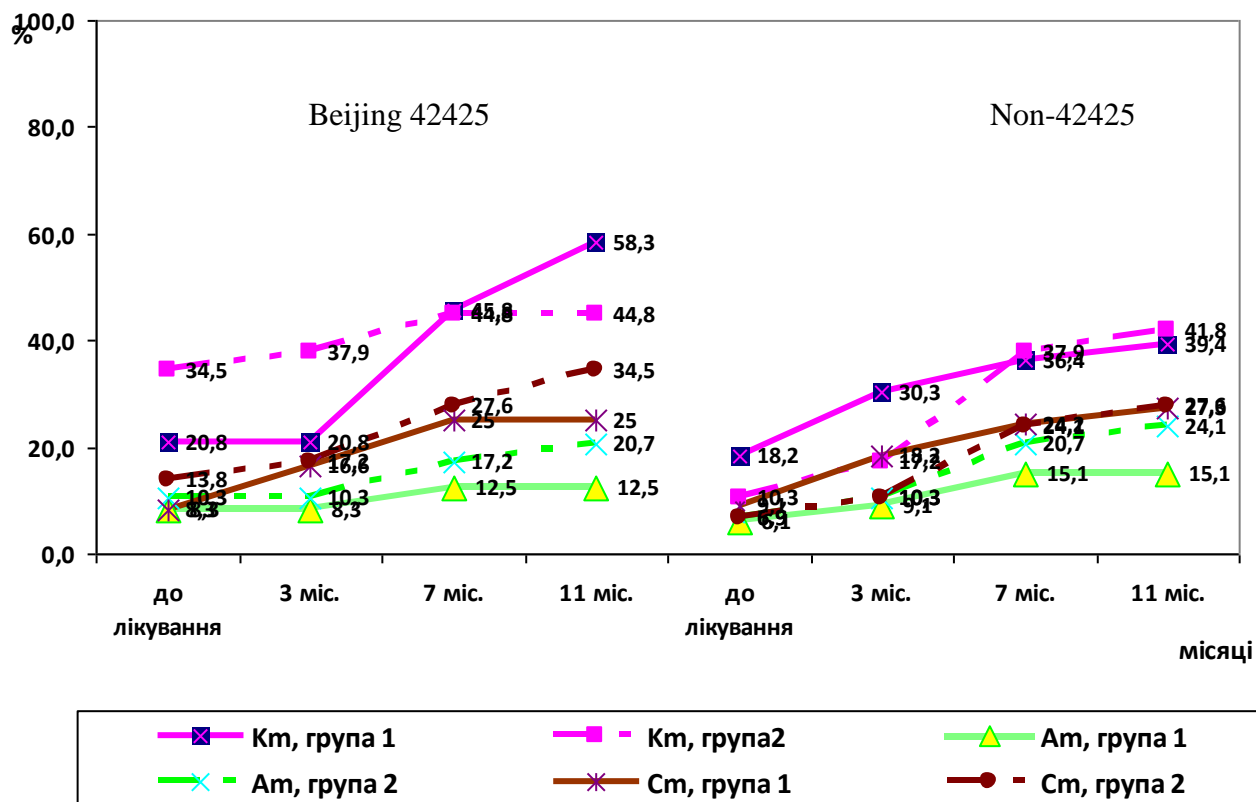


Рис. 5.2.6. Формування стійкості до ін'єкційних АМБП (Km, Am, Cm) МБТ генетичної групи Beijing із VNTR-профілем 42425 (за ETR A-E локусами) та інших (non-42425) в залежності від віку (групи 1 та 2) в процесі лікування (у %).

Повільніше формувалася стійкість до Am та Cm у порівнянні із Km із незначною різницею залежно від віку хворого: у випадку, якщо ізолят МБТ належить до сімейства Beijing із VNTR-профілем 42425, вторинна резистентність виявлялася на 11 міс. лікування рідше у 3 рази до Am (від 12,5 % до 20,7 % в групах 42425-1 та 42425-2 відповідно) та у 2 рази рідше до Cm (від 25,0 % до 34,5 % в групах 42425-1 та 42425-2 відповідно), ніж до Km (від 44,8 % до 58,3 % в групах 42425-2 та 42425-1 відповідно) ($p < 0,05$).

У випадку, якщо ізолят МБТ належить до сімейств із іншим VNTR-профілем (non-42425), вторинна резистентність виявлялася на 11 міс. лікування рідше у 2,5 рази до Am (від 15,1 % до 20,7 % в групах non-42425-1 та non-42425-2 відповідно)

та у 1,5 рази рідше до Cm (від 27,3 % до 27,6 % в групах non-42425-1 та non-42425-2 відповідно), ніж до Km (від 39,4 % до 41,8 % в групах non-42425-1 та non-42425-2 відповідно) ($p < 0,05$).

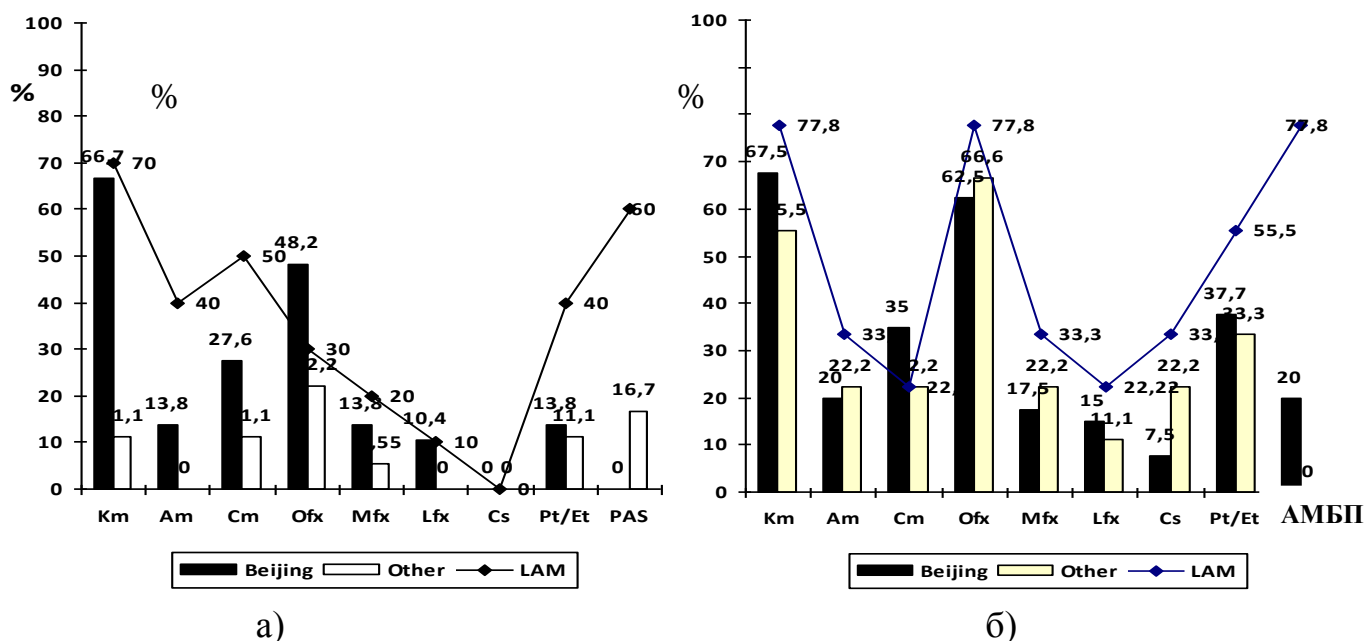


Рис. 5.2.7 Наявність стійкості до АМБП МБТ різних генетичних груп наприкінці періоду спостереження хворих групи 1 (а) та групи 2 (б)

Стійкість МБТ до інших АМБП наведено на рисунку 5.2.7. МБТ генетичної групи LAM виявилися стійкими до більшості АМБП та склали кластер мікобактерій, резистентність яких обумовила високі відсотки в групі non-42425. МБТ сімейства LAM значно частіше (у 4 рази в групі 1 та у 1,5 рази в групі 2) мали резистентність до протіонаміду/етіонаміду (Pt/Et) та парааміносалицилової кислоти (PAS) у порівнянні із МБТ інших сімейств (окрім Beijing) ($p < 0,01$).

Узагальнюючи вищенаведене, можна зробити наступні висновки.

Всього первинно стійкий ТБ було діагностовано у 42 (36,5 %) випадках: 22 (38,6 %) в групі 1 та 20 (34,5 %) в групі 2, тобто майже однаково в обох групах. Первинно стійкий легеневий туберкульоз, викликаний МБТ генетичної групи Beijing, 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), тобто статистично значущої різниці не було, $p > 0,5$, LAM - у 4 (40,0 %) випадків серед хворих 1 групи (підгрупа L 1) та у 1 (11,1%) випадку серед хворих 2 групи (підгрупа L 2),

інших сімейств (Haarlem, URAL, S, Africanum та GIP) було виявлено в 7 (38,9 %) випадках у 1 групі (підгрупа О 1) та у 4 (44,4%) випадках в 2 групі (підгрупа О 2). Найчастіше первинно стійкими були штами, які належать до сімейства S: 4 (22,2 %) у 1 групі та 1 (11,1 %) у 2 групі. Також первинно стійким виявився ізолят МБТ, який було віднесено до *M. africanum* (у 1-й групі). Неідентифіковані генотипи МБТ (GIP) у більшості випадків (66,7 %) були чутливими до АМБП.

Незалежно від віку хворого майже половина МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425 у процесі стаціонарного лікування набули резистентності.

Не було зафіксовано жодного випадку формування вторинної резистентності МБТ сімейства Haarlem, всі ізоляти із набутою стійкістю відносилися до інших сімейств. В залежності від генотипу збудника набута стійкість частіше розвивається серед МБТ сімейства Beijing незалежно від віку хворого (66,7 % в групі 1 та 63,0 % в групі 2), причому більшість (майже по 90,0 % в кожній із груп) мають MIRU - VNTR-профіль 42425 ($p < 0,001$).

Так як майже половина МБТ генетичної групи Beijing із MIRU- VNTR-профілем 42425 є первинно резистентними, та у $\frac{3}{4}$ інших, які були чутливими, протягом перших 3-7 місяців від початку лікування формується набута резистентність до H та R, рекомендовано лікування за категорією 4 (ризик розвитку резистентного туберкульозу) одразу після виявлення генотипу МБТ.

Зважаючи на те, що найчастіше вторинна резистентність розвивалася до Km, недоцільно призначати цей препарат для лікування хворих на легеневий ТБ, викликаний МБТ сімейства Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425 за ETR A-E локусами. Рекомендовано після виявлення генотипу збудника одразу ж коригувати терапію та призначати Am або Cm. Також недоцільне використання Ofx при цьому MIRU- VNTR-профілі збудника, так як до цього препарату також швидко формується набута стійкість. Доцільно призначати Lfx або Mfx.

Матеріал даного розділу відображений у наступних наукових публікаціях :

1. Потейко, П.И. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в Харьковской области [Текст] / Потейко П.И., Константиновская О.С., Рогожин

А.В., Ляшенко А.А. и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, Том 50, № 2. – Гродно, 2015г. - С. 98-100.

2. Потейко, П.И. Филогенетический анализ *M. tuberculosis*, выделенных у больных химиорезистентным туберкулезом легких [Текст] / Потейко П.И., Герилевич А.П., Рогожин А.В., Константиновская О.С., Ляшенко А.А. и др. // Туберкульоз, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. Український науково-практичний журнал. – 2016. – 1 (24) - С. 27-311.

3. Потейко, П.И. Распределение генетических профилей штаммов *M. tuberculosis* в г. Харькове [Текст] / Потейко П.И., Крутько В.С., Константиновская О.С. и др. // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3 (Додаток). – С. 200 - 201.

4. Konstantynovska, O.S. 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. Наукова-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, англомовна секція, 26 листопада 2015 року. Харків. 2015. - С. 99-100.

5. Konstantynovska, O. 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., Solodiankin O. // 17th International Congress on Infectious Diseases / International Journal of Infectious Diseases 45S (2016) 1–477, - P. 89-90.

6. Konstantynovska, O., 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., Solodiankin 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.

7. 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 наукового

медичного конгресу студентів та молодих вчених: «Медицина XXI сторіччя». – Краматорськ: ТОВ «Краматорський друкарський дім», 2016. – С. 133-134.

8. Константиновська, О.С. 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 доповідей 85-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині», 24-25 березня 2016 р., м.Івано-Франківськ – С. 234-235.

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НОВІ ВИПАДКИ ТБ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ МБТ

6.1. Ефективність лікування нових випадків ТБ легень, викликаного штамми МБТ генетичних груп Beijing, LAM та інших у хворих різних вікових груп

Лікування хворих на нові випадки ТБ легень проводилося за стандартними схемами згідно з категорією спостереження.

Категорія лікування визначалася в залежності від типу випадку туберкульозу (вперше діагностованого (ВДТБ), та, за результатами молекулярно-генетичного дослідження та ТЛЧ, резистентного до АМБП (мультирезистентного ТБ (МРТБ), ТБ із розширеною резистентністю (РРТБ)). Встановлення діагнозу туберкульозу, призначення та корекція антимікобактеріальної терапії здійснювалися рішеннями Центральної лікарсько-консультативної комісії (ЦЛКК), засідання якої відбуваються на базі КУОЗ «Харківський обласний протитуберкульозний диспансер №1» згідно з наказом № 620 від 04.09.2016 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного Протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз» [115].

Категорії, до яких було віднесено хворих на початку лікування, відображено у таблиці 6.1.1.

