

На правах рукописи

Исаева Тамила Хисамутдиновна

**«ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ
БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА
M. TUBERCULOSIS»**

14.01.16. – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор Васильева Ирина Анатольевна

Научный консультант:

Доктор биологических наук, профессор Черноусова Лариса Николаевна

Официальные оппоненты:

Свистунова Анна Семеновна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО Российской медицинской академии постдипломного образования Минздравсоцразвития России, профессор кафедры фтизиатрии.

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии.

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится « 6 » ноября 2012 в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564 г.Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

(Адрес: 107564 г.Москва, Яузская аллея, д.2).

Автореферат разослан « 3 » октября 2012 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Фирсова Вера Аркадьевна

Актуальность исследования.

Начиная с 2001 года, в России отмечается некоторая стабилизация туберкулёза и медленное снижение эпидемических показателей. К 2011 году заболеваемость снизилась с 90,4 до 73 на 100 тысяч населения. Смертность за этот период снизилась с 20,2 (2001 г.) до 11,6 (2011 г.).

Вместе с тем, за период с 1999 года число больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) в России выросло с 12645 до 31359 человек в 2010 году, а распространённость, определяемая, как число больных с МЛУ ТБ, состоящих на учете в конце года из расчета на 100 тыс. населения, выроста с 8,6 до 22,1 в 2010г. (Гордина А.В. и соавт., 2011; Пунга В.В. и соавт. 2011).

Особую тревогу вызывает неуклонный рост числа впервые выявленных больных, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью - с 7,8% в 2002 г. до 17,3% - в 2011 г. (Ерохин В.В. и соавт., 2012). О высокой частоте распространения в России резистентного и мультирезистентного туберкулеза у вновь выявленных пациентов сообщает ряд авторов (Огарков О.В. и соавт., 2011; Вишневский Б.И. и соавт., 2010; Гордина А.В. и соавт., 2011.)

По мнению многих авторов, распространение МЛУ туберкулёза и низкая эффективность лечения связаны с генотипом МБТ, в частности с генотипом W-BEIJING (Михайлов А. и соавт 2004; Федорин И.М. и соавт., 2005; Баранов А.А., и соавт 2007, 2009; Баласаняц Г.С. и соавт., 2011; van Crevel R., 2006; Parons L.M., 2005; Dormandy L., 2007, Glynn J.R., 2002; Lan N.T., 2003; Kremer, 2004; Toungousova O.S., et al., 2006).

Однако, до сих пор не определена зависимость тяжести туберкулёзного процесса и эффективности химиотерапии у впервые выявленных больных от генома возбудителя. Изучение особенностей заболевания: распространённости и тяжести процесса, спектра лекарственной устойчивости микобактерий, возможностей эффективного лечения больных туберкулёзом, выделяющих

МБТ различных генотипических кластеров, представляется весьма актуальным.

Цель исследования.

Изучить особенности клинического течения и оценить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом лёгких в зависимости от генотипических вариантов *M. tuberculosis*.

Задачи исследования:

1. Изучить характер микобактериальной популяции и определить сполиготипы *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением.
2. Изучить клинико-рентгенологические особенности и течение специфического процесса у больных впервые выявленным туберкулезом легких, выделяющих микобактерий туберкулеза различных генотипических кластеров.
3. Изучить взаимосвязь лекарственной чувствительности (ЛЧ) и сполиготипа *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных.
4. Изучить эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от сполиготипа и спектра лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.
5. Изучить роль сполиготипа *M. tuberculosis* в развитии остропрогрессирующих форм туберкулеза.

Новизна исследования.

Впервые проведена оценка связи генотипа микобактерий туберкулёза с характеристикой туберкулёзного процесса у впервые выявленных больных, а именно: клиническими симптомами заболевания; распространённостью процесса; характером деструктивных изменений в легких, частотой и спектром множественной лекарственной устойчивости *M.tuberculosis*.

