

ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА XPERT MTB/RIF

А. М. МАЛИК

Государственный университет медицины и фармации «Николай Тестемицану», г. Кишинев, Республика Молдова

Цель исследования: изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к рифампицину при назначении лечения по результатам ее определения тестом Xpert MTB/RIF.

Ретроспективно проанализирована социальная и клиническая структура 165 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Муниципальной клинической больнице фтизиопульмонологии (мун. Кишинэу). Пациенты разделены на 2 группы: основная группа – 85 больных, анализ мокроты которых показал положительный результат теста Xpert MTB/RIF с устойчивостью к рифампицину, контрольная группа – 80 пациентов, у которых при положительном результате теста Xpert MTB/RIF чувствительность к рифампицину была сохранена, проведено сравнение параметров по группам. Полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные в основном выбыли из под наблюдения. Оценка результатов полного курса химиотерапии показала, что они достоверно не отличаются у больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя и с наличием лекарственной устойчивости к рифампицину при условии назначения лечения с учетом данных Xpert MTB/RIF.

Ключевые слова: тест Xpert MTB/RIF, туберкулез с чувствительностью возбудителя, туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя

Для цитирования: Малик А. М. Характеристика и эффективность лечения больных туберкулезом в зависимости от результатов теста Xpert MTB/RIF // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 30-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-30-33

CHARACTERISTICS AND EFFICIENCY OF TREATMENT IN TUBERCULOSIS PATIENTS DEPENDING ON THE XPERT MTB/RIF RESULTS

A. M. MALIK

State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu", Kishinev, Moldova Republic

The goal of the study: to evaluate treatment efficiency of pulmonary tuberculosis patients resistant to rifampicin when treatment was prescribed based on the results of Xpert MBT/RIF.

The social and clinical structure was retrospectively analyzed in 165 new pulmonary tuberculosis patients, treated in the in-patient unit of Municipal Clinical Phthisiopulmonary Hospital (Kishineu Mun.). Patients were divided into 2 groups: the main group included 85 patients, in whom the result of Xpert MTB/RIF was positive and resistant to rifampicin, the control group included 80 patients in whom the result of Xpert MTB/RIF was positive and susceptible to rifampicin; certain parameters of the groups were compared. Only 65/80 (81.2%) patients of the control group had a complete treatment course, and 61/85 (71.8%) of the main group, the rest of the patients was lost to follow-up. Evaluation of the outcomes of the complete treatment course showed no confident difference between drug susceptible tuberculosis patients and those resistant to rifampicin, provided that treatment was prescribed with the consideration of Xpert MBT/RIF data.

Key words: Xpert MTB/RIF, drug susceptible tuberculosis, drug resistant tuberculosis

For citations: Malik A.M. Characteristics and efficiency of treatment in tuberculosis patients depending on the XPERT MTB/RIF results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 9, P. 30-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-30-33

Эпидемическая ситуация в Республике Молдова (РМ) по туберкулезу остается напряженной. РМ находится в числе 18 стран с высоким бременем туберкулеза и среди 27 стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [5]. В 2015 г. заболеваемость туберкулезом в РМ составила 88 на 100 тыс. населения, смертность – 10 случаев на 100 тыс. Среди впервые выявленных больных уровень МЛУ-ТБ – 26%, среди случаев повторного лечения – 69%. По данным за 2013 г., показатель успешного лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя достиг 79%, успех лечения МЛУ-ТБ – 57%, у ВИЧ-положительных лиц – 53% [4]. С 2010 г. тест Xpert MTB/RIF был рекомендован ВОЗ для ранней диагностики легочного или внелегочного туберкулеза у взрослых, детей,

ВИЧ-положительных лиц с преимущественным внедрением в странах с эндемией туберкулеза [2]. С 2012 г. данная методика доступна в РМ. В настоящее время около 85% случаев заболевания туберкулезом тестируются посредством молекулярно-генетических методов [4]. Одной из наиболее актуальных мер по борьбе с туберкулезом является раннее выявление, особенно случаев МЛУ-ТБ [3]. Обычная микроскопия, используемая для идентификации кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), – наиболее распространенный метод выявления туберкулеза и первый шаг в алгоритме диагностики. Но низкая чувствительность метода не может коренным образом повлиять на улучшение эпидемической ситуации в целом. Золотым стандартом в диагностике туберкулеза легких остаются культуральные методы [1]. Использование быстрых молекуляр-

но-генетических тестов для выявления туберкулеза и устойчивости к лекарственным средствам, таких как Xpert MBT/RIF, имеет большое значение для раннего начала соответствующего лечения и ограничения дальнейшего распространения как туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя, так и МЛУ-ТБ [3]. Тест Xpert MBT/RIF обеспечивает быструю диагностику туберкулеза и выявление устойчивости к рифампицину, одному из самых эффективных противотуберкулезных препаратов, что является маркером МЛУ-ТБ.