Як видно з таблиці 6.1.1, за категорією 1 (тобто лікування чутливого до АМБП ВДТБ), було розпочато терапію 18 (62,2 %) хворих групи В 1, 25 (62,5 %) хворих групи В 2, 6 (60 %) хворих групи L 1, 8 (88,9 %) хворих групи L 2, 11 (61,1 %) хворих групи О 1 та 5 (55,6 %) хворих групи О 2, достовірної різниці по всіх показниках не отримано, $p > 0,05$. Інших хворих почали лікувати

за категорією 4 (тобто лікування хіміорезистентного туберкульозу). Таким чином, приблизно 40,0 % склали первинно резистентні ізоляти МБТ у кожній із підгруп, тобто частіше лікування ВДТБ розпочали по категорії 1 ($p < 0,05$).

Таблиця 6.1.1

Розподіл по категоріях спостереження хворих на нові випадки легеневого ТБ, викликаного МБТ в залежності від генотипу (на 1-му місяці терапії)

Групи хворих			Категорія спостереження		Всього
			Категорія 1	Категорія 4	
Beijing, n=69	В 1	Абс.	18	11	29
		%	62,2	37,8	100,0
	В 2	Абс.	25	15	40
		%	62,5*	37,5*	100,0
LAM, n=19	L 1	Абс.	6	4	10
		%	60,0	40,0	100,0
	L 2	Абс.	8	1	9
		%	88,9*	11,1*	100,0
Other, n=27	О 1	Абс.	11	7	18
		%	61,1*	38,9*	100,0
	О 2	Абс.	5	4	9
		%	55,6	44,4	100,0

Примітка. * - статистично достовірна різниця всередині груп ($p < 0,05$).

Лікування за категорією 1 проводилося за стандартною схемою: ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z) та етамбутол (E) у дозах згідно з вагою хворого (наказ МОЗ №620) на фоні симптоматичної та патогенетичної терапії.

Протитуберкульозна терапія за категорією 4 призначалася згідно з рекомендаціями ЦЛКК на підставі тестів медикаментозної чутливості (ТМЧ) МБТ до АМБП за стандартними та індивідуалізованими схемами.

Динаміка лікування оцінювалася по категорії 1 – наприкінці 3-го місяця терапії (тобто після 90 доз інтенсивної фази (ІФ)), по категорії 4 – в середині ІФ (після отримання хворим 120 доз АМБП, тобто після 4 місяця лікування) і далі в кінці ІФ (тобто після отримання хворим 240 доз АМБП, 8 місяців лікування).

Табл. 6.1.2

Результати лікування хворих на нові випадки легеневого ТБ по категорії 1 наприкінці 3-го місяця ІФ

Групи хворих			Результат лікування			Всього
			Дестр - , МБТ -	Дестр +, МБТ +	Перереєстрація в категорію 4	
Beijing, n=69	В 1	Абс.	3	10	5	18
		%	16,7	55,6	27,7	100,0
	В 2	Абс.	1	15	9	25
		%	4,0#	60,0	36,0	100,0
LAM, n=19	L 1	Абс.	1	4	1	6
		%	16,6	66,8 ^{&}	16,6	100,0
	L 2	Абс.	2	2	4	8
		%	25,0	25,0	50,0	100,0
Other, n=27	О 1	Абс.	9	2	0	11
		%	81,8*	18,2	0	100,0
	О 2	Абс.	1	3	1	5
		%	20,0	60,0 ^{&}	20,0	100,0

Примітки:

1. * - показник достовірний між групами ($p < 0,01$);
2. # - показник достовірний між групами ($p < 0,05$);
3. & - показник достовірний всередині групи ($p < 0,05$).

У частини хворих в процесі лікування було виявлено набуту резистентність МБТ до АМБП, тому після отримання результатів ТМЧ деяких пацієнтів було перереєстровано із категорії 1 в категорію 4.

Результати лікування оцінювалися в такому разі наприкінці ІФ за категорією 4 – тобто в сукупності після 11 місяців стаціонарного лікування.

Результати лікування наприкінці ІФ (після отримання хворим 90 доз АМБП) за категорією 1 наведено в таблиці 6.1.2.

В групах В 1 та В 2 незначна кількість хворих (3 (16,7 %) та 1 (4,0 %) відповідно) мали загоєння порожнин деструкції та припинення мікобактеріовиділення - Дестр -, МБТ - . В групах L 1 та L 2 ситуація була приблизно ідентична: 1 (16,6 %) та 2 (25,0 %) хворих мали такий результат. В групах О 1 та О 2 визначена суттєва різниця: 9 (81,8 %) хворих віком від 65 років та старше з чутливим до АМБП легеневим туберкульозом мали результат Дестр - , МБТ - , тоді як тільки 1 (20,0 %) хворий віком 65 років і молодше мав загоєння порожнини розпаду та припинення мікобактеріовиділення ($p < 0,01$).

Наприкінці 3-го місяця терапії було виконано ТМЧ, у зв'язку з чим деякі випадки ТБ було перереєстровано в категорію 4. В групах В 1, В 2, L 1 та О 2 кількість хворих достовірно не відрізнялася. В групі L 2 (тобто хворі віком до 65 років, із мокротиння яких було виділено МБТ сімейства LAM) в 4 (50,0 %) випадках розвинулася набута резистентність до АМБП, тобто в половині всіх випадків чутливого до АМБП ТБ ($p < 0,05$). В групі О 1 (тобто в групі хворих віком понад 65 років, із мокротиння яких було виділено МБТ сімейств Haarlem, GIP та інших) в жодному випадку не було зафіксовано розвинення набутої резистентності наприкінці ІФ по категорії 1.

У випадку, якщо ТБ був викликаний МБТ сімейства Beijing, достовірно частіше було відзначено, що МБТ були резистентними до АМБП (первинно або набули стійкості в процесі лікування) у порівнянні із випадками, коли збудником ТБ були МБТ інших сімейств. Тому перереєстрація в категорію 4 із категорії 1 найчастіше була в групі В 1 та В2 (17 (58,7 %) та 30 (75,0 %) відповідно) ($p < 0,05$) (таблиця 6.1.3). В групі О 1 всього в 2 (11,1 %) випадках

було зафіксовано невіддале лікування по категорії 4, що достовірно значно краще, ніж у всіх інших групах, ($p < 0,05$).

Таблиця 6.1.3

Категоріальний розподіл хворих на ТБ, викликаний МБТ різних генетичних груп, наприкінці періоду спостереження

Групи хворих	Лікування в категорії спостереження				Перереєстрація в іншу категорію			
	Кат. 1, фаза продовження		Кат.4, фаза продовження		Кат.4, ІФ (перереєстрація із кат.1)		Кат.4, невіддале лікування, повторне лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В 1	3	10,3	5	17,2	4	13,8	17	58,7
В 2	1	2,5#	5	12,5#	4	10,0	30	75,0#
L 1	2	20,0	4	40,0	1	10,0	3	30,0
L 2	2	22,2	1	11,1	1	11,1	5	55,6
О 1	9	50,0*#	5	27,8#	2	11,1	2	11,1*
О 2	1	11,1**	1	11,1	2	22,2	5	55,6**

Примітки:

- * - показник достовірний між групами ($p < 0,05$);
- ** - виявлена достовірна різниця між групами О 1 та О 2 ($p < 0,05$);
- # - виявлена достовірна різниця між групами В 2 та О 1 ($p < 0,05$).

Наприкінці періоду спостереження у частини пацієнтів відслідковувалися позитивні тенденції в клінічному перебігу хвороби – зменшення або зникнення респіраторних та інтоксикаційних симптомів та скарг, інтенсивності мікобактеріовиділення (МБТ бактеріоскопічно - негативно, культурально –

поодинокі колонії), рентгенологічно - часткове розсмоктування інфільтративних змін, рубцювання деструкцій або витончення стінок та зменшення діаметру каверн.

Таблиця 6.1.4

Результати лікування хворих на ТБ, викликаний МБТ різних генетичних груп (наприкінці періоду спостереження)

Групи хворих	Успішне лікування						Невдале лікування		Летальний результат	
	Часткове розсмоктування, МБТ-		Часткове розсмоктування, МБТ+		Всього		Прогресування			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
В 1	9	31,0	2	6,9	11	37,9	13	44,8	5	17,2*
В 2	5	12,5	6	15,0	11	27,5	22	55,0#	7	17,5*
L 1	5	50,0*	2	20,0	7	70,0*	3	30,0	0	0
L 2	3	33,3	0	0	3	33,3	6	66,7	0	0
О 1	13	72,2*	3	16,6*	16	88,8**	2	11,2*#	0	0
О 2	1	11,1	2	22,2	3	33,3**	5	55,6	1	11,1

Примітки:

- * - показник достовірно відрізняється між групами L 1 та L 2, $p < 0,05$;
- ** - показник достовірно відрізняється між групами О 1 та О 2, $p < 0,05$;
- # - показник достовірно відрізняється всередині груп, $p < 0,05$.

Результати лікування (для категорії 1 – кінець інтенсивної фази, але не більше 3 місяців, для категорії 4 – кінець інтенсивної фази (мінімум 8 місяців)) відображено у таблиці 6.1.4.

В цілому позитивний клінічний перебіг ТБ легень, викликаний МБТ сімейства Weijing, спостерігався в 11 (37,9 %) та в 11 (27,5 %) випадках в групах

В 1 та В 2 відповідно, в 7 (70,0 %) та в 3 (33,3 %) випадках в групах L 1 та L 2 відповідно, в 16 (88,8 %) та 3 (33,3 %) відповідно в групах О 1 та О 2.

Негативний перебіг, як видно із таблиці 6.1.5, відзначався у більшості випадків легеневого туберкульозу, викликаного МБТ сімейства Beijing, як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи, статистично значущої різниці виявлено не було, $p > 0,05$.

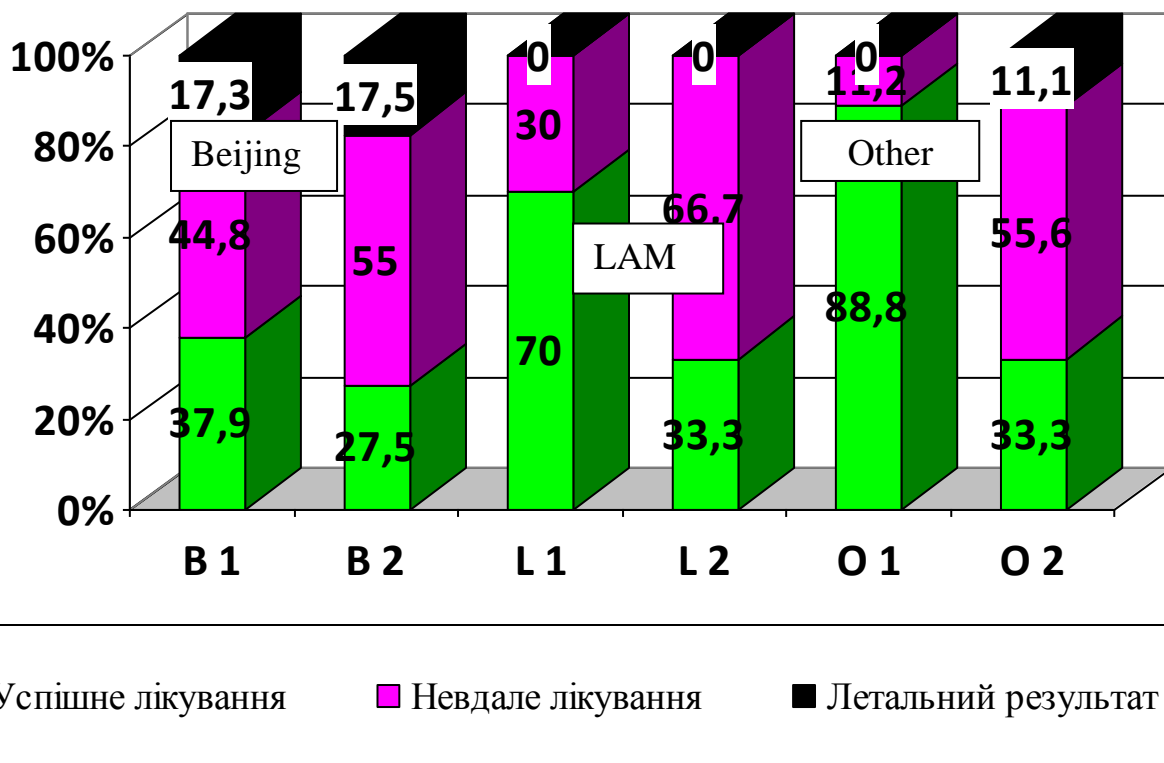
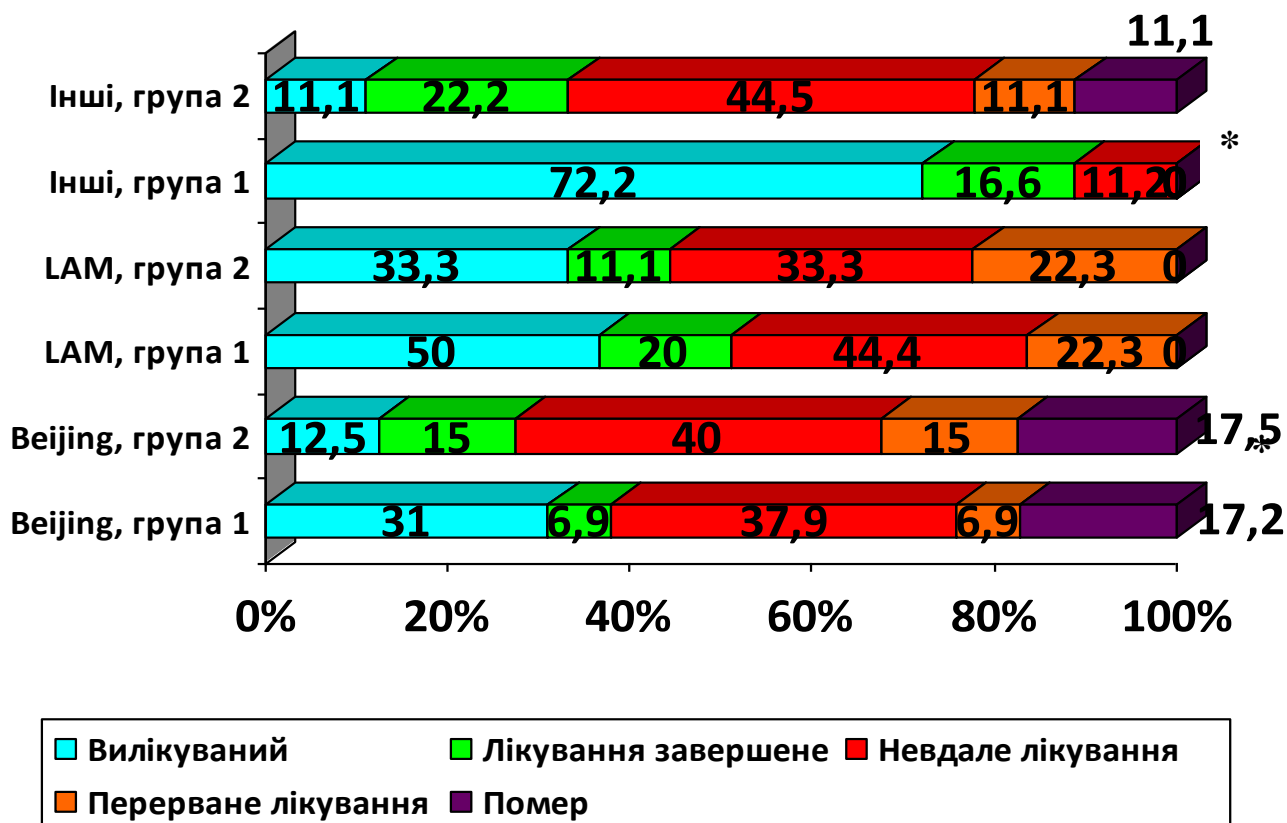