Впервые дана оценка эффективности химиотерапии у впервые выявленных больных с различным спектром лекарственной устойчивости (ЛУ)

МБТ при различных генотипических вариантах возбудителя, что позволяет прогнозировать течение процесса.

Практическая значимость.

Определение сполиготипа возбудителя даёт возможность прогнозировать течение процесса и определять тактику лечения больных.

Данная работа доказывает необходимость в современных условиях ранней диагностики лекарственной устойчивости МБТ и своевременного адекватного лечения в соответствии с результатами ускоренных методов определения лекарственной чувствительности.

Положения, вносимые на защиту.

1. Существует прямая взаимосвязь между сполиготипом возбудителя туберкулёза и тяжестью течения вызванного им заболевания. Наиболее тяжёлые формы заболевания выявляются при туберкулёзе, вызванном микобактериями генотипического кластера Beijing.
2. Множественная лекарственная устойчивость и полирезистентность выявляются у больных туберкулёзом, выделяющих микобактерии семейства Beijing в 2 раза чаще, чем у больных, выделяющих МБТ других генотипических вариантов (Haarlem, Lam, T).
3. Показатели эффективности химиотерапии (прекращение бактериовыделения, заживление деструктивных изменений) у больных, выделяющих штаммы МБТ с генотипом Beijing, в полтора раза ниже, чем у пациентов с микобактериями других семейств, не-Beijing.
4. Низкая эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких связана с высокой частотой полирезистентности и МЛУ у больных, выделяющих МБТ кластера Beijing.
5. Микобактерии семейства Beijing значительно чаще, чем микобактерии других сполиготипов, являются причиной возникновения казеозной пневмонии, при этом в большинстве случаев возбудителем заболевания

являются микобактерии с МЛУ, сочетающейся с устойчивостью к препаратам основного и резервного ряда.

Апробация работы.

Материалы диссертации представлялись на научно-практической конференции молодых учёных, посвящённой Всемирному дню борьбы с туберкулёзом (2008), использовались в лекциях на сертификационных курсах повышения квалификации в Учебном центре ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН (2009, 2010, 2011, 2012) .

Работа апробирована на совместном заседании отделов фтизиатрии, микробиологии, клинко-диагностического, детско-подросткового и отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий 27.06.2012 г.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты проведенного исследования внедрены в практику работы терапевтических отделений ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН, используются в лекциях и на практических занятиях с аспирантами и ординаторами, проходящими обучение в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН и при проведении сертификационных курсов и курсов повышения квалификации в Учебном центре ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописи, состоит из введения, 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. В диссертации представлено 38 таблиц и 29 рисунков. Библиографический указатель включает 122 наименований отечественных и 81 иностранных источников.

Содержание работы

Характеристика клинических наблюдений и методы исследования.

Для решения поставленных задач проведено исследование, в которое были включены ВИЧ - отрицательные впервые выявленные больные туберкулёзом лёгких. Всего 141 больной (53 женщины и 88 мужчин, в возрасте от 18 до 72 лет) с различными клиническими формами туберкулеза легких с бактериовыделением, подтвержденным у всех больных методом посева.

При поступлении 95 (67,4%) больных предъявляли жалобы на кашель с мокротой и еще – 23 (16,3%) жаловались на сухой кашель. Субфебрильная температура была зарегистрирована у 57 (40,4%), фебрильная – у 32 (22,7%) больных. Влажные хрипы в легких выслушивались у 57 (40,4%) пациентов.

Оценка массивности бактериовыделения по люминесцентной микроскопии показала, что более, чем у половины больных отмечалось обильное бактериовыделение (58,2%). Частота выявления лекарственно устойчивых форм была достаточно высокой и колебалась от 57,1% до 78,6% при различных клинических формах туберкулеза. При этом, МЛУ часто сочеталась с устойчивостью к основным и резервным препаратам.