Цель исследования: изучение эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью к рифампицину при назначении лечения по результатам ее определения тестом Xpert MBT/RIF.

Материалы и методы

Обследованы впервые выявленные больные туберкулезом легких, находившиеся на лечении в Муниципальной клинической больнице фтизиопульмологии (мун. Кишинэу) с 01.01.2014 г. по 31.12.2014 г. В исследование включено 165 клинических случаев, соответствовавших критериям включения и исключения. Для описания, анализа и проведения сравнения клинических и параклинических показателей туберкулеза легких пациенты распределены на две группы в зависимости от результатов молекулярно-генетических методов:

- основная группа – 85 впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, которые начали лечение по результатам молекулярно-генетического метода (тест Xpert MTB положительный/RIF-устойчивый);

- контрольная группа – 80 впервые выявленных больных с чувствительными к противотуберкулезным препаратам МБТ, включенные в лечение туберкулеза по результату теста Xpert MTB положительный/Xpert MBT/RIF-чувствительный.

Статистический анализ заключался в сравнении параметров пациентов основной и контрольной групп. Статистическую достоверность различий ($p < 0,05$) по точному критерию Фишера определяли с использованием программного обеспечения Statistica для Windows, Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования

В контрольной группе пациентов преобладали мужчины – 53/80 (66,0%), соотношение мужчины/женщины составило 1,96/1. В основной группе также преобладали представители мужского пола (60/80 (70,6%) пациентов), соотношение мужчины/женщины составило 2,4/1.

Пациенты исследуемых групп распределены по возрасту в соответствии с рекомендованной ВОЗ классификацией возрастных групп. В основной

группе большинство пациентов (23/85; 27,1%) было в возрасте 35-44 лет, что составило ¼ часть группы, последующие возрастные группы указаны в порядке убывания численности: 25-34 года – 21 (24,7%), группа 45-54 года – 20 (23,5%) случаев и 12 (14,1%) пациентов в возрасте 18-24 лет. Возраст больных в этой группе колебался от 18 до 69 лет. Контрольная группа в большинстве представлена пациентами в возрасте от 25 до 34 лет – 24 (30,0%), за ними следовали 23 (28,8%) больных в возрасте 35-44 лет и возрастная группа 45-54 лет – 15 (18,7%) случаев, в возрастной группе 18-24 лет – 9 (11,2%) пациентов и 5 (6,3%) больных в возрасте 55-64 лет.

Анализируя данные о месте проживания пациентов, включенных в исследование, отмечалось преобладание городского населения в обеих группах. В контрольной группе в городе проживал 61 (76,2%) пациент, в сельской местности – 16 (20,0%) человек и 3 (3,8%) были лицами без определенного места жительства. В основной группе было обнаружено, что из городских районов было 67 (78,8%) больных, из сельской местности – 12 (14,1%), без определенного места жительства – 6 (7,1%) человек.

Среди пациентов основной группы преобладали безработные – 64/85 (75,3%) случая, работал 21 (24,7%) пациент. В контрольной группе безработных было 49/80 (61,2%).

Среди пациентов контрольной группы преобладали квалифицированные рабочие – 25/80 (31,2%) случаев, за ними следовал неквалифицированный персонал – 14 (17,5%), служащие – 15 (18,7%), 12 (15,0%) – безработных, 6 (7,5%) – студентов, 5 (6,3%) – пенсионеров и 3 (3,8%) – инвалида. В основной группе большинство (23/85; 27,1%) было неквалифицированных работников, квалифицированных кадров – 20 (23,5%), безработных – 11 (12,9%), по 8 (9,4%) было служащих и пенсионеров, 7 (8,2%) – инвалидов и 5 (5,9%) – студентов. Квалифицированные рабочие и служащие достоверно преобладали ($p < 0,05$) в контрольной группе по сравнению с основной.

Социально-экономическое положение напрямую влияет на уровень жизни, который классифицируется как удовлетворительный, если имеются постоянное место жительства, центральное отопление, и неудовлетворительный – отсутствие постоянного места жительства, переполненность жилых помещений, общая кухня для нескольких семей, недостаточно освещенные жилые помещения с повышенной влажностью. Неудовлетворительный уровень материального благосостояния главным образом преобладал у пациентов основной группы – у 69 (81,2%) пациентов. В контрольной группе пациенты с неудовлетворительными условиями жизни встречались достоверно реже – 30/80 (37,5%), ($p < 0,05$).