Рис.6.1.1. Результати лікування хворих на легеневий ТБ наприкінці ІФ лікування в залежності від генотипу збудника та віку хворого (у відсотках)

За період спостереження померло 12 хворих (рис. 6.1.1), причому 11 із них – із визначеними МБТ генетичної групи Beijing VNTR-профілем 42425 (ВШ = 15,97; КІ = 1,98 – 128,46). Також помер 1 хворий із групи О 2 (тобто молодше 65 років, причина смерті – легенева кровотеча).



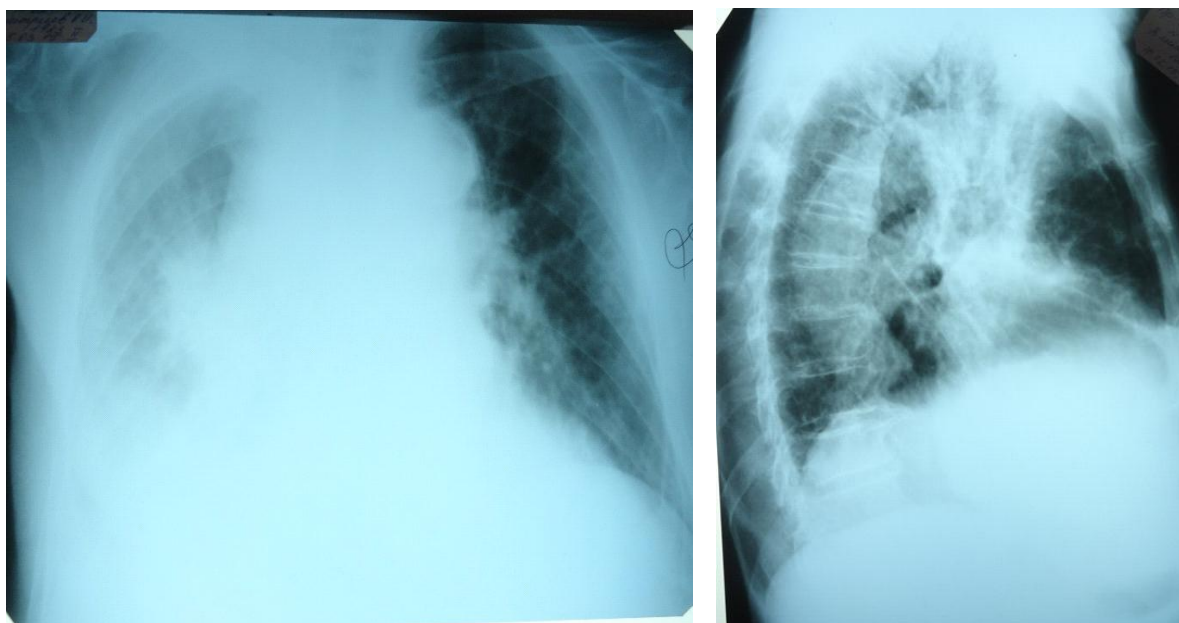
Примітка. * - показник статистично достовірний, $p < 0,05$.

Рис. 6.1.2. Ефективність лікування нових випадків ТБ легень в залежності від віку хворих (група 1 та група 2) та генотипічної приналежності МБТ до конкретної генетичної групи (у відсотках).

На кінець періоду спостереження успішне лікування ТБ легень достовірно частіше спостерігалось в групі хворих віком від 65 років і старших (88,8 %) у порівнянні із групою хворих віком до 65 років (33,3 %), $p < 0,05$, при виявленні МБТ сімейств Haarlem, S, URAL/Uganda1, Africanum та GIP. Невдале лікування із формуванням вторинної резистентності відзначалося у більшості випадків ТБ, викликаного МБТ сімейств Beijing (особливо із MIRU - VNTR-профілем 42425) та LAM, як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи ($p > 0,05$). Як приклади клінічного перебігу ТБ легень в залежності від віку хворого та генетичної приналежності МБТ до конкретних генетичних груп, наводимо наступні клінічні випадки.

Випадок 1.

Хворий Д. (історія хвороби № 139, 2015 р.), 92 роки, пенсіонер, постійний мешканець м. Харкова, учасник та інвалід II групи 2 світової війни, за фахом бухгалтер. При зверненні до лікаря-терапевта у зв'язку із кардіопатологією на рентгенограмі від 10.11.2015 (рис. 6.1.3) виявлені зміни в легенях, в зв'язку з чим був госпіталізований у терапевтичне відділення за місцем проживання з діагнозом негоспітальної двобічної вогнищевої пневмонії, ішемічної хвороби серця, атеросклеротичного кардіосклерозу, гіпертонічної хвороби II ст., серцевої недостатності II Б ст. Отримував лікування антибактеріальними препаратами широкого спектру дії, а також препаратами кардіологічного та судинного напрямку.



а)

б)

Рис.6.1.3. Оглядова (а) та правобічна (б) рентгенограма ОГК хворого Д, 92 р., перед початком лікування.

Аналіз мокротиння на кислото-стійкі палички – знайдено КСП 1+. Екстрено переведено в стаціонар КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1» у відділення інвалідів війни.

Поступив у відносно задовільному стані. Скарги на задишку при підйомі на 3 поверх, загальну слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, а також періодично болі в лівій половині грудної клітки,

підвищення АТ до 180/100 мм рт.ст. При зборі епідемічного анамнезу контакт з хворим на туберкульоз не виявлено. Під час II світової війни як офіцер армії Радянського Союзу перебував на території країн Західної Європи (Німеччина, Чехія, Нідерланди).

Об'єктивно: нормостенічної статури. Зріст 170 см, вага 65 кг. Перкуторно над легенями звук коробковий, аускультативно – поодинокі сухі свистячі хрипи. АТ – 160/70 мм рт. ст., пульс – 85 уд/хв, ритмічний. Тони серця звучні, акцент другого тону над легеневою артерією. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка збільшена на 3 см. Селезінка не збільшена. Фізіологічні відправлення без особливостей.

В клінічному аналізі крові – збільшення ШОЕ до 32 мм/год, Нв 125 г/л, лейкоцити 4,5 10⁹, П – 2%, С – 66%, М - 7%, Лімф. – 24%, Еоз. – 1%. ГПІ – 3,18. ЕІ – 1-ого ступеню (враховуючи поправочний коефіцієнт на ШОЕ 1,5).

В аналізі мокротиння бактеріоскопічному – знайдено МБТ 1+ від 22.11.2015. Отримано позитивний результат молекулярно- генетичного (МГ+ Rif-) та культурального дослідження на рідке поживне середовище ВАСТЕС 960 (від 14.12.2014), МБТ виявились чутливими до препаратів I ряду. За даними MIRU- VNTR- типування по ETR A-E локусах МБТ, виділені із мокротиння хворого, було віднесено до генетичної групи Haarlem.

Дані біохімічного дослідження крові від 22.12.15: білірубін – 9 мкмоль/л, АЛАТ – 0,48 мкмоль/л•; креатинін – 19 мкмоль/л, цукор крові – 4,3 ммоль/л. В клінічному дослідженні сечі патологічні зміни не виявлено.

Клінічний діагноз: ВДТБ (16.12.2015) легень (інфільтративний), Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Rif-, К+, резист. - , Гіст 0, кат.1, ког.4 (2014). Лікування розпочали за категорією 1 чотирма АМБП (H, R, Z, E) згідно протоколу.

Консультований суміжними спеціалістами (терапевтом, ендокринологом, офтальмологом, хірургом, оториноляринологом, психіатром). Отримував лікування супутньої патології (кардіологічні, гіпотензивні препарати, вітаміни, дихальні аналептики, а також бронходилататори).

ЕКГ: мерехтлива аритмія, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Частота серцевих скорочень 67 уд/хв.

В процесі лікування відмічалася нормалізація ГП через 2 місяці (60 доз препаратів) – 2,1, ЕІ 0.

При контрольних рентгено-томографічних дослідженнях відмічалася позитивна динаміка у вигляді часткового розсмоктування вогнищево-інфільтративних тіней, загоєння порожнин розпаду у легенях у порівнянні з попереднім обстеженням (рис 6.1.4).



Рис. 6.1.4. Оглядова рентгенограма ОГК хворого Д., 92 р., після закінчення ІФ основного курсу лікування.

Виписаний на амбулаторне лікування згідно рішення ЦЛКК – продовжити основний курс лікування, фаза продовження (Н, R).

Таким чином, із мокротиння хворого було виділено МБТ генетичної групи Haarlem. Враховуючи, що цей ізолят мав унікальний MIRU-VNTR профіль, а також анамнез хворого (перебування в період війни в країнах, ендемічних для цієї генетичної групи МБТ), відсутність даних за попередній контакт із хворим на ТБ, можна припустити ендемічну реактивацію звапнілих вогнищ як патогенетичний механізм розвитку хвороби.

Випадок 2. Хвора К., (історія хвороби № 156, 2015 р.), 65 років, пенсіонер, постійна мешканка м. Харкова, за фахом вчитель. Захворіла гостро –

лихоманка до 39 °, загальна слабкість, біль в правій половині грудної клітки. На рентгенограмі (рис.6.1.5) виявлені інфільтративно-вогнищеві зміни, справа перисцисуріт. В зв'язку з цим була госпіталізована у терапевтичне відділення за місцем проживання з діагнозом негоспітальної пневмонії.

Отримувала лікування антибактеріальними препаратами широкого спектру дії, а також препаратами кардіологічного та судинного напрямку. На 3 добу в мокротинні було знайдено кислото-стійкі палички. Після консультації фтизіатра переведено в туберкульозну лікарню.

Поступила у стані середнього ступеню важкості. Скарги на задишку при підйомі на 3 поверх, загальну слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, а також періодично болі в правій половині грудної клітки. При зборі епідемічного анамнезу виявлено, що контактувала із хворим на туберкульоз сином, ВІЛ-інфікованим, який помер вдома під час легеневої кровотечі кілька років тому.

Об'єктивно: нормостенічної статури. Зріст 160 см, вага 55 кг. Перкуторно над легенями звук коробковий, аускультативно – справа ослаблене дихання, зліва сухі свистячі хрипи. АТ – 130/70 мм рт. ст., пульс – 78 уд/хв, ритмічний. Тони серця звучні. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка збільшена на 4 см. Селезінка не збільшена. Фізіологічні відправлення без особливостей.

В клінічному аналізі крові – збільшення ШОЕ до 38 мм/год, Нв 115 г/л, еритроцити – $3,5 \cdot 10^{12}$, тромбоцити - $120 \cdot 10^9$, лейкоцити $7,5 \cdot 10^9$, П – 7%, С – 64%, М – 7%, Лімф. – 21%, Еоз. – 1%. ГП – 9,16. ЕІ – 3-ого ступеню (враховуючи поправочний коефіцієнт на ШОЕ 1,7 та на тромбоцити 2,2).

В аналізі мокротиння бактеріоскопічному – знайдено МБТ 1+. Отримано позитивний результат молекулярно-генетичного (МГ+, Rif+) та культурального дослідження на рідке поживне середовище ВАСТЕС 960, МБТ виявились резистентними до всіх препаратів I ряду, за даними ТМЧ на твердому поживному середовищі – МБТ виявились стійкими до Km, Am, Cm, Ofx та Mfx. За даними MIRU – VNTR - генотипування МБТ, виділені із мокротиння хворої, були віднесені до генетичної групи Beijing (профіль 42425).

