



С.О. Черенько, Н.В. Гранкіна, Н.А. Литвиненко,
М.В. Погребна, Ю.О. Сенько

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю

Мета роботи — вивчити динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази хіміотерапії для визначення її оптимальної тривалості.

Матеріали та методи. Під спостереженням було 144 хворих із новими випадками туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ), встановленою під час вперше діагностованого туберкульозу, повторних випадків (рецидив, невдале лікування першого курсу, перерване лікування) та невдалого повторного лікування. Хворих лікували за індивідуалізованими режимами хіміотерапії, які включали 4–6 ефективних препаратів, згідно з тестом медикаментозної чутливості.

Результати та обговорення. Протягом інтенсивної фази хіміотерапії у 49,3 % хворих на РРТБ припиняється бактеріовиділення, у решти реєструють невдачу. Бактеріовиділення припиняється в терміни від 1 до 4 міс у 70,4 % пацієнтів, у решти 29,6 % — після 5 міс інтенсивної фази хіміотерапії. Встановлено вірогідний зв'язок між невдалим лікуванням та резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до ПАСК, припиненням бактеріовиділення до 4 міс і введенням у режим хіміотерапії лінезоліду. Для інших протитуберкульозних препаратів 5-ї групи (кларитроміцину, клофазиміну та ізоніазиду у високих дозах) не виявлено вірогідного зв'язку з ефективним лікуванням.

Висновки. У 70,4 % хворих з новими випадками РРТБ бактеріовиділення припиняється до 4 міс включно, що свідчить на користь шестимісячної тривалості інтенсивної фази. Восьмимісячну інтенсивну фазу слід застосовувати у хворих з новими випадками РРТБ, якщо в схемі лікування не передбачено призначення лінезоліду.

Ключові слова

Туберкульоз із розширеною резистентністю, тривалість інтенсивної фази хіміотерапії.

Хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ) лікують за стандартними або індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно з профілем медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу (МБТ)) із застосуванням 5–6 протитуберкульозних препаратів (ПТП) I і II ряду у інтенсивну фазу протягом 8 міс і подальшим переходом на 4–5 препаратів на ще 12 міс [4].

Наведені вище принципи хіміотерапії мають характер рекомендацій, оскільки в світі не існує повноцінної доказової бази з приводу того, яка

повинна бути тривалість лікування хворих на МРТБ та РРТБ, скільки та які ПТП мають застосовувати у схемах хіміотерапії. За результатами окремих наукових досліджень рекомендовано короткострокові режими хіміотерапії, тобто тривалістю 9–12 міс [4, 5].

Негативним аспектом тривалої багатокomпонентної хіміотерапії є побічні реакції від ПТП, які мають нейро-, ото-, гепато-, а також нефротоксичний ефекти, що теж позначається на ефективності лікування і може спричинити функціональні й органічні порушення [1]. Обмежена кількість ПТП (5 препаратів I ряду і 5 груп препаратів II ряду) не дає змоги коригувати лікування в разі появи побічних реакцій, і в багатьох випадках доводиться відмінити препарат або

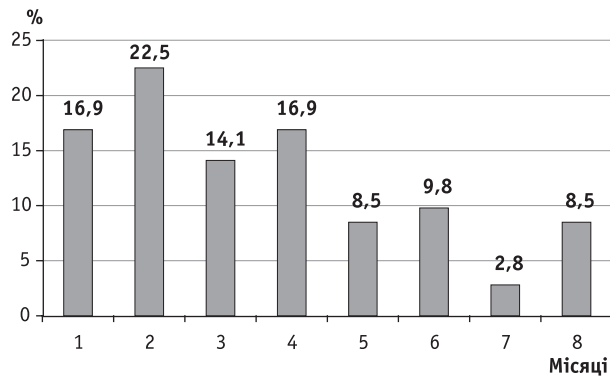


Рисунок. Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих з РРТБ, міс

припиняти лікування. До того ж не встановлено клінічну ефективність ПТП 5-ї групи (лінезолід — Lzd, кларитроміцин — Clar, клофазимін — Cfz та ізоніазид у високих дозах — H), що утруднює вибір їх у процесі призначення режиму хіміотерапії. Це негативно впливає на наслідки лікування хворих та сприяє розширенню медикаментозної резистентності [2, 3].