В контрольной группе 33 (41,2%) пациента состояли в браке, 20 (25,0%) – были одиноки, разведены – 15 (18,8%) и 12 (15,0%) – вдовы. В основной груп-

пе распределение по семейному положению было идентично таковому в контрольной группе: состояли в браке 48 (56,5%), были разведены – 16 (18,8%), одиноки – 15 (17,6%) и 6 (7,1%) – вдовы.

В основной группе было 22/85 (25,9%) мигранта, в контрольной группе – 4/80 (0,5%), ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости неблагоприятных факторов среди пациентов исследуемых групп

Table 1. Frequency of unfavorable factors among the patients within the studied groups

Неблагоприятные факторы	Хpert МТВ положительный/ RIF-чувствительный		Хpert МТВ положительный/ RIF-устойчивый		p^*
	$n = 80$	%	$n = 85$	%	
Мигранты	4	0,5	22	25,9	$< 0,05$
Бывшие в заключении	11	1,2	13	15,3	$> 0,05$
Курильщики	68	85,0	63	74,1	$< 0,05$
Злоупотребляющие алкоголем	32	40,0	38	44,7	$> 0,05$
Алкоголики	–	–	9	10,6	$> 0,05$
Потребители в/в наркотиков	1	1,25	4	4,7	$> 0,05$

Примечание: * здесь и далее – точный критерий Фишера

Как видно из табл. 1, у пациентов основной группы чаще встречались все неблагоприятные факторы, но достоверная разница была по числу мигрантов и курильщиков.

Основным эпидемическим фактором риска заболевания туберкулезом является контакт с больным туберкулезом. Среди пациентов основной группы контакт с больными туберкулезом установлен у 25/85 (29,4%) пациентов, из них внутрисемейный контакт – у 11 (44,0%) больных, 14 (56,0%) человек находились в близком контакте с родственниками, знакомыми, друзьями, на работе. В контрольной группе контакт был зафиксирован у 39/80 (45,9%) лиц, преобладал близкий контакт по отношению к внутрисемейному.

Путь выявления больных туберкулезом по обращению (пассивный метод выявления) является основным в РМ. Пассивный метод выявления туберкулеза преобладал среди пациентов основной группы. Среди пациентов с результатом теста Хpert МТВ положительный/RIF-устойчивый по обращению были выявлены 68/85 (80,0%) больных, на долю профилактических осмотров на туберкулез пришлось только 20% (17/85 пациентов). В контрольной группе при обращении выявлен 41 (51,2%) пациент и 39 (48,8%) – при профилактических осмотрах. Между основной и контрольной группами был достигнут порог статистической достоверности, $p < 0,05$.

Общее состояние больного является критерием, определяющим качество жизни. В основной группе при выявлении число пациентов в удовлетвори-

тельном и среднетяжелом общем состоянии было одинаковым – по 38 (44,7%) случаев, в тяжелом состоянии находилось 6 (7,1%) больных и 3 (3,5%) пациента были в крайне тяжелом состоянии. В контрольной группе большинство (49; 61,2%) пациентов были в удовлетворительном состоянии, состояние средней тяжести отмечалось у 26 (32,5%) пациентов, 4 (5,0%) больных были в тяжелом состоянии.

В обеих группах наиболее часто встречался инфильтративный туберкулез, вторым по частоте был диссеминированный. Клинические формы туберкулеза представлены в табл. 2.

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза легких

Table 2. Clinical forms of pulmonary tuberculosis

Клинические формы	Хpert МТВ положительный/ RIF-чувствительный		Хpert МТВ положительный/ RIF-устойчивый		p^*
	$n = 80$	%	$n = 85$	%	
Инфильтративная	74	92,5	75	88,2	$> 0,05$
Диссеминированная	5	6,3	6	7,2	$> 0,05$
Очаговая	–	–	2	2,3	$> 0,05$
Фиброзно-кавернозная	1	1,2	2	2,3	$> 0,05$

Изучение рентгенологической картины туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, выявило, что фаза распада в основной группе была зарегистрирована у 67/85 (78,8%) пациентов, а в контрольной группе – у 58/80 (72,5%), $p < 0,05$. В основной группе преобладали двусторонние процессы – 133/85 (88,7%) случая, распространенные процессы – у 136/85 (90,7%) пациентов. У пациентов контрольной группы также было больше распространенных (50; 62,5%) и двусторонних процессов (51; 63,8%).