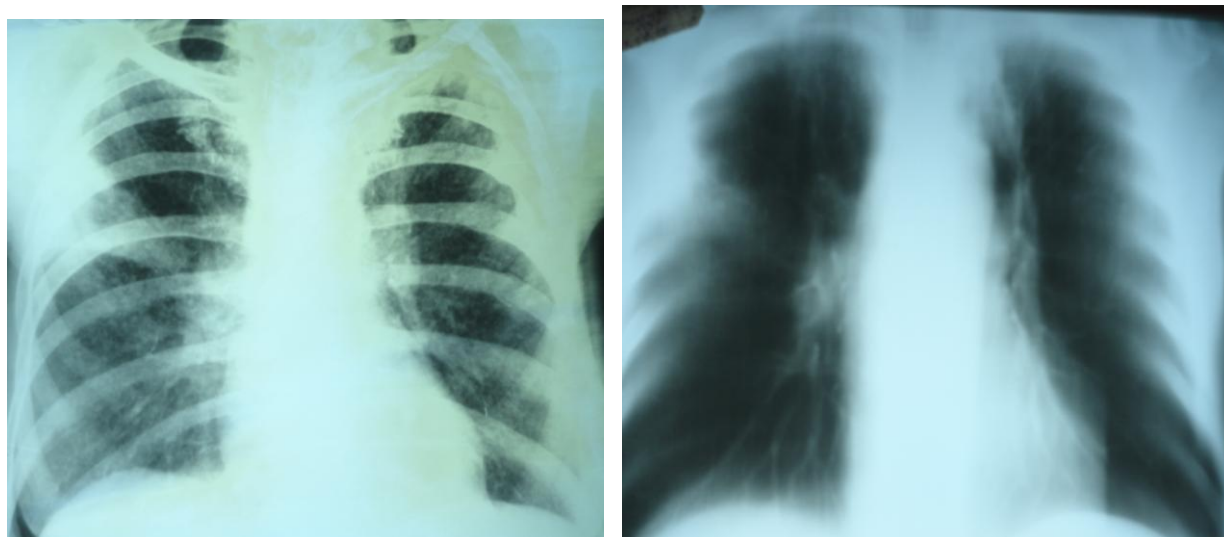


Рис.6.1.5. Оглядова (а) рентгенограма та томограма (зріз 8 см) ОГК хворої К., 65 років, до початку лікування.

Клінічний діагноз: РРТБ (16.08.2015) легень (інфільтративний), Дестр+, МБТ+, М+, МГ+, Rif+, К+, резист.І (Н, R, Z, E, S), ІІ + (Km, Am, Cm, Ofx, Mfx), Гіст 0, кат.1, ког.3 (2015). Лікування розпочали за категорією 4 АМБТ згідно протоколу.

Консультована суміжними спеціалістами (терапевтом, ендокринологом, офтальмологом, хірургом, оториноларингологом, психіатром). Отримувала патогенетичне та симптоматичне лікування (дезінтоксикаційні препарати, вітаміни, дихальні аналептики).

ЕКГ: ритм синусовий. ЧСС 78 уд/хв.

В процесі лікування відзначалося швидке прогресування – наростання явищ легеневої недостатності – ДН ІІ-ІІІ ст., ЕІ 3 ст., а також поява неврологічної симптоматики у вигляді періодично порушення свідомості (сопор), низьких цифр АТ (80/30 мм рт.ст.), появи патологічних рефлексів.

Консультована невропатологом – діагностовано менінгоенцефаліт. Виконано люмбальну пункцію – знайдено МБТ +.

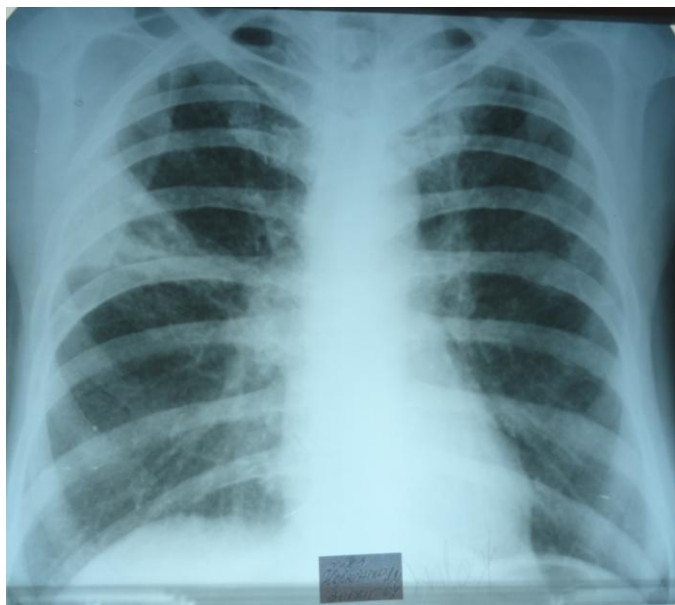


Рис. 6.1.6. Оглядова рентгенограма ОГК хворої К., 65 років, через 1 міс. лікування.

Рентгенологічно (рис. 6.1.6) – прогресування змін (міліарна дисемінація, перисцисурит справа).

Таким чином, клінічний випадок ілюструє важкий перебіг ТБ легень, викликаний МБТ генетичної групи Beijing із MIRU-VNTR-профілем 42425. Враховуючи виявлений тубконтакт хворої із померлим від ТБ сином, можна припустити екзогенне інфікування штамом МБТ із первинною розширеною резистентністю.

6.2. Ефективність лікування нових випадків ТБ легень, викликаного штамом із MIRU – VNTR – профілем 42425 МБТ генетичної групи Beijing, у хворих різних вікових груп

МБТ із MIRU-VNTR-профілем 42425 були виявлені найчастіше (53 (46%) серед усіх досліджених випадків): 24 пацієнти 1 групи та 29 пацієнтів 2 групи. Лікування хворих на ТБ легень, викликаний цим штамом генетичної групи Beijing, проводилося за стандартними схемами згідно з категорією спостереження.

Діагнози виставлялися ЦЛКК в залежності від типу випадку ТБ (ВДТБ,

МРТБ, РРТБ). Терапія ТБ хворих 1 та 2 груп розпочата за однакових умов: первинно стійкий легеневий ТБ, викликаний МБТ із MIRU - VNTR-патерном 42425 генетичної групи Beijing, було виявлено у 7 (29,2 %) випадках серед пацієнтів групи 1 (тобто віком старше 65 років) і в 13 (44,8 %) випадках серед хворих 2 групи (до 65 років) ($p > 0,05$). Туберкульоз легень, викликаний цим штамом збудника, перебігав відносно однаково у хворих досліджуваних груп – на початку терапії превалював варіант клінічного перебігу середнього ступеню важкості інфільтративного туберкульозу з деструкцією, ураження частіше було двобічним, розповсюдженим, із загальним об'ємом деструкції від 11 см³ до 49 см³. Перкуторно над легенями частіше відзначалося притуплення легеневого звуку, вислуховувалися різнокаліберні хрипи.

Як видно з таблиці 6.2.1, за категорією 1 (тобто лікування чутливого до АМБП ВДТБ), було розпочато терапію 17 (70,8 %) хворих 1 групи та 16 (55,2 %) пацієнтів 2 групи. За категорією 4 почали лікувати 7 (29,2 %) та 13 (44,8 %) хворих груп 1 та 2 відповідно. Достовірно частіше МБТ із цим генотипом були чутливими до АМБП в групі хворих віком понад 65 років.

Таблиця 6.2.1

Розподіл по категоріях спостереження хворих на ТБ, викликаний МБТ із MIRU - VNTR-профілем 42425 генетичної групи Beijing (до початку терапії)

Категорія лікування	Група 1 (n=24)		Група 2 (n=29)	
	абс.	%	абс.	%
1 категорія	17	70,8*	16	55,2
4 категорія	7	29,2*	13	44,8

Примітка. * - показник статистично достовірний всередині групи 1 ($p < 0,05$).

Лікування за категорією 1 проводилося за стандартною схемою: ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z) та етамбутол (E) у дозах згідно з вагою хворого (наказ МОЗ №620).

Протитуберкульозна терапія за категорією 4 призначалася згідно з рекомендаціями ЦЛКК на підставі ТМЧ МБТ до АМБП за стандартними та індивідуалізованими схемами.

Таблиця 6.2.2

Категоріальний розподіл хворих на ТБ, викликаний МБТ із MIRU - VNTR-профілем 42425 генетичної групи Beijing (наприкінці періоду спостереження)

Категорія лікування		Група 1 (n=24)		Група 2 (n=29)	
		абс.	%	абс.	%
Лікування в рамках категорії спостереження	1 категорія, фаза продовження	4	16,7*#	1	3,5*&
	4 категорія, фаза продовження	2	8,3	4	13,8
Перереєстрація в іншу категорію	4 категорія, інтенсивна фаза (перереєстрація із категорії 1)	11	45,8#	15	51,7&
	4 категорія, невдача лікування, повторне лікування	7	29,2	9	31,0&

Примітки:

- * - показник достовірний між групами 1 та 2 ($p < 0,05$);
- # - показник достовірний всередині групи 1 ($p < 0,05$);
- & - показник достовірний всередині групи 2 ($p < 0,05$).

В процесі лікування у деяких хворих розвинулася набута стійкість МБТ Beijing до АМБП: у 1 групі – 11 (45,8 %), із них МРТБ – 6 (25,0 %) та РРТБ – 5 (20,8 %), у 2 групі – 15 (51,7 %), із них МРТБ – 7 (24,1 %) та РРТБ – 8 (27,6 %) ($p > 0,05$). У зв'язку з виявленою стійкістю відповідні випадки легеневого туберкульозу були перереєстровані до категорії 4 (невдача лікування ВДТБ) (таблиця 6.2.2). Достовірно частіше продовжували лікування по категорії 1 пацієнти групи 1 (4 (16,7 %) у порівнянні із 1 (3,5 %) в групі 2) ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2.3

Результати лікування хворих на ТБ, викликаний МБТ із MIRU - VNTR-профілем 42425 генетичної групи Beijing, наприкінці періоду спостереження

Ознака перебігу	Сукупний результат	Група 1 (n=24)		Група 2 (n=29)	
		абс.	%	абс.	%
Успішне лікування	Часткове розсмоктування, МБТ-	7	29,2*	4	13,8*
	Часткове розсмоктування, МБТ+	2	8,3*	6	20,7*
Невдале лікування	Повільне прогресування	5	20,8	8	27,6
	Швидке прогресування	5	20,8	5	17,2
Летальний результат		5	20,8	6	20,7

Примітка. * - показник достовірний між групами 1 та 2 ($p < 0,05$).

Результати лікування наприкінці періоду спостереження (для категорії 1 – кінець інтенсивної фази, але не більше 3 місяців, для категорії 4 – кінець інтенсивної фази (мінімум 8 місяців)) відображено у таблиці 6.2.3. В цілому позитивний клінічний перебіг туберкульозу легень, викликаний МБТ із VNTR-профілем 42425 сімейства Beijing, спостерігався в 9 (37,5 %) випадках в групі 1 та в 10 (34,5 %) випадках в групі 2 ($p > 0,05$).

Наприкінці періоду спостереження у частини пацієнтів відслідковувалися позитивні тенденції – зменшення або зникнення респіраторних та інтоксикаційних симптомів та скарг, інтенсивності мікобактеріовиділення (МБТ бактеріоскопічно -негативно, культурально – поодинокі колонії), рентгенологічно - часткове розсмоктування інфільтративних змін, рубцювання деструкцій або витончення стінок та зменшення діаметру каверн. Таких хворих у групі 1 було 2 (8,3 %), в групі 2 - 6 (20,7 %) ($p < 0,05$).

Негативний перебіг, як видно із таблиці 6.2.3, відзначався у більшості випадків легеневого ТБ, викликаного МБТ сімейства Beijing, як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи (10 (41,6 %) і 14 (44,8 %) відповідно) ($p > 0,05$).

За період спостереження померло 12 хворих, причому 11 із них – із

визначеними МБТ генетичної групи Beijing MIRU-VNTR-профілем 42425 (ВШ = 15,97; КІ = 1,98 – 128,46).

В цілому, результати лікування легеневого ТБ, який був викликаний МБТ генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425, у більшості випадків є негативними, летальність 20,8 % та 20,7 % у 1 та 2 групі відповідно ($p > 0,05$). Прогресування туберкульозу (швидке або повільне) обумовлене в 41,6 % та в 44,8 % в групах 1 та 2 відповідно розвиненням набутої резистентності до АМБП в процесі лікування ($p > 0,05$).

Таким чином, успішне лікування ТБ легень достовірно частіше спостерігалось в групі хворих віком від 65 років і старших (88,8 %) у порівнянні із групою хворих віком до 65 років (33,3 %) ($p < 0,05$), при виявленні МБТ генетичних груп Haarlem, S, URAL/Uganda1, Africanum та GIP. Невдале лікування із формуванням вторинної резистентності відзначалося у більшості випадків ТБ, викликаного МБТ генетичної групи Beijing (особливо із MIRU - VNTR-профілем 42425) та LAM, як серед хворих 1-ї, так і 2-ї групи ($p > 0,05$). Переважно хворі помирали із наявністю збудника генетичної групи Beijing із MIRU - VNTR-профілем 42425 незалежно від віку ($p < 0,05$).

6.3. Розробка алгоритму по удосконаленню антимікобактеріальної терапії нових випадків ТБ легень у хворих різних вікових груп з урахуванням генотипу МБТ

Враховуючи, що МБТ окремих генетичних груп мають різний рівень первинної резистентності до АМБП, а також набувають вторинної резистентності з різноманітною швидкістю, доцільно на етапі діагностики визначати генотипічну приналежність МБТ до конкретної генетичної групи до початку призначення антимікобактеріальної терапії.

На основі отриманих теоретичних, молекулярно – генетичних та клінічних наукових даних розроблено алгоритм по удосконаленню

антимікобактеріальної терапії хворих на нові випадки ТБ з урахуванням генотипу збудника (рис. 6.3).

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. 6.3. 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.