Наиболее часто у больных выявлялся инфильтративный туберкулёз лёгких (47,5%). Второе место по частоте выявления занимала казеозная пневмония – 28 (19,9%) случаев. Частота диссеминированного, кавернозного, фоброзно-кавернозного туберкулёза составляла в среднем около 9% для каждой формы. Наиболее часто распространённость процесса составляла 1-2 или 3-5 долей лёгкого (47,5% и 43,3% соответственно). Значительно реже (9,2%) отмечались ограниченные процессы, занимающие 1-2 сегмента. Достоверно чаще отмечались двусторонние процессы (58,2%), чем односторонние (41,8%).

Характеристика деструктивных изменений в легких оценивалась в соответствии с классификацией полостей распада, предложенной В.И.

Чукановым (1983 г.): начинающийся распад - 27,0%; формирующиеся каверны - 9,9%; сформированные каверны - 63,1%.

Размеры каверн определялись по наибольшему диаметру, а при множественных кавернах - по диаметру наибольшей каверны. Практически у половины больных (68 чел. - 48,2%) размер каверны не превышал 2 см. У 31,9% больных размер каверны был равен 2-4 см, реже всего выявлялись каверны более 4 см в диаметре - у 28 (19,9%) больных.

Для решения поставленных в работе задач были выполнены исследования по генотипированию микобактерий туберкулёза. Генотипирование МБТ проводили с использованием метода сполиготипирования. В данной работе были использованы сполигобиочипы, разработанные в лаборатории биочипов Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН.

Кроме указанных выше исследований всем больным ежемесячно (при необходимости чаще) назначался клинический анализ крови, исследование функции печени, почек и электролитного обмена. Рентгенологическое обследование проводилось 1 раз в 2 месяца, микроскопическое и культуральное исследование мокроты - ежемесячно. При поступлении исследовалась функция внешнего дыхания, и по показаниям проводилось бронхоскопическое исследование (73 больных), определялась кожная чувствительность к туберкулину, учитывалась сопутствующая патология.

Химиотерапия назначалась по результатам ускоренного определения лекарственной чувствительности МБТ с помощью метода «ТБ-БИОЧИП», коррекция химиотерапии проводилась по результатам культурального исследования на жидких и/или плотных средах.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью коммерческого пакета программы «БиоСтат». Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными - при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными - при $p > 0,05$.

Результаты собственных исследований

С целью определения генотипической принадлежности МБТ проводилось молекулярно-генетическое исследование культур микобактерий, выделенных от наблюдаемых больных. Результаты сполиготипирования представлены на рисунке 1.

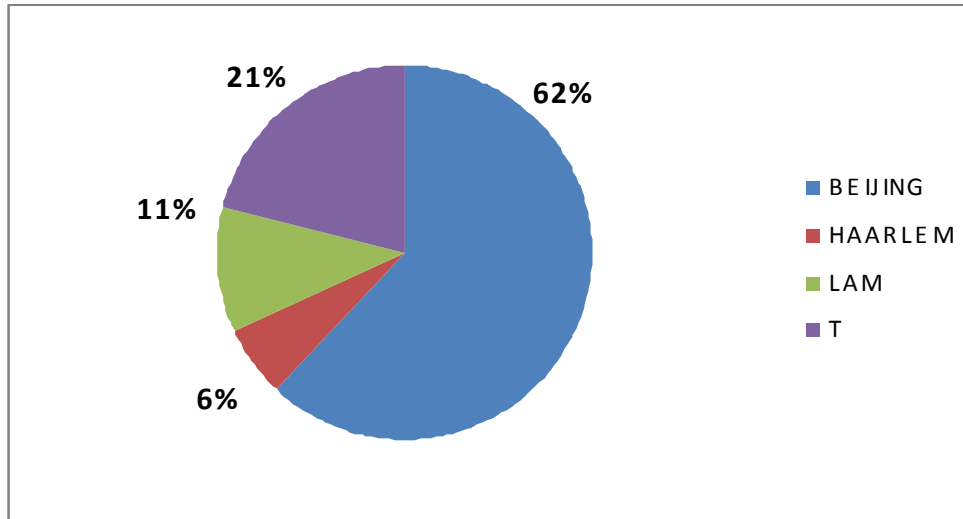


Рисунок 1. Генетические варианты микобактерии туберкулёза, выявленные в исследовании.