Мета дослідження — вивчити динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної фази хіміотерапії для визначення її оптимальної тривалості.

Матеріали та методи

У проспективному дослідженні, в якому взяла участь 144 хворі з новими випадками РРТБ, вивчали динаміку припинення бактеріовиділення протягом інтенсивної восьмимісячної фази. РРТБ було встановлено: у 13 (9,0 %) хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ); у 66 (45,8 %) з повторним лікуванням, з яких 13 пацієнтів перервали його (ЛПП); у 26 з рецидивами туберкульозу (РТБ); у 27 з невдалим першим курсом хіміотерапії (НЛ I) та у 71 (49,3 %) хворого з неефективними повторними курсами хіміотерапії (НЛ II, хронічні випадки). Чоловіків було 86 (59,7 %), жінок — 58 (40,3 %). Середній вік становив $(34,1 \pm 1,0)$ року. Хворих лікували за індивідуалізованими режимами хіміотерапії згідно з тестом медикаментозної чутливості МБТ до ПТП. До режиму хіміотерапії вводили 4–6 ефективних препаратів протягом інтенсивної фази хіміотерапії з додаванням 1–2 протитуберкульозних препаратів 5-ї групи. Припиненням бактеріовиділення вважали отримання двох негативних результатів мазка харкотиння з інтервалом не менше 30 діб.

Зв'язок між невдалим лікуванням і різними чинниками (захворювання, згідно з анамнезом попереднього лікування, та резистентність до окремих ПТП I і II ряду і наявність ПТП 5-ї гру-

пи в схемі лікування) визначали за допомогою відношення шансів за чотирипольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається (ті чи ті побічні реакції). Показник відношення шансів 1 свідчив про відсутність різниці між порівнюваними групами. Якщо значення відношення шансів для небажаних наслідків становило менше 1, то це вказувало на позитивний вплив згаданого чинника, спрямований на зниження ризику його наслідку. За низької частоти події значення відношення шансів приблизно дорівнює відносному ризику. Якщо показник перевищував 1, це свідчило про високий ризик впливу згаданого чинника на ознаку, що вивчали.

Роботу виконано за рахунок державного бюджету.

Результати та обговорення

На кінець інтенсивної фази бактеріовиділення припинилося у 71 (49,3 %) хворого з РРТБ. У нашому дослідженні це сталося в терміни від 1 до 8 міс (рисунок). У пізніші терміни бактеріовиділення не припинялося, і лікування вважали невдалим. У 70,4 % хворих бактеріовиділення припинилося переважно протягом 4 міс. Після цього воно припиняється в поодиноких випадках. Ми проаналізували наслідки лікування у хворих, у яких бактеріовиділення не припиняється та припиняється в терміни від 1 до 4 міс і після цього строку (табл. 1), залежно від анамнезу попередньої терапії.

Таким чином, частота та терміни припинення бактеріовиділення не залежать від випадку РРТБ, у половини хворих були невдалі повторні курси хіміотерапії. Ми вивчили вплив резистентності МБТ до окремих ПТП на ефективність лікування за частотою та динамікою припинення бактеріовиділення (табл. 2, 3). Воно частіше не припиняється або терміни його подовжуються до 5 міс і більше майже у половини пацієнтів з неефективними повторними курсами, що вірогідно відрізняється від показника хворих з припиненням бактеріовиділення до 4 міс.

Ми вивчили зв'язок між резистентністю до окремих ПТП і припиненням бактеріовиділення (див. табл. 2).

Отже, вірогідного зв'язку між неефективністю лікування та резистентністю МБТ до ПТП не встановлено. Це пов'язано з тим, що більшість хворих із РРТБ уже лікували згаданими препаратами і було втрачено їхню клінічну ефективність. Між невдалим лікуванням і резистентністю до ПТП встановлено невірогідний зв'язок (відношення шансів понад 1) для піразинаміду і ПАСК.