За матеріалами даного розділу опубліковано наступні наукові роботи:

1. Потейко, П.И. 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 непрерывного медицинского образования и науки. - №4. - Харьков, 2012. – С. 25-27.
2. Потейко, П.И. Влияние экологической обстановки на лечение больных с рецидивом туберкулеза в условиях дневного стационара [Текст] / Потейко П.И., Крутько В.С., Попов О.И., Рогожин А.В., Константиновская О.С. и др. // Гігієна населених місць. - № 59. - Київ, 2012 р. - С. 373-377.
3. Потейко, П.И. Проблемы химиорезистентного туберкулеза в Харьковской области [Текст] / Потейко П.И., Константиновская О.С., Рогожин А.В., Ляшенко А.А. и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- Том 50, № 2. – Гродно, 2015г. - С. 98-100.
4. Ляшенко, О.О. 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. - №1 (Т. 19) – Вінниця, 2015 р. - С. 204-207.
5. Poteiko, P. I. Study of drug-resistant tuberculosis in Kharkiv region, Ukraine [Текст] / Poteiko, P. I., Gerilovich, A. P., Konstantynovska, O. S., Rogozhin, A. V., Sapko, S. A. // Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 1(3), pp. 27–291.
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. // Материалы VII Междунар. научн. конф. молодых ученых-медиков. Курск, 1-2 марта. - 2013 г. - №3. С. 88-92
7. 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. // Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю 27 листопада 2014 року. – Харків, 2014. - С. 61-62.

8. Константиновська, О.С. Ефективність лікування туберкульозу легень у хворих із дезадаптованих верств суспільства [Текст] / Константиновська О.С., Рогожин А.В., Ляшенко О.О. // Матеріали XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього» 22-25 квітня 2015. Ужгород 2015. - С. 171-172.

9. Константиновська, О.С. Розмаїття клінічних симптомів у хворих на туберкульоз: клініко-анатомічна паралель [Текст] / Константиновська О.С., Рогожин А.В., Ляшенко О.О., Грек І.І. // Матеріали II міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації» 8-10 квітня 2015. Чернівці, 2015. // Хист. - 2015. - Вип. 17 - С. 314-315.

10. Konstantynovska, O.S. 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 XXI століття. Наукова-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 26 листопада 2015 року.- Харків. 2015. - С. 99-100.

11. Konstantynovska, O., 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., Solodiankin O., Sapko S. // Eur. Resp. J. – Supl.60. : European Respiratory Society, international congress, 2016 y. – London, 2016. – Vol. 48. – PA2750; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA27501.

12. 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 наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених: «Медицина XXI сторіччя». – Краматорськ: ТОВ «Краматорський друкарський дім», 2016. – С. 133-134.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Туберкульоз продовжує становити одну із найбільших загроз людству, особливо небезпечним є швидке розповсюдження штамів МБТ із мультирезистентністю та розширеною резистентністю до АМБП. Україна входить в групу країн із високим рівнем первинно резистентного туберкульозу.

Впровадження нових методів діагностики ТБ є проблемою номер один у всьому світі, дослідницькі групи багатьох країн займаються пошуком засобів для швидкої ідентифікації ДНК МБТ у біологічних матеріалах, геном МБТ розшифровано одним із перших у світі.

Одночасно ведеться пошук найбільш придатних методів діагностики для широкого загалу. Одним із них є MIRU-VNTR- генотипування. Цей метод простий, відносно дешевий та має високу роздільну здатність для ідентифікації сімейства збудника.

Співвідношення генотипів у популяціях збудника туберкульозу може істотно відрізнятись в різних країнах і географічних регіонах світу [112, 99, 69, 135]. При цьому слід враховувати, що, внаслідок недостатнього опрацювання критеріїв приналежності до генетичного сімейства (лінії), класифікація ізолятів МБТ на основі зіставлення їх профілів споліготипування і MIRU-VNTR- типування з наявними в комп'ютерних базах даних SITVITWEB [185] і MIRU-VNTRplus [186] умовна.

У літературі зустрічаються лише поодинокі роботи, які присвячені порівняльному аналізу даних генетичного дослідження МБТ і клініко-рентгенологічної характеристики ТБ [11, 12, 45, 63].

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.

Метою роботи було 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'єктом дослідження стали нові випадки ТБ легень (вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю, мультирезистентний туберкульоз легень, туберкульоз легень із розширеною резистентністю), а предметом - 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.

Для вирішення завдань, поставлених цією роботою, 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-Йенсена та Фінна, відбиралися у пробірки із фізіологічним розчином, далі проводилася інактивація збудника за допомогою впливу температури та

лізуючого розчину з гуанідина тіоціонатом. Екстракцію ДНК проводили згідно з інструкцією до набору реагентів «Diatom DNA Prep 200» (ТУ 9398-001-73867468-2012).

Ампліфікацію проводили з використанням набору реагентів «GenPак 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, оброблювались та обчислювались 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.

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.

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 ($p < 0,05$). 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 ендогенну інтоксикацію III ступеню у порівнянні з групами L 1, L 2, O 1 та O 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 легеневий 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.

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 І ряду – ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу (ВШ = 5,41; 95 % 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 набула 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 non-42425 резистентність на кінець періоду спостереження зросла з 18,2 % до 39,4 % в групі non-42425-1 та з 10,3 % до 41,8 % в групі non-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 non-42425. 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 ($p < 0,01$).

Аналізуючи ефективність лікування хворих на нові випадки ТБ легень в залежності від віку та генетичної приналежності МБТ, виявлено, що 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 рекомендовано наступне.

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).

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.

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.

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 – зтяжний 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев Р.Ю. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Р.Ю. Абдуллаев, Г.О. Каминская, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2012. - № 2. – С. 24-28.
2. Адамбеков Д.А. Т-супрессоры и их функциональная активность при туберкулезе у лиц пожилого и старческого возраста / Д.А. Адамбеков, В.Л. Морозов // Проблемы туберкулеза. - 1989. - № 1. - С. 32-34.
3. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 7–12.
4. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник, І. О.Новожилова, В. Г. Матусевич, М. І. Линник // Укр. пульмонол. журн. – 2012. - № 1. – С. 5–7.
5. Антоненко П.Б. Способ генотипирования возбудителя туберкулёза / П.Б. Антоненко, В.И. Кресюн, Е.А. Антоненко // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 12. - С. 47-50.
6. Антоненко П. Б. Современное состояние медикаментозной резистентности возбудителя туберкулеза и возможности его генотипического определения / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, В. В. Филюк и др. // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 43, № 3. – С. 8–13.
7. Аталипова И.Н. Особенности клиники и лечения туберкулеза у лиц пожилого возраста / И.Н. Аталипова, Х.К. Аминев, Р.К. Ягафарова // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - СПб., 2010. - С. 301-310.
8. Бажора Ю.І. Вплив на стан місцевого гомеостазу дихальних шляхів хворих на туберкульоз генетичних чинників глутатіон-S-трансфераз та особливостей генотипу M.Tuberculosis / Ю.І. Бажора, М.М. Чеснокова,

В.В. Шишкін // Одеський медичний журнал. - 2011. - № 2. - С. 34-36.

9. Баласанянц Г.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов // Терапевтический архив. – 2011. - № 8. – С. 21-24.166

10. Басаева В.В. Эпидемиологическая характеристика туберкулеза легких в пожилом и старческом возрасте в Бурятии / В.В. Басаева // Туберкулез в России - год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - М., 2007. - С. 10.

11. Бобровская (Белоусова) К.В. Генотипирование микобактерий туберкулеза, полученных из резектатов легких и респираторного материала / К.В. Бобровская, Т.В. Умпелева, М.А. Кравченко, Е.Ю. Камаев, Д.В. Вахрушева // Сб. тр. научн.-пр. конф. «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 39-40.

12. Бобровская (Белоусова) К.В. Опыт применения молекулярно-генетических методов исследования операционного материала при диагностике туберкулеза / К.В. Бобровская, М.А. Кравченко, С.Н. Скорняков, Е.М. Берсенева // Медицинский академический журнал. Приложение. Материалы II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». – Москва, 2012. – С. 405-407.

13. Бойчук Т. М. Медико-соціальні проблеми, досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії на сучасному етапі / Т. М. Бойчук, Л. Д. Тодірко, А. В. Бойко, Ф. О. Сем'янів // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 109–115.

14. Болезни пожилого человека / Б.И. Козлов, В.А. Головин, А.П. Нагин, О.А. Новикова. - Барнаул: изд-во Алтайский государственный медицинский университет, 2006. - 68 с.

15. Борисова А.М. Использование иммунокоррегирующей терапии у пожилых больных с ишемической болезнью сердца / А.М. Борисова // Клиническая геронтология. - 2002.- № 5. - С. 25-26.

16. Бреев Б.Д. К вопросу о постарении населения и депопуляции //

СОЦИС. - 1998. - № 2. - С. 62-63.

17. Бялик И. Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких / И. Б. Бялик // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13–19.

18. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 41/ під редакцією О.К. Толстанова. – Київ, 2014. – 95 с.

19. Влияние генотипа *M. tuberculosis* на выживаемость мышей при экспериментальном туберкулезе / С.Н. Андреевская, Л.Н. Черноусова, Т.Г. Смирнова и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2007. - № 7. - С. 45-50.

20. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа W-Beijing / О.С. Тунгусова, А.О. Марьяндышев, Д.А. Каугант и др // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - № 8. - С. 46-50.

21. Влияние профилактических флюорографических осмотров на эффективность лечения больных туберкулёзом органов дыхания / М.М. Шамсутдинова, Х.К. Аминев, З.Р. Ганжиева, Н.П. Измайлова // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 5. - С. 233-234.

22. Воронкова О.В. Генотипическая характеристика *M. tuberculosis* - возбудителей остро прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких / О.В. Воронкова, О.И. Уразова, Р.Р. Хасанова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - №1. – С. 12-18.

23. Впервые выявленный туберкулез у пожилых людей / В.Д. Гольдштейн, Р.С. Довнар, Н.И. Егорова, Е.А. Смирнов // Проблемы туберкулеза .- 1987. - № 4. - С. 11-14.

24. Вязовая А.А. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области / А.А. Вязовая, И.В. Мокроусов, Т.Ф. Оттен [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 6.-С.35-39.

25. Вязовая А.А. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*,

циркулирующих в Псковской области / А.А. Вязовая, В. Ю. Журавлев, И.В. Мокроусов [и др.] // Ж. микробиол. – 2011. - № 6. - С. 27-31.

26. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в местах лишения свободы Кыргызской Республики / Ж.Т. Исакова, И.В. Мокроусов, В.А. Вылчева и др. // Туберкулез и болезни легких. - 2010. - № 9. - С. 39-44.

27. Генотипування *Mycobacterium tuberculosis* за шістьма локусами / П.Б. Антоненко, В.Й. Кресюн, Ю.І. Бажора та ін. // Український пульмонологічний журнал. - 2010. - № 4. - С. 15-18.

28. Гериатрия в лекциях: учебное пособие / под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2002. - 440 с.

29. Герман А.К. Особенности течения и лечения деструктивного туберкулеза легких у лиц старше 60 лет / А.К. Герман, В.П. Бондаренко, И. Л. Шенкерман // Проблемы туберкулеза. - 1981. - № 8. - С. 56-58.

30. Гойко О. В. Практичне використання пакера STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних : навч. посіб. / О. В. Гойко. – К. : Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2004. –76 с.

31. Денисова Т.П. Клиническая геронтология: избранные лекции / Т.П. Денисова, Л.И. Малинова. - М.: МИА, 2008. - 242 с.

32. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю / С. О. Черенько, Н. В. Гранкіна, Н. А. Литвиненко [и др.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 2(17). – С. 13–15.

33. Дымова М. А. Преобладание *M. tuberculosis* семейства Beijing у больных с тяжелыми формами туберкулеза / М. А. Дымова, С. Д. Никонов А. И. Акулнушкин // Вестник Новосибирского государственного университета. - 2008. – Том 6. - № 3-1. - С. 106-109.

34. Дымова М.А. Выявление генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* на территории стран СНГ: автореф. дис. канд. биолог. наук / М. А. Дымова. – Новосибирск, 2011. – 136 с.

35. Дымова М.А. Идентификация генотипов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированных с резистентностью и чувствительностью к лекарственным препаратам / М.А. Дымова, О.И. Альховик, А.Г. Чередниченко [и др.] // Микробиология. – 2012. – Т 13. – С. 672-681.

36. Егоров О.Н. Возрастной аспект патоморфоза туберкулеза в последнее десятилетие по материалам аутопсийных исследований / О. Н. Егоров // Уральский медицинский журнал. - 2009. - № 4. - С. 77-79.

37. Ена Л.М. Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста / Л.М. Ена, Л.П. Купраш, Е.В. Купраш // Журнал практичного лікаря. - 2006. - № 3. - С. 29-33.

38. Загаба Л. М. Частота выявления мультирезистентного туберкулеза среди больных с впервые выявленным туберкулезом легких / Л. М. Загаба // Сб. мат. II междунар. науч.-практ. конф. – Гомель, 2011. – С. 75–76.

39. Закопайло Г.Г. Анализ смертности больных туберкулезом легких в течение года после его выявления / Г.Г. Закопайло // Проблемы туберкулеза. - 1996. - № 3. - С. 14-16.

40. Здоровье пожилых: доклад комитета экспертов ВОЗ. - ВОЗ, Женева, 1992. - С. 7, 13, 16.

41. Интенсивная химиотерапия впервые выявленного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом и у больных пожилого и старческого возраста / М.А. Карачунский, Г.О. Каминская, Н.А. Черных и др. // Проблемы туберкулеза. - 2008. - № 6. - С. 48-51.

42. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / под ред. Р.А. Фокса: пер. с англ. - М., Медицина, 1987. - 448 с.

43. Инфильтративный туберкулез легких у лиц старше 60 лет / А.В. Лысова, О.Г. Иванова, А.В. Мордык, В.В. Антропова // Проблемы туберкулеза. - 2008. - № 1. - С. 28-30.

44. Исаева Т.Х. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis* / Т.Х. Исаева, И.А. Васильева, Л. Н. Черноусова // Инфекционные болезни . - 2011 . - № 2. - С.