Как представлено на рисунке 1, в выборке преобладали МБТ генотипического кластера Beijing – в 62%, реже встречались микобактерии кластеров T (21%), LAM (11%) и Haarlem (6%).

Для оценки роли генотипа Beijing больные были разделены на 2 группы. В I группу были включены все больные, у которых заболевание вызвано микобактериями семейства Beijing; больные, выделявшие микобактерии других генотипических семейств (Lam, T, Haarlem) составили II группу - группу «не-Beijing».

Распределение клинических форм туберкулёза у больных в зависимости от сполиготипа МБТ больных представлены в таблице 1.

Тяжелые формы туберкулеза: диссеминированный, кавернозный, фиброзно-кавернозный, казеозная пневмония отмечались в I группе в 58,6%

случаев, в группе II тяжелые формы туберкулеза встречались значительно реже - в 29,5% (у 16 человек), $p < 0,05$.

Таблица 1.

Характеристика клинических форм туберкулеза в группах.

Кластерные группы	Число больных, абс. (%)	Клинические формы туберкулеза, абс. (%)							
		Инфильтративная	Очаговый	Диссеминированная	Кавернозная	Фиброзно-кавернозная	Казеозная пневмония	Туберкулема	Миллиарный
Beijing (I)	87 100%	32 36,8%	3 3,4%	8 9,2%	12 13,8%	10 11,5%	21 24,1%	1 1,1%	-
не-Beijing (II)	54 100%	35 64,8%	1 1,8%	4 7,4%	2 3,7%	3 5,5%	7 12,9%	1 1,8%	1 1,8%
Всего	141 100%	67 47,5%	4 2,8%	12 8,5%	14 9,9%	13 9,2%	28 19,9%	2 1,4%	1 0,7%
p (I-II)		$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

По данным клинического исследования и лабораторным показателям существенных различий в группах не выявлено. Субфебрильная температура при поступлении регистрировалась в 42,5% у больных I группы и в 37,0% случаев – во второй. Фебрильная температура тела при поступлении отмечалась соответственно у больных I и II группы в 21,8% и 24,1%. Умеренное повышение СОЭ отмечалось у 51,7% и 40,7% больных в I и II группах соответственно, а выраженное повышение – в 24,1% случаев в каждой группе.

Сравнение распространенности процесса у больных двух групп показало, что у больных I группы достоверно чаще, чем у больных II группы регистрировались распространенные процессы, затрагивающие 3-5 долей (49,4% и 29,6% соответственно, $p < 0,05$).

Характер деструктивных изменений по данным рентгенологического метода исследования также зависел от генотипа возбудителя.

Из 87 больных I группы начинающийся распад определялся в 20,7% случаев, а формирующиеся каверны – лишь в 6,95% случаев. Таким образом, у большинства больных I группы выявлялись сформированные каверны - в 72,4%. Вместе с тем у больных II группы начинающийся распад и формирующиеся каверны были выявлены более, чем в половине случаев (57,4%), а сформированные каверны выявлялись значительно реже, чем у больных I группы – у 23 из 54 человек (42,6%), $p < 0,05$.

Небольшие размеры деструкции (до 2 см) были выявлены в 36,8% в I группе и в 66,7% - во II группе, $p < 0,05$. Деструкции размерами 2-4 см в диаметре визуализировались в 36,8% и 24,1% соответственно у больных I и II группы, деструкции размерами более 4 см значительно чаще отмечались у больных I группы (26,4%), чем второй (9,3%), $p < 0,05$.