На момент выявления туберкулеза в основной группе положительные результаты микроскопии мокроты были у 58 (68,2%), а в контрольной группе – у 47 (58,7%) пациентов, свидетельствующие о том, что тест Хpert МТВ/RIF обладает более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопией по выявлению МБТ.

Оценка результатов лечения проведена по завершении полного курса химиотерапии, в основной группе пациенты получали лечение туберкулеза с учетом лекарственной устойчивости возбудителя препаратами первого и второго рядов, пациенты контрольной группы лечились противотуберкулезными препаратами первого ряда (табл. 3). Полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные пациенты выбыли из исследования (потеряны из-под наблюдения, умерли от разных причин). Как видно из табл. 3, в обеих группах достигнута высокая эффективность лечения среди прошедших весь курс, и достоверных различий в зависимости от наличия/отсутствия лекарственной

Таблица 3. Результаты лечения больных в группах (только закончившие весь курс лечения)

Table 3. Treatment outcomes in the patients (only those with complete treatment course)

Результаты лечения	Хpert MTB положительный/ RIF-чувствительный		Хpert MTB положительный/ RIF-устойчивый		p*
	n = 65	%	n = 61	%	
Успех лечения	63	96,9	55	90,2	< 0,05
Неудача лечения	2	3,1	6	9,8	> 0,05

устойчивости возбудителя к рифампицину нет при условии назначения лечения с учетом данных Хpert MBT/RIF.

Закключение

Чувствительность теста Хpert MTB/RIF выше, чем микроскопии, это позволило увеличить выяв-

ление возбудителя на 31,8% в основной группе и на 41,3% в контрольной (группы формировались при 100%-ном положительном результате Хpert MTB/RIF), а также определить лекарственную чувствительность к рифампицину.

Неблагоприятные факторы, имевшиеся у пациентов в обеих группах, вероятно, повлияли на приверженность лечению, и это привело к тому, что полный курс лечения получили только 65/80 (81,2%) пациентов контрольной и 61/85 (71,8%) – основной группы, остальные в основном выбыли из-под наблюдения.

Оценка результатов лечения по завершении полного курса химиотерапии показала, что результаты достоверно не отличаются у больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя и с наличием лекарственной устойчивости к рифампицину при условии назначения лечения с учетом данных Хpert MBT/RIF.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серегина В. А., Будрицкий А. М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестн. Витебского гос. мед. университета. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 7-17.

2. Bates M., O'Grady J., Maeurer M. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 36-42.

3. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 11. – P. 1005-1015.

4. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF. // Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale. – 2016. – Vol. 1, № 50. – P. 59-62.

5. WHO/ Global tuberculosis report 2016.

REFERENCES

1. Seregina V.A., Budritskiy A.M. Current opportunities of pulmonary tuberculosis diagnostics. Vestn. Vitebskogo. Gos. Med. Universiteta, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 7-17. (In Russ.)

2. Bates M., O'Grady J., Maeurer M. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study . Lancet Infect. Dis., 2013, vol. 13, no. 1, pp. 36-42.

3. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N. Engl. J. Med., 2010, vol. 363, no. 11, pp. 1005-1015.

4. Ustian A., Crudu V., Malic A., Niguleanu A., Lesnic E. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice și eficacitatea tratamentului la pacienți cu tuberculoza pulmonară diagnosticată prin Xpert MTB/RIF. . Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale, 2016, vol. 1, no. 50, pp. 59-62.

5. WHO/ Global tuberculosis report 2016.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Малик Алина Михайловна

Государственный университет медицины и фармации
им. Николае Тестемицану,
ассистент кафедры пневмофтизиологии.
MD-2004, Кишинёв, Республика Молдова,
просп. Штефан чел Маре ши Сфынт, 165.
Тел./факс:(373 22) 24-34-08; (373 22) 24-23-44.
E-mail: alina.malic@usmf.md

FOR CORRESPONDENCE:

Anna M. Malik

State University of Medicine and Pharmaceutics
"Nicolae Testemitanu"
Assistant of Phthisiopulmonology Department.
165, Stefan cel Mare si Sfânt, Bd., MD-2004, Chişinău,
Republic of Moldova
Phone/Fax: (373 22) 24-34-08; (373 22) 24-23-44.
E-mail: alina.malic@usmf.md

Поступила 10.04.2017

Submitted as of 10.04.2017