68-72.

45. Исаева Т.Х. Течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*: автореф. дис. канд. мед. наук / Т.Х. Исаева.- Москва. – 2012. – 152 С.

46. Исакова Ж.Т. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в местах лишения свободы Кыргызской республики / Ж.Т. Исакова, И. В. Мокроусов, В. Вылчаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2010. - №9. – С. 39-44.

47. Истомин С.А. Особенности течения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом (по материалам аутопсийных исследований) [Текст] / С.А. Истомин, В.Н. Бурятинский, Г.В. Коваль // Туберкулез, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2. – С. 29-33.

48. Карачунский М.А. Лечение туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста / М.А. Карачунский, Т.Е. Уварова // Медицинская сестра. - 2003. - №6. - С. 29-30.

49. Карачунский М.А. Эффективность интенсивной химиотерапии старческого возраста / М.А. Карачунский, Т.Е. Уварова, Г.О. Каминская // Клиническая геронтология. - 2003. - № 9. - С. 40.

50. Каторгин Н.А. Старческий туберкулез в практике фтизиатра / Н.А. Каторгин // Туберкулез в России. Год 2007: материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. - М., 2007. - С. 173-174.

51. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте / А.Н. Кокосов. - СПб.: МЕД МАСС МЕДИА, 2005. - 712 с.

52. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза / Т.А. Колпакова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2011. - № 2. - С. 48-51.

53. Концевая И. С. Применение методов филогенетического анализа при изучении эпидемиологии туберкулеза / И. С. Концевая // Материалы Международной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования». – Курск. – 2012. – С.

91-93.

54. Концевая И. С. Распространенность основных генетических групп *M. tuberculosis* в Самарской области и их ассоциированность с мутациями, противотуберкулезным препаратам / И. С. Концевая // Материалы II Международной научно-практической конференции «Социальные и медикобиологические вопросы адаптации». – Курск. – 2011. – С. 70-72.

55. Концевая И.С. Молекулярная эпидемиология туберкулеза: задачи, методы, перспективы / И.С. Концевая, В.В. Николаевский, Я.М. Балабанова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 1. – С. 3-10.

56. Корецкая Н.М. Туберкулез легких и проблемы его выявления у лиц пожилого и старческого возраста / Н.М. Корецкая, А.Н. Наркевич // Успехи геронтологии. - 2011. - № 3. - С. 452-455.

57. Крижановський Д.Г. Сприйнятливість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 21-25.

58. Лавор З.В. Современная оценка роли бронхиальной патологии у больных внутригрудным туберкулезом среднего и пожилого возраста / З.В. Лавор, И.А. Кедадь // Проблемы туберкулеза. -1983.-№ 6.- С. 21-23.

59. Лац А. А. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом в Иркутской области / А. А. Лац, С. Н. Жданова, О. Б. Огарков [и др.] // Известия Иркутского государственного университета. - 2011. - Т. 4. - № 4. - С. 58–62.

60. Лискина И. В. Особенности смертельных исходов при туберкулезе легких у взрослых пациентов высокоспециализированного медицинского учреждения (по данным клинико-патанатомического анализа / И. В. Лискина // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. —2014. – № 3 (18). – С. 31–38.

61. Ляшенко А.А. Методы генотипирования во фтизиатрии/Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2015 - №1 (20) – С. 98-103

62. Ляшенко А.А. Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделяющих *Mycobacterium Tuberculosis* различных генотипов / А.А. Ляшенко // Проблемы медичної науки та освіти. - 2006. - № 4. - С. 73- 75.

63. Ляшенко О.О. Мікобактерії різних генотипів та їх роль в клінічній картині туберкульозу легень: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.26 "Фтизіатрія" / О.О. Ляшенко. - К., 2008. - 16 с.

64. Маничева О. А. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов / О.А. Маничева, О.В. Нарвская, И.В. Мокроусов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2011. - Т. 1. - № 4. - С. 341–348.

65. Мельник В. М. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу в Україні / В. М. Мельник, А. М. Приходько, Л. Ф. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – №2. – С. 59–61.

66. Можливості фармакотерапії туберкульозу легень / М. М. Кужко, М. Т. Клименко, Н. М. Гульчук [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (12). – С. 57–64.

67. Мокроусов И.В. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 / И.В. Мокроусов, О.В. Нарвская, А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких 2012.- №10.-С.33-36.

68. Мокроусов И.В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований / И.В. Мокроусов // Инфекция и иммунитет. – 2012. - Т. 2. - № 3. - С. 603–614.

69. Москаленко В.Ф. Сучасні реалії постаріння населення у світовому вимірі / В.Ф. Москаленко, Т.С. Грузева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. - 2009. - № 1. - С. 44-54.

70. Москаленко В. Ф. Досягнення та перспективи розвитку фтизіатрії / В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко, Г. В. Радиш // Туберкульоз, легеневі хвороби,

ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1. – С. 5–13.

71. Мусикаева М.В. Эффективность различных схем химиотерапии больных старше 50 лет с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких / М.В. Мусикаев // Проблемы туберкулеза. - 1990. - № 11. - С.23-25.

72. Нарышкина С.Л. Приверженность к лечению больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) / Нарышкина С.Л., Хромова Л.В., Кадышев С.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 70.

73. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 2. – С. 5-14.

74. Незлин С.Е. Туберкулез легких в пожилом возрасте. - М.: Медгиз, 1948. - 160 с.

75. Низамов Р.М. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в туберкулезном стационаре / Низамов Р.М., Чернышева И.О., Давыдова Р.Р. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 73.

76. Ніколаєвський В.В. Поширення штамів *Mycobacterium tuberculosis* на півдні України за даними генотипування / В.В. Ніколаєвський // Мікробіологічний журнал. - 2006. - № 5. - С. 52-61.

77. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / Т. Ш. Абилдаев, Г. С. Бекембаева, Л. З. Кастыкпаева // Туберкулез и болезни легких. –2014. – № 3. – С. 33–35

78. Особенности выявления туберкулеза органов дыхания у лиц молодого и пожилого возраста / Т.И. Шаркова, Н.Е. Галыгина, М.И. Борисова, В.А. Стаханов, Н.М. Козлова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2011. - № 5. - С. 234-235.

79. Особенности интоксикационного синдрома у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких / Л. В. Лебедь, И. В. Киреев, П. И. Потейко, А. А. Ляшенко // Annals of Mechnikov Institute. – 2011. – № 4. – С. 289–292.

80. Особенности клиничко-патоморфологических проявлений

туберкулеза центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / Новицкая О. Н. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 77.

81. Особенности клинического течения генерализованного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / Майорова М.О. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 36–37.

82. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень / І. Л. Платонова [та ін.] // Туб., легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 21–25.

83. П'ятночка І. Т. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у процесі хіміотерапії / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, В. І. П'ятночка // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2. – С. 46–49.

84. Патоморфоз легочного туберкулеза: (по патологоанатомическим данным) / В.П. Нефедов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 5. - С. 57-60.

85. Петренко В.І. Проблема туберкульозу а Україні / В.І. Петренко, Р.Г. Процюк // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2 (21). –С. 16–29.

86. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С / В.І. Петренко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4 (11). – С. 5–11.

87. Пивоварова Е. В. Роль генотипа Beijing в общей циркуляции штаммов, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания / Е. В. Пивоварова, В. А. Шаркова // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. - №5. – С.85 – 86.

88. Показники захворюваності на туберкульоз та діяльність протитуберкульозних закладів України за 2015 рік // за ред. М.В. Голубчикова – К., 2016.

89. Поражения бронхиальной системы у больных туберкулезом органов дыхания разных возрастных групп / З.В. Лавор, Г.Н Тамашакина., А.Ф. Казаков, В.П. Староселец // Проблемы туберкулеза. - 1991. - №10. - С. 22-25.

90. Приймак А.А.Туберкулез и старость / А.А. Приймак, А.С. Свистунова // Клиническая геронтология. - 2002. - № 10. - С. 19-23.

91. Прогностичні критерії розвитку розширеної резистентності мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз / Н. А. Литвиненко [та інш.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4. – С. 31–35.296

92. Профіль медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів у хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ залежно від випадку захворювання / Н. А. Литвиненко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. –2012. – № 4. – С. 85–91.

93. Проццаев К.И. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте / К.И. Проццаев, А.Н. Ильницкий, Н.И. Жернакова. - СПб., 2009. - 68 с.

94. Пьянзова Т.В. Особенности качества жизни больных, получающих противотуберкулезную терапию препаратами резервного ряда / Т.В. Пьянзова, Н.В. Лузина // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - № 4. - С. 163-164.

95. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых / А.Е. Рабухин. - М.: Медицина, 1976. - 328 с.

96. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність / Л. Д. Тодоріко, В. І. Петренко, М. М. Гришин // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1 (16). – С. 60–67.

97. Результаты микробиологических та иммунологических обследований у різних вікових групах хворих на деструктивні форми туберкульозу легень / М.Б. Пурська, О.П. Костик, О.О. Тарасюк та ін. // Інфекційні хвороби. - 2008. - № 2. - С. 54-56.

98. Рейнвальд А.А. Туберкулез легких в возрасте старше 50 лет / А. А. Рейнвальд. - Л.: Медицина, 1973. - 166 с.

99. Руководство по гериатрии: (особенности клиники и лечения болезней в пожилом и старческом возрасте): руководство / под ред. Д. Ф. Чеботарева, Н. Б. Маньковского. - М.: Медицина, 1982. - 544 с.

100. Рыжкова О.А. Особенности течения туберкулеза легких у больных пожилого и старческого возраста / О.А. Рыжкова, Е.Н. Стрельцова, Н.Е. Бузина // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2009. - № 2/1. - С. 292.

101. Свистунова А.С. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста / А.С. Свистунова // Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 340-344.

102. Сенчихин П.В. Факторы, влияющие на качество жизни пожилых лиц, излеченных от туберкулеза легких / П.В. Сенчихин, М.И. Чушкин, Д.А. Жутиков // Клиническая геронтология. - 2010. - № 9/10. - С. 79-80.

103. Скорняков С.Н. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* / С. Н. Скорняков, Т. В. Умпелева, А. А. Вязовая и др. // Биологические науки. – 2014. – Т. 11, № 9. – С. 2485–2488.

104. Сопутствующая патология у больных пожилого и старческого возраста с хроническими болезнями органов дыхания: (по материалам пульмонологического отделения госпиталя для ветеранов войн) / Е.А. Киселева, И.А. Зарембо, А.Н. Кокосов, Л.Н. Карлова, Н.И. Ухварина, Л.Н. Цветкова, Е.Ю. Харитоненко // Успехи современного естествознания. - 2003. - № 8. - С. 55-56.

105. Стандарти визначення медикаментозної стійкості мікобактерій до препаратів 1-го та 2-го ряду на рідкому живильному середовищі при застосуванні системи MGIT : метод. рек. / Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України; уклад.: О. А. Журило, А. І. Барбова, С. В. Миронченко, О. В. Юнацька. – Кіровоград : Поліум, 2012. – 22 с.

106. Старение населения: факты и цифры / Вторая Всемирная ассамблея по проблемам старения. - Мадрид, Испания. 8-12 апреля 2002 г. - 4 с.

107. Стаханов В.А. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого и старческого возраста / В.А. Стаханов, Н.А. Каторгин, Е.В. Цыганков // Лечебное дело. - 2008. - № 3. - С. 48-54.

108. Суркова А.К. Туберкулез, не диагностированный при жизни больного, как причина смерти / А.К. Суркова, М. И. Дюсьмикеева // XIV национальный конгресс по болезням органов дыхания. - М., 2004. - С. 413.

109. Туберкулез органов дыхания у больных старших возрастных групп в терапевтическом стационаре / М.И. Борисова, Н.Е. Галыгина, Т.И. Шаркова, В.А. Стаханов // Человек и лекарство: XVIII Российский национальный конгресс. - М., 2010. - С. 319.

110. Туберкулез: руководство для врачей / под ред. А.Г. Хоменко. - М.: Медицина, 1996. - 496 с.

111. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник // За ред. Н.М. Нізової, М. В. Голубчикова. – К., 2016. – 37 с.

112. Уварова Т.Е. Интенсивная химиотерапия туберкулёза лёгких у больных пожилого и старческого возраста / Т.Е. Уварова // Якутский медицинский журнал. - 2005. - № 3. - С. 14-16.

113. Уварова Т.Е. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза легких у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Т.Е. Уварова. - М., 2003. – 19 с.

114. Україна. Кабінет Міністрів. Про схвалення концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки : розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2011 р. № 1341-р.

115. Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз» : наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. – 139 с.

116. Умпелева Т. В. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в уральском федеральном округе российской федерации // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук – Екатеринбург, 2014 – 146 с.

117. Факторы риска в развитии туберкулеза легких и особенности его течения у лиц старше 50 лет / Н.М. Корецкая, Л.В. Москаленко, О.В.

- Бестужева, И.А. Белова // Проблемы туберкулеза. - 1992. - № 11-12. - С. 26-28.
118. Фещенко Ю.І. Туберкульоз легень у період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. - К.: Логос, 1998. - 284 с.
119. Фещенко Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю. І. Фещенко // Укр. хіміотерап. журн. – 2011. – № 4. – С. 41–43.
120. Фещенко Ю. І. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд рекомендацій ВООЗ / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенько // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1 (08). – С. 8–17.
121. Фещенко Ю. І. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом [Текст]. Виробниче видання / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник. – К.: Здоров'я, 2013. – 704 с.
122. Фещенко Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії [Текст]: керівництво для лікарів в 2-х томах / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, І. Г. Ільницький. – Київ-Львів: Атлас, 2007. – 1168 с.
123. Харанги Л. Патология туберкулеза в пожилом возрасте: пер. с англ. / Л. Харанги, К. Сцеменьи. М.: Медицина, 1978. - 274 с.
124. Чеботарев Д.Ф. Гериатрия в клинике внутренних болезней / Д.Ф. Чеботарев. - Киев: Здоров'я, 1977. - 303 с.
125. Чередник Ю.О., Анопрієнко О.В., Горовенко Н.Г., Фещенко Ю.І./ ETR-VNTR та групоспецифічне SNP-типсування штамів *Mycobacterium tuberculosis*, що циркулюють у місті Києві / Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів. 2013, том 11, № 2 – с. 283-291.
126. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза / А.Н. Чистович. - Л.: Медицина, 1973. - 176 с.
127. Чугаев Ю.П. Туберкулез в практике врача первичного звена здравоохранения (терапевт, педиатр, семейный врач) / Ю.П. Чугаев // Фтизиатрия и пульмонология. - 2011. - № 3. - С. 68-89.