В группе больных, выделяющих МБТ кластера Beijing, частота выявления обильного и умеренного бактериовыделения составила 78,2% (соответственно 59,8% и 18,4%,). У больных II группы такое бактериовыделение было выявлено в 60,1% (соответственно 55,5% и 5,5%, больных с обильным и умеренным бактериовыделением). Вместе с тем, отсутствие МБТ или скудное бактериовыделение выявлялось у больных I группы значительно реже, чем у больных второй группы: в 21,8% и 38,9% соответственно.

При определении лекарственной резистентности МБТ, выделяемых больными обеих групп (таблица 2), было установлено, что в I группе преобладали больные с полирезистентным и МЛУ туберкулезом (62,0%), а во II группе, наоборот, наиболее часто выявлялись микобактерии, чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП) или с моноустойчивостью к стрептомицину (68,4%).

У больных, выделяющих МЛУ МБТ, спектр лекарственной устойчивости оценивали по дополнительной резистентности МБТ к препаратам основного и резервного ряда. Так, в I группе МЛУ в сочетании с устойчивостью только к

препаратам основного ряда встречалась в 20,7%, а к комбинации основных и резервных – в 28,7%. Среди больных II группы подобные сочетания резистентности отмечались значительно реже - соответственно в 12,9% и 5,5%.

Таблица 2.

Спектр лекарственной чувствительности МБТ у больных I и II группы.

Генотип МБТ	Число больных		Чувстви-тельные МБТ	Устойчивые МБТ						
				Монорези-тентные	Полирезистентные			МЛУ		Всего ЛУ МБТ
					Н + др.	R + др.	Другие сочет. без Н и R	HR + основные	HR + основ. и резервн.	
Beijing I группа	Абс. (%)	87 100	24 27,6%	9 10,3%	5 5,7%	-	6 6,9%	18 20,7%	25 28,7%	63 72,4%
не-Beijing II группа	Абс. (%)	54 100	25 46,2%	12 22,2%	3 5,5%	1 1,8%	3 5,5%	7 12,9%	3 5,5%	29 53,7%
p (I-II)			< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

С целью оценки роли генотипа микобактерий туберкулеза в развитии казеозной пневмонии (КП) были изучены особенности заболевания и эффективность лечения у 28 больных с данной формой туберкулеза. При этом, в большинстве случаев выявлялись микобактерии семейства Beijing (группа 1) - у 21 из 28 (75%) , и лишь в 7 случаях (25%) – МБТ других генотипических вариантов (группа 2). Во второй группе в 2-х наблюдениях определялись микобактерии семейства Haarlem, в 4-х - семейства T, и в одном случае были выделены МБТ семейства LAM.

Состояние всех больных казеозной пневмонией было крайне тяжёлым. У всех больных была повышенная температура тела, в том числе фебрильная у - 17 больных (60,7%). Большинство (23 человека - 82%) больных казеозной пневмонией предъявляли жалобы, в том числе на одышку в покое (12 больных

– 42,8%) и (у 23 больных) 60,2% - на выраженную слабость. У всех больных отмечался кашель с мокротой, которая в 71,4% случаев имела гнойный характер. У всех больных при поступлении в анализе крови отмечались лимфопения и выраженное повышение СОЭ.

В обеих группах у большинства больных казеозной пневмонией отмечалось обильное бактериовыделение: в 90,5% и 71,5% соответственно, $p > 0,05$.

Изучение характера лекарственной резистентности (таблица 3) позволило установить, что, во 2 группе (не- Beijing) все больные выделяли лекарственно-чувствительные МБТ или МБТ с монорезистентностью к стрептомицину. Вместе с тем, в I группе больных аналогичный характер резистентности отмечался только у 3 из 21 (14,3% больных), а большая часть - 17 человек (80,9%) - имели МЛУ в сочетании с устойчивостью к основным препаратам (7 из 17) и основным в сочетании с резервными препаратами (10 из 17).

Таблица 3.

Спектр лекарственной чувствительности МБТ,
выделенных от больных казеозной пневмонией.