Таблиця 1. Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих на РРТБ залежно від випадку ТБ на кінець інтенсивної фази хіміотерапії

Випадки ТБ	Бактеріовиділення припинилося (n = 71)				Бактеріовиділення триває (n = 73)	
	Від 1 до 4 міс (n = 50)		Від 5 до 8 міс (n = 21)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
ВДТБ	7	14,0	1	4,8	5	6,8
Повторне лікування	19	38,0	10	47,6	31	42,5
Невдале повторне лікування	24	48,0	10	47,6	37	50,7

Таблиця 2. Вплив резистентності МБТ до окремих ПТП на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення не припинилося (n = 73)	Бактеріовиділення припинилося (n = 71)	Відношення шансів	Довірчий інтервал
Е (етамбутол)	53	52	0,97	0,46–2,02
Z (піразинамід)	28	24	1,22	0,62–2,41
Кm (канаміцин)	66	67	0,56	0,16–2,28
Сm (капреоміцин)	29	36	0,64	0,33–1,24
Et (етіонамід)	53	53	0,9	0,43–1,84
PAS (ПАСК)	19	15	1,31	0,61–1,96

Таблиця 3. Вплив ПТП 5-ї групи, введених у режим хіміотерапії хворих на РРТБ, на ефективність лікування за динамікою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення припинилося до 4 міс (n = 50)	Бактеріовиділення припинилося після 4 міс (n = 21)	Відношення шансів	Довірчий інтервал
Lzd	28	6	3,18*	1,06–9,55
Clar	30	43	0,6	0,5–2,18
Cfz	4	3	0,56	0,1–2,57
H	17	14	0,26	0,09–0,71

Примітка. *Вірогідний зв'язок між припиненням бактеріовиділення до 4 міс і прийомом лінезоліду. Тут і в табл. 4.

Таблиця 4. Вплив ПТП 5-ї групи, введених до режиму хіміотерапії хворих на РРТБ, на ефективність лікування за частотою припинення бактеріовиділення

ПТП, до яких визначали резистентність МБТ	Бактеріовиділення припинилося до 4 міс (n = 50)	Бактеріовиділення припинилося після 4 міс (n = 73)	Відношення шансів	Довірчий інтервал
Lzd	28	6	14,21*	5,2–38,8
Clar	30	43	1,05	0,5–2,18
Cfz	4	6	0,97	0,26–3,63
H	17	21	1,28	0,59–2,77

Позаяк ми не зауважили вірогідного зв'язку між ефективністю лікування та випадком захворювання, згідно з анамнезом попереднього, і резистентністю МБТ до ПТП, простежували зв'язок між ефективним лікуванням та введенням у режим хіміотерапії ПТП 5-ї групи (див. табл. 3, 4).

Встановлено вірогідний сильний зв'язок між припиненням бактеріовиділення до 4 міс і застосуванням лінезоліду та неефективним лікуван-

ням без нього. Для кларитроміцину, клофазиміну, ізоніазиду у високих дозах не виявлено зв'язку між частотою та термінами припинення бактеріовиділення. Без лінезоліду було проліковано 104 хворих на РРТБ, з лінезолідом — 40. Бактеріовиділення припинилося відповідно у 37 (35,6 %) і 34 (85,0 %) хворих ($p < 0,05$). Отже, ефективність лікування хворих на РРТБ залежить винятково від режиму хіміотерапії, до якого має входити лінезолід. Інші ПТП 5-ї групи

не впливають на ефективність лікування у хворих на РРТБ.

Таким чином, для лікування більшості хворих з новими випадками МРТБ (70,4 %) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну фазу, оскільки у них бактеріовиділення припиняється до 4 міс. Подовжувати хіміотерапію до 8 міс слід у пацієнтів, які не отримували лінезолід.

Висновки

Унаслідок застосування шестикомпонентних індивідуалізованих режимів хіміотерапії у 49,3 % хворих з новими випадками туберкульозу із роз-

ширеною резистентністю припиняється бактеріовиділення, у решти реєструють невдале лікування. Бактеріовиділення припиняється в терміни від 1 до 4 міс у 70,4 % пацієнтів, у решти 29,6 % — після 5 міс інтенсивної фази хіміотерапії. Бактеріовиділення частіше не припиняється або терміни його припинення подовжуються до 5 міс і більше у пацієнтів, які не отримують у режимі інтенсивної фази лінезолід. Восьмимісячну тривалість інтенсивної фази хіміотерапії слід застосовувати у хворих з новими випадками туберкульозу із розширеною резистентністю, якщо в режимі хіміотерапії не застосовують лінезолід.