128. Чуркин С.А. Особенности течения туберкулеза легких у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / С.А Чуркин. - М., 2007. - 17 с.
129. Шпрыков А.С. Туберкулез легких у лиц старше 60 лет / А.С. Шпрыков, Р.Ф. Мишанов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2011. - № 5. - С. 241.
130. Экспериментальный туберкулез, вызванный штаммами M. Tuberculosis генотипических кластеров W, AI и HD / З.С. Земскова, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова и др. // Туберкулез и болезни легких. -2010. - № 3. - С. 41-46.
131. Ященко Б.П. Туберкулез легких у лиц пожилого и старческого возраста / Б.П. Ященко. - К.: Здоров'я, 1969. - 176 с.
132. Ященко Б.П. Фтизиогериатрия / Б.П. Ященко. - К.: Здоровья, 1991. - 207 с.
133. Allix-Bguec, C. Proposal of a Consensus Set of Hypervariable Mycobacterial Interspersed Repetitive-Unit-Variable-Number Tandem-Repeat loci for Subtyping of Mycobacterium tuberculosis Beijing Isolates / C. Allix-Bguec, C.Wahl, M. Hanekom, V. Nikolayevskyy, F. Drobniowski, S. Maeda, I. CamposHerrero, I. Mokrousov, S. Niemann, I. Kontsevaya, N. Rastogi, S. Samper, L. H. Sng, R.M. Warren, P. Supply // J Clin Microbiol. – 2014. – Т. 52. № 1. – С. 164-72.
134. Ambulatory multi-drug resistant tuberculosis treatment outcomes in a cohort of HIV-infected patients in a Slum setting in Mumbai, India / P. Isaakidis [et al.] // PLoS One. – 2011. –V. 6, № 12. – P. 28066.
135. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection / M.A. Fischl, R.B. Uttamchandani, G.L. Daikos et. al. // Ann Intern Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 177-183.
136. Antiretroviral therapy uptake among adult tuberculosis patients newly diagnosed with HIV in Nyanza Province, Kenya / H. Muttai [et al.] // Public Health Action. // – 2014. – V. 3, № 4. – P. 286–293.

137. Bajan A. K niektorum otazkam a problemom tuberculozu u starsich vekovykh skupiw v sucashom období / A. Bajan, J. Mifteta, K. Martis // Stud. Pneumol. Phtiseol. Cechosl.- 1982.- Vol. 42, N 8. - P. 526-530.

138. Balabanova Y. Survival of civilian and prisoner drug-sensitive, multiand extensive drug-resistant tuberculosis cohorts prospectively followed in Russia / Y. Balabanova, V. Nikolayevskyy, O. Ignatyeva, I. Kontsevaya, C. M. Rutterford, A. Shakhmistova, N. Malomanova, Y. Chinkova, S. Mironova, I. Fedorin, F. Drobniowski // PLoS One. – 2011. – T. 6. № 6. – C. 20531.

139. Busby J. Immune function, autoimmunity, and selective immunoprophylaxis in the aged / J. Busby, G.J. Caranasos // Med Clin North Am. - 1985. - Vol. 69, № 369. - P. 465-474.

140. Cardoso Oelemann M. The forest behind the tree: phylogenetic exploration of a dominant Mycobacterium tuberculosis strain lineage from a high tuberculosis burden country / M. Cardoso Oelemann, H.M. Gomes, E. Willery [et al.] // PLoS One. - 2011 - Vol 6. - №3.

141. Casali N. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population / N. Casali, V. Nikolayevskyy, Y. Balabanova, S. R. Harris, O. Ignatyeva, I. Kontsevaya, J. Corander, J. Bryant, J. Parkhill, S. Nejentsev, R. D. Horstmann, T. Brown, F. Drobniowski // Nat. Genet. – 2014. – T. 46. № 3. – C. 279-286.

142. Casali N. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia / N. Casali, V. Nikolayevskyy, Y. Balabanova, O. Ignatyeva, I. Kontsevaya, S.R. Harris, S. D. Bentley, J. Parkhill, S. Nejentsev, S. E. Hoffner, R. D. Horstmann, T. Brown, F. Drobniowski // Genome Res. – 2012. – T. 22. 4. – C. 735-745.

143. Cavusoglu C. Genotyping of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates by mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat (MIRU-VNTR) analysis / C. Cavusoglu, E. Karatas, I. Soyler [et al.] // Mikrobiyol Bul. – 2007. – Vol. 41. - №3. - 385-393.

144. Characteristics of Pulmonary Tuberculosis in Elderly People / Ji Young Shin, Sun Young Jung, Jeong Eun Lee // Tuberculosis and Respiratory Diseases. -

2010. - Vol. 69. - P. 163-170.

145. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics / E. Rengo, C. Viscontt, S. Mosciella, D. Voza, S. Coscia, D. Delia morte, G. Galizia, G. Gargiulo, P. Aneme // *G. gerontol.* - 2005. - Vol. 53 (Suppl. 1). - P. 35-38.

146. Cost-effectiveness of the three I's for HIV/TB and ART to prevent TB among people living with HIV / S. Gupta [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease.* - 2014. - Vol. 18, № 10. - P. 1159-1165.

147. Demay C. SITVITWEB – A publicly available international multimer database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology / C. Demay, B. Liens, T. Burguiere [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* - 2012. - Vol.12. №4. - P. - 755 – 766.

148. Diriba B. Spoligotyping of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Ethiopia / B. Diriba, T. Berkessa, G. Mamo [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - Vol. 17. - №2. P. - 246-250.

149. DNA restriction fragment analysis to define an extended cluster of tuberculosis in homeless men and their associates / B. Dwyer, K. Jackson, K. Raios et al. // *J Infect Dis.* - 1993. - Vol. 167. - P. 490-494.

150. Effectiveness of the standard WHO recommended retreatment regimen (category II) for tuberculosis in Kampala, Uganda: a prospective cohort study / E. C. Jones-Lopez [et al.] // *PLOSone.* - 2011. - V. 8, № 3. - E. 1000427.

151. Eisdorfer C. *Caring for the Elderly* / C. Eisdorfer, D.A. Kessler, A.N. Spector. - Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989. - P. 4-12.

152. Enhanced capacity of a widespread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages / M. Zhang, J.H. Gong, Z.H. Yang et al. // *J. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 179. - P. 1213-1217.

153. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment / A. van Rie, R. Warren, M. Richardson et al. // *N Engl J Med.* - 1999. - Vol. 341. - P. 1174-1179.

154. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection / P.M. Small, R.W. Schafer,

P.C. Hopewell et al. // *N Engl J Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 1137-1144.

155. Fitzgibbon, M. M. A snapshot of genetic lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in Ireland over a two-year period, 2010 and 2011 / M. M. Fitzgibbon, N. Gibbons, E. Roycroft // *Euro Surveill.* – 2013. – Vol. 18, Issue 3. – P. 1–7.

156. Frothingham R. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem DNA repeats / R. Frothingham, and W. A. Meeker-O'Connell // *Microbiology.* – 1998. – Vol. 144. - P. 1189-1196.

157. Gandhi N.R. Nosocomial Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a Rural Hospital in South Africa / N.R. Gandhi, Weissman D., Moodley P. [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 207. – P. 9–17.

158. Geriatria: Wybrane zagadnienia / M. Barcikowska, B. Bien, K. Broczek.; Red. K. Galus. -Wroclaw: Elsevier Urban & Partner, 2007. - 292 s.

159. Geriatric Index of Co-morbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity / R. Rozzini, G.B. Frisoni, L. Ferrucci, P. Barbisoni, T. Sabatini, P. Ranieri, J.M. Guramik, M. Trabucchi // *Age Ageing.* - 2002. - Vol. 31. - P. 277-85.

160. Glaziou Ph. Global Burden and Epidemiology of Tuberculosis / Ph. Glaziou, K. Floyd, M. Raviglione // *Clin. Chest Med.* – 2012. – V. 30. – P. 621–636.

161. Grosset J. H. New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality / Grosset, J. H., Singer T. G., Bishai W. R. // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 8. – P. 1005–1014.

162. Halpern A.V. Associated diseases and chronic tuberculosis / A.V. Halpern, L. Spalatelu, M. Cionu // *Eur. Resp. J.* - 2003. - Vol. 22. - P. 145-154.

163. Health Related Quality of Life among Patients with Tuberculosis and HIV in Thailand / W. Kittikraisak [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – V. 7, № 1. – P. 29775.

164. <http://www.miru-vntrplus.org/>

165. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en

166. Imaeda T. Deoxyribonucleic acid relatedness among selected strains of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium africanum* / T. Imaeda // *Int. J. Syst. Bacteriol.* - 1985. - Vol. 35. - P. 147-150.

167. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries / *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – V. 54, № 9. – P. 1364–1372.

168. Impact of HIV and mycobacterium tuberculosis co-infections on antioxidant status in Nigeria / O.F. Nkechi [et al.] // *Pakistan journal of nutrition.* – 2013. –Vol. 12, № 5. – P. 496-504.

169. Impact of Previous ART and of ART initiation on outcome of HIV-associated tuberculosis / E. Girardi [et al.] // *Clin. Develop. Immunol.* – 2012. – V. 2012. – P. 931–935.

170. Impact of the Xpert® MTB/RIF molecular test on the late diagnosis of pulmonary tuberculosis / R. H. L. Buchelli [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. V. 18, № 4. – P. 435–437.

171. Inaccuracy of death certificate diagnosis of tuberculosis and potential underdiagnosis of TB in a region of high HIV prevalence / T. T. Liu [et al.] // *Clin. Develop. Immunol.* – 2012. – V. 2012. – P. 937013.

172. Integrated delivery of HIV and tuberculosis services in sub-Saharan Africa: a systematic review / J. Uyei, D. Coetzee, J. Macinko, S. Guttmacher // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – V. 11. – P. 855–867.

173. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment / S. S. AbdoolKarim [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365, № 16. – P. 1492–1501.

174. Joseph B.V. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Kerala, India using IS6110-RFLP, spoligotyping and MIRU-VNTRs / B.V.Joseph, S. Soman, I. Radhakrishnan [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2013. – Vol. 16. – P. 157-164.

175. Kontsevaya I.S. Evaluation of Two Molecular Assays for Rapid

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Resistance to Fluoroquinolones in High Tuberculosis and -Multidrug-Resistance Settings / I. Kontsevaya, S. Mironova, V., Nikolayevskyy, Y. Balabanova, S. Mitchell, F. Drobniowski // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – T. 49. № 8. – C. 2832-2837.

176. Liu J. Changes in suppressor, helper, and B-cell functions in aging mice / J. Liu, M. Segre, D. Segre // *Cell Immunol.* - 1982. - Vol. 66. - P. 372-382.

177. Liu, Y. Genotypic Diversity Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Collected from Beijing in 2009, Using Spoligotyping and VNTR Typing / Y. Liu, M. Tian, X. Wang, R. Wei, Q. Xing, T. Ma et. al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Issue 9. – P. e106787 doi: 10.1371/journal.pone.0106787.

178. Lu B. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Beijing, China assessed by Spoligotyping, LSPs and VNTR profiles / B. Lu, P. Zhao, B. Liu [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 12. – P. 372.

179. Lukacova D. Pneumological problems in patients above 65 years in polyclinica practice / D. Lukacova, S. Litomericky // *Stud. Pneumot. Cech.* - 1985. - Vol. 45, N 10. - P. 660-664.

180. Luzze H. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda / H. Luzze, D.F. Johnson, K. Dickman [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. - № 3. – P. 361-367.

181. Man M. Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders / M. Man, C. Pop, C. Zanora // *Eur. Resp. J.* - 2003. - Vol. 22. - P. 32-54.

182. Modeling the Dynamic Relationship between HIV and the Risk of Drug-Resistant Tuberculosis / R. Sergeev, C. Colijn, M. Murray, T. Cohen // *Science Translational Medicine*. – 2012. – V. 4, № 135. – P. 135–167.

183. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*/ I. Mokrousov // *Infect. Genet. Evol.* - 2012.-Vol. 12. - P.619–629

184. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Israel / M. Ravins, H. Bercovier, D. Chemtob et al. // *J. Clin. Microbiol.* - 2001. -Vol.

39. - P. 1175-1177.

185. Mori T. Tuberculosis in the global aging population / T. Mori, C.C. Leung // *Infect Dis Clin North Am.* - 2010. - Vol. 24. - P. 751-68.

186. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Strains Associated with Febrile Response to Treatment / R. Crevel, R. Nelwan, W. Lenne et al. // *Emerging Infectious Diseases.* - 2001. - Vol. 7. - P. 880-883

187. Nikolayevskyy V., Trovato A., Broda A., Borroni E, Cirillo D, Drobniewski F (2016) MIRUVNTR Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Using QIAxcel Technology: A Multicentre Evaluation Study. *PLoS ONE* 11(3): e0149435. doi:10.1371/journal.pone.0149435

188. Noguti, E. N. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a low-endemic setting in northwestern state of Paraná in Southern Brazil / E.N. Noguti, C. Q. Leite, A. C. Malaspina, A. C. B. Santos, R. D. C. Hirata, M. H. Hirata et. al. // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* – 2010. – Vol. 105, Issue 6. – P. 779–785. doi: 10.1590/s0074-02762010000600008

189. Ojo, O. O. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Southwest Ireland / O. O. Ojo, S. Sheehan, D. G. Corcoran, V. Nikolayevsky, T. Brown, M. O’Sullivan et. al. // *Infection, Genetics and Evolution.* – 2010. – Vol. 10, Issue 7. – P. 1110–1116. doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.008

190. Oxidative stress and reduced vitamins C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis / J.A. Alli, A.O. Kehinde, A.M. Kosoko, O.G. Ademowo // *Journal of tuberculosis research.* – 2014. - № 1. – P. 52-58.

191. Piggott, D.A. Timing of Antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment / D. A. Piggott, P. C. Karakousis // *Clin. Develop. Immunol.* –2011. – V. 2011. – P. 1–10.

192. Predictors of tuberculosis treatment outcomes / R.D. Orofino [et al.] // *Bras. Pneumol.* – 2012. – V. 38, № 1. – P. 88–97.

193. Pulmonary and pleural tuberculosis in the elderly / G. Hoheisel, A. Hagert-Winkler, J. Winkler Source et al. // *Med Klin Munich.*- 2009. - Vol.15. - P.

772-9.

194. Radovic M. Clinical, radiological and bacteriological features in geriatric tuberculosis patients initial treatment and outcome / M. Radovic, V. Djordjevic, D. Zivkovic // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 20. - P. 363.

195. Rajagopalan S. Tuberculosis in the elderly / S. Rajagopalan, T.T. Yoshikawa // *Z Gerontol Geriatr.* - 2000. - Vol. 33. - P. 374-80.

196. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance / A. H. Diacon [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, N 6. - P. 3271-3276.

197. Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv / J.C. Camus, M.J. Pryor, C. Medigue, S.T. Cole // *Microbiology.* - 2002. - Vol. 148. - P. 2967-2973.

198. Rizvi N. Clinical presentation of pulmonary tuberculosis in association with age / N. Rizvi, R. Shah, N. Hussain // *Int. J. Tuberc. and Lung Dis.* - 2001. - Vol. 5, N 11. - P. 147-148.

199. Roetzer, A. Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* typing methods in a 4-year study in Schleswig-Holstein, Northern Germany / A. Roetzer, S. Schuback, R. Diel, F. Gasau, T. Ubben, A. di Nauta et. al. // *Journal of Clinical Microbiology.* - 2011. - Vol. 49, Issue 12. - P. 4173-4178. doi: 10.1128/jcm.05293-11.

200. Rovina, N. MIRU-VNTR typing of drug-resistant tuberculosis isolates in Greece / N. Rovina, S. Karabela, P. Constantoulakis, V. Michou, K. Konstantinou, V. Sgountzos et. al. // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* - 2011. - Vol. 5, Issue 4. - P. 229-236. doi: 10.1177/1753465811402120

201. Scott, A. Weisenberg, Andrea L. Gibson,1, Richard C. Huard et al. Distinct Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis in New York City Caused by the RDRio *Mycobacterium tuberculosis* Sublineage / S. A. Weisenberg, A. L. Gibson, R. C. Huard, N. Kurepina, H. Bang, L. C. O.Lazzarini et. al. // *Infect Genet Evol.* - 2012. - Vol. 12, Issue 4. - P. 664-670. doi:

10.1016/j.meegid.2011.07.018

202. Sharma, B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy / B. Sharma // *Current HIV research.* – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 13-21.

203. Similarities and differences of pulmonary tuberculosis in young and old patients / D. Tatar, O. Keskin, H. Halilcolar, R. Ozacar // *Eur. Respir. J.* - 2001. - Vol. 18. - P. 472.

204. Shitikov EA, Bespyatykh JA, Ischenko DS, Alexeev DG, Karpova IY, et al. (2014) Unusual Large-Scale Chromosomal Rearrangements in *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 Cluster Isolates. *PLoS ONE* 9(1): e84971. doi:10.1371/journal.pone.0084971

205. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong Kong / C.C. Leung, T. Li, T.H. Lam et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2004. - Vol.170. - P. 1027-33.

206. Successes, challenges and lessons from a novel deployment of Xpert® MTB/RIF at a major South African public event / L. Page-Shipp [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. V. 18, № 4. – P. 438–440.

207. Sukkasem S. Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with recurrent tuberculosis in northern Thailand / S. Sukkasem, H. Yanai, S. Mahasirimongkol [et al.] *Microbiol. Immunol.* – 2013. – Vol. 57. - № 1. – P. 21 -29.

208. Tatar D. Similarity and differences of pulmonary tuberculosis in the young and old patients / D. Tatar, O. Keskin, H. Halicolar // *Europ. Resp. J.* - 2001. - Vol. 18, N 33. - P. 472.

209. The bacteremia of disseminated tuberculosis among HIV-infected patients with prolonged fever in Tanzania [Text] / P. J. Munseri [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* –2011. – V. 43, № 9. – P. 696–701.

210. The burden of TB–HIV in the EU: how much do we know? A survey of surveillance practices and results / M. E. Kruijshaar [et al.] // *Eur. Respir. J.* –2011. – V. 38. – P. 1374–1381.

211. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis /

C.H.S. Chan, J. Woo, K.K.H. Or et al. // *Int. J. Tuberc. and Lung Dis.* 1995. - Vol. 76. -P. 290-293.

212. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector / D. S. Jeon [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26. – P. 33–41.

213. Treatment outcomes and mortality at one and half year follow up of HIV infection TB patients under TB control programme in district of South India / S. Vijay [et al.] // *PLOSone.* – 2011. – V. 6, № 7. 1. – E. 21008.

214. Treatment outcomes of new adult tuberculosis patients in relation to HIV status in Zimbabwe / K.C. Takarinda [et al.] // *Public Health Action.* – 2011. – V. 1, №2. – P. 34–39.

215. Tuberculosis in the elderly in Germany / B. Hauer, B. Brodhun, D. Altmann// *Eur Respir J.* - 2011. - Vol. 38. - P. 467-470.

216. Tuberculosis in the elderly: Epidemiology and outcomes of ambulatory followed-up in Abidjan / K. Horo, K. Touré, V.C. Brou-Gode et al. // *Rev Epidemiol Sante Publique.* - 2012. - pii: S0398-7620(12)00563-9. doi: 10.1016/j.respe.2012.02.009. [Epub ahead of print].

217. Varghese, B. et al. Tuberculosis transmission among immigrants and autochthonous populations of the eastern province of Saudi Arabia / B. Varghese, P. Supply, M. Shoukri, C. Allix-Beguec, Z. Memish, N. Abuljadayel, R. Al-Hakeem, F. AlRabiah, S. Al-Hajoj // *PLoS One.* – 2013. – T. 8. № 10. – C. e77635.

218. Vejnovic M.S. Pulmonary tuberculosis in the elderly / M.S. Vejnovic, Z.G. Vujovic // *Europ. Resp. J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 2706-2712.

219. Vétillard A.L. Tuberculosis in the elder // A.L. Vétillard, T. Cudennec, L. Teillet // *Soins Gerontol.* - 2012. - Vol. 96. - P. 38-41.

220. Viljoen, S.A State-time epidemiology model of tuberculosis: importance of re-infection [Text] / S. Viljoen, E. Pienaar, H. J. Viljoen // *Computational Biology and Chemistry.* – 2012. – V. 36. – P. 15–22.

221. Wang W. Recent transmission of W-Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* in rural eastern China / Wang W., Hu Y., Mathema B. [et al.] // *Tuberc.*

Lung Dis. – 2012. - Vol. 16. - №3 – P. 306-311.

222. Ware J.J. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J.J. Ware, C.D. Sherbourne // Med. Care. - 1992. - Vol. 30. - P. 473-483.

223. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012.

224. World Health Organization. Global tuberculosis report. / WHO: Geneva, 2015. – 204 p.

225. Yoshikawa Thomas T. Tuberculosis and Aging: A Global Health Problem / T. Yoshikawa Thomas // Clin Infect Dis. - 2001- Vol. 33. - P. 1034-9.

226. Zevallos M Tuberculosis in the elderly // M. Zevallos, J.E Justman // Clin Geriatr Med. - 2003. - Vol. 19. - P. 121-138.

227. Zhdanova S. Primary multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation / S. Zhdanova, S. K. Heysell, O. Ogarkov, G. Boyarinova, G. Alexeeva, S. Pholwat, E. Zorkaltseva, E. R. Houpt, E. Savilov // Emerg Infect Dis. – 2013. – T. 19. № 10. – C. 1649–1652.

КОПІ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ХМАПО


д.м.н., професор  О.В.Більченко


01 червня 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: Виявлення генотипу мікобактерій туберкульозу, виділених серед хворих на туберкульоз легень різних вікових груп, VNTR – методом.
2. Заклад-розробник, поштова адреса: Кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, пр. Московський, 197, м. Харків, 61037
3. Джерело інформації: Потейко П.И., Герилович А.П., Рогожин А.В., Константиновская О.С., Ляшенко А.А., Сапко С.А., Солодянкин А.С., Болотин В.И. Филогенетический анализ *M. tuberculosis*, выделенных у больных химиорезистентным туберкулезом легких// Туберкулез, легеневі хвороби ВІЛ-інфекція. Український науково-практичний журнал. – 2016. – 1 (24) - С. 27-31.
4. Впроваджено: Виявлення генотипу мікобактерій туберкульозу, виділених серед хворих на туберкульоз легень різних вікових груп, VNTR – методом.
5. Де впроваджено: науковий процес кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО.
6. Строки впровадження: Січень-травень 2016 р.
7. Загальна кількість спостережень: 115.
8. Ефективність впровадження: виявлення генотипу МБТ у хворих на нові випадки туберкульозу легень різних вікових груп.

Відповідальні за впровадження:

 доцент кафедри фтизіатрії, пульмонології і сімейної медицини
ХМАПО
П.І. Потейко,

 аспірант кафедри фтизіатрії, пульмонології і сімейної медицини
ХМАПО
О.С. Константиновська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар КЗОЗ «ОБЛАСНА
ТУБЕРКУЛЬОЗНА ЛІКАРНЯ №1»

І.М. Кузнецова

25 грудня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: Виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень ПЛР – методом
2. Заклад-розробник, поштова адреса: Кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, пр. Московський, 197, м. Харків, 61037
3. Джерело інформації: Poteiko, P. I. Study of drug-resistant tuberculosis in Kharkiv region, Ukraine [Текст] / Poteiko, P. I., Gerilovich, A. P., Konstantynovska, O. S., Rogozhin, A. V., Sapko, S. A. // Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 1(3), pp. 27–29.
4. Впроваджено: Виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень ПЛР – методом.
5. Де впроваджено: КЗОЗ «ОТЛ №1»
6. Строки впровадження: Січень-грудень 2015 р.
7. Загальна кількість спостережень: 115
8. Ефективність впровадження: Підвищення ефективності виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень.

Відповідальні за впровадження:

доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО

П.І. Потейко

заст. головного лікаря з медичної частини КЗОЗ «ОТЛ №1»

Т.О. Синенко

аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО

О.С. Константиновська

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ДЗОЗ «ОБЛАСНА
ТУБЕРКУЛЬОЗНА ЛІКАРНЯ №3»



Є.І. Кулік

_____ 2015 рік

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: Виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень різних вікових груп ПЛР – методом
2. Заклад-розробник, поштова адреса: ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини» Україна, г. Харків, вул. Пушкінська, 83
3. Джерело інформації: Бажора Ю.І., Часникова М.М., Польова С.П., Левицька І.А. // 55. Молекулярна епідеміологія туберкульозу. – 2010. – № 2.
4. Впроваджено: Виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень різних вікових груп ПЛР - методом
5. Де впроваджено: ОТЛ №3
6. Строки впровадження: Січень-грудень 2015 р.
7. Загальна кількість спостережень: 55
8. Ефективність впровадження: Підвищення виявлення мікобактерій туберкульозу в мокротинні у хворих на туберкульоз легень різних вікових груп.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач 1-м відділенням

КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №3»

Л.О. Шуть



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження: **ідентифікація генетичних груп мікобактерій туберкульозу, виділених серед хворих на туберкульоз легень різних вікових груп, VNTR – методом.**
2. Заклад-розробник, поштова адреса: **Кафедра фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, пр. Московський, 197, м. Харків, 61037**
3. Джерело інформації: **Poteiko, P. I. Study of drug-resistant tuberculosis in Kharkiv region, Ukraine [Текст] / Poteiko, P. I., Gerilovich, A. P., Konstantynovska, O. S., Rogozhin, A. V., Sapko, S. A. // Journal for Veterinary Medicine, Biotechnology and Biosafety, 1(3), pp. 27–291.**
4. Впроваджено: **ідентифікація сімейства мікобактерій туберкульозу, виділених серед хворих на туберкульоз легень різних вікових груп, VNTR – методом.**
5. Де впроваджено: **КУОЗ «Обласний клінічний ПТД №7».**
6. Строки впровадження: **січень - грудень 2015 р.**
7. Загальна кількість спостережень: **65**
8. Ефективність впровадження: **ідентифіковано 6 генетичних груп МБТ, які циркулюють на території м. Харкова, найбільш численні з яких належали до сімейства Beijing, LAM, Haarlem (11,7%) та S (8,7%) та URAL/Uganda.**

Відповідальні за впровадження:

доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО
П.І. Потеїко
головний лікар КЗОЗ «Обласний клінічний ПТД №7»
Н.П.Сьома

заст. головного лікаря КЗОЗ «Обласний клінічний ПТД №7»
О.В. Ширапова

аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології ХМАПО
О.С. Константиновська