Список літератури

1. Феценко Ю.І. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз // Укр. пульмонолог. журн.— 2008.— № 4.— С. 8— 13.
2. Chang K., Yew W. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Update 2012 // *Respirology*.— 2013.— Vol. 18.— P. 8— 21.
3. Evan W. Orenstein et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 9.— P. 153— 161.
4. Deun A.V., Maug A.K. 9-month standardized MDR-TB regimen in Bangladesh: an update / 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union).— Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.— P. 42.
5. Kuaban C., Noeske J., Abena J.L. et al. 12-month standardized MDR-TB regimen: experience in Cameroon/43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union).— Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.— P. 43.
6. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update.— WHO: Geneva, 2011.— 91 p.

С.А. Черненко, Н.В. Гранкина, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребная, Ю.А. Сенько
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

Динамика прекращения бактериовыделения у больных с новыми случаями туберкулеза с расширенной резистентностью

Цель работы — изучить динамику прекращения бактериовыделения в течение интенсивной фазы химиотерапии для определения ее оптимальной продолжительности.

Материалы и методы. Под наблюдением было 144 больных с новыми случаями туберкулеза с расширенной резистентностью (РРТБ), которые установлены на основании впервые диагностированного туберкулеза, повторных случаев (рецидив, неэффективность первого курса, прерванное лечение) и неудачного повторного лечения. Больных лечили по индивидуализированным режимам химиотерапии, включающих 4–6 эффективных препаратов, согласно тесту медикаментозной чувствительности.

Результаты и обсуждение. В течение интенсивной фазы химиотерапии у 49,3 % больных РРТБ прекращается бактериовыделение, у остальных регистрируют неудачу лечения. Бактериовыделение прекращается в сроки от 1 до 4 мес у 70,4 % пациентов, у остальных 29,6 % — после 5 мес интенсивной фазы химиотерапии. Установлена достоверная связь между неудачным лечением и резистентностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к ПАСК, прекращением бактериовыделения до 4 мес и включением в режим химиотерапии линезолида. Для других противотуберкулезных препаратов 5-й группы (кларитромицина, клофазимина и изониазида в высоких дозах) не выявлено достоверной связи с эффективностью лечения.

Выводы. У 70,4 % больных с новыми случаями РРТБ бактериовыделение прекращается до 4 мес включительно, что свидетельствует в пользу шестимесячной интенсивной фазы. Восьмимесячную интенсивную фазу следует применять у больных с новыми случаями РРТБ, если в схеме лечения нет линезолида.

Ключевые слова: туберкулез с расширенной резистентностью, длительность интенсивной фазы химиотерапии.

S.O. Cherenko, N.V. Grankina, N.A. Litvinenko, M.V. Pogrebna, Yu.O. Senko
SO «National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Dynamics of sputum conversion terms in patients with new cases of extensively drug-resistant tuberculosis

Objective — to study the dynamics of sputum conversion terms during the initial phase of chemotherapy to determine the optimal treatment duration.

Materials and methods. The study included 144 patients with new cases of extensively drug-resistant tuberculosis, which were detected among patients with newly diagnosed tuberculosis, retreatment cases (relapse, treatment failure of the first course, discontinued treatment) and retreatment failure. Patients treated with individualized chemotherapy regimens, including 4–6 effective drugs according to the test drug sensitivity.

Results and discussion. The sputum conversion during the initial phase of chemotherapy was detected in 49.3 % of patients, the rest of cases were stated as treatment failure. The sputum conversion was registered in the period from 1 to 4 month in 70.4 % of patients, in the rest of patients (29.6 %) — after five months of initial phase of chemotherapy.

The study revealed significant association between treatment failure and resistance to the PAS, sputum conversion during 4 months of initial phase and inclusion of linezolid in the treatment regimen. The study didn't reveal any significant correlation between administering other anti-TB drugs of the 5th group (clarithromycin, clofazimine and isoniazid in high doses) and effective treatment.

Conclusions. 70.4 % of patients with new cases of XDR TB had sputum conversion during first 4 months, what say for the 6-months duration of the initial phase in most cases. 8-months duration of the initial phase should be used in patients with new XDR TB cases if linezolid is not included into the treatment regimen.

Key words: XDR TB, duration of initial phase of treatment.

Контактна інформація:

Черенько Світлана Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. відділення фтизіатрії ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел. (044) 275-41-33
E-mail: scherenko5@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 30 квітня 2014 р.