Группы больных	Число больных абс. (%)	Чувствительные	Монорезистентные (к S)	Полирезистентные (H+др.)	МЛУ		Всего МЛУ
					HR+ основ	HR+ основ. и резервн.	
Beijing (1)	21	2	1	1	7	10	17
	100%	9,5%	4,8%	4,8%	33,3%	47,6%	81,0%
не-Beijing (2)	7	4	3	-	-	-	-
Всего	28	6	4	1	7	10	17
	100%	21,4%	14,3%	3,6%	25,0%	35,7%	60,7%
p (1 - 2)		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

У больных казеозной пневмонией 1-ой группы преобладали поражения, затрагивающие 3-5 долей легкого (81%). У больных 2-ой группы поражения, затрагивающие 3-5 долей встречались реже (у 4 из 7 больных, 57,2%). Таким образом, распространенные процессы, по числу пораженных долей, у лиц с МБТ генотипа Beijing отмечались чаще, чем при генотипе не-Beijing, однако, достоверных отличий не выявлено.

У большинства больных 1-ой группы процесс занимал оба легких (81%). Противоположная картина наблюдалась во 2-ой группе - в ней преобладали больные с односторонним процессом (71,4%). Разница между группами по данному признаку была статистически достоверной, $p < 0,05$.

В 1-ой группе больные (группа Beijing) достоверно преобладали больные со сформированными кавернами (85,7%). Во 2-ой группе лишь у одного из семи больных была сформированная каверна, у остальных 6 больных выявлялись формирующиеся каверны. Каверны размерами более 4 см в диаметре отмечались в первой группе чаще, чем во второй.

Таким образом, казеозная пневмония у больных, выделявших МБТ генотипа Beijing, отличалась от казеозной пневмонии, вызванной МБТ генотипов не-Beijing по тяжести заболевания и массивности бактериовыделения. При КП, вызванной МБТ генотипа Beijing чаще наблюдались двусторонние распространенные процессы с наличием сформированных каверн, размерами 2 см в диаметре и более (63,2%); массивное бактериовыделение и МЛУ.

Оценка эффективности химиотерапии у всех включенных в исследование больных (141 человек) проводилась по динамике клинико-лабораторных показателей, прекращению бактериовыделения (по данным метода посева), а также по динамике репаративных процессов в легких по данным рентгенологических методов исследования на 2-ом, 3-ем и 6-ом месяцах лечения.

Изучение динамики нормализации клинико-лабораторных показателей у пациентов, выделяющих МБТ разных генотипов, показало, что в группе больных, выделяющих МБТ с генотипом Beijing (I группа), нормализация температуры и СОЭ происходила достоверно медленнее, чем в группе больных, выделяющих МБТ других генотипов (II группа).

Динамика прекращения бактериовыделения у больных обеих групп представлена в таблице 4.

Как следует из данных таблицы, уже через 2 месяца химиотерапии были выявлены достоверные отличия между группами по числу больных с негативацией мокроты по результатам посева. Через 3 месяца лечения роста культуры МБТ не отмечалось у 49,4% больных I группы, и у 74,1% больных II группы, $p < 0,01$. Через 6 месяцев химиотерапии в группе I бактериовыделителями оставались у 22(25,3%) пациентов, в то время как в группе II – лишь у 2 (3,7%) больных, $p < 0,01$.

Таблица 4.

Динамика прекращения бактериовыделения по результатам культурального исследования у больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ разных генотипических кластеров

группы больных	число больных		месяц лечения			
			2	3	6	МБТ+ после 6 мес.
Beijing (I)	Абс.	87	19	43	65	22
	%	100	21,8%	49,4%	74,7%	25,3%
не-Beijing (II)	Абс.	54	21	40	52	2
	%	100	38,9%	74,1%	96,3%	3,7%
Всего:	Абс.	141	40	83	117	24
	%	100	28,4%	58,9%	82,98%	17,02%
p (I - II)			< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Динамика прекращения бактериовыделения по методу посева в исследуемых группах была проанализирована в зависимости от лекарственной

чувствительности возбудителя: среди больных, выделяющих МБТ чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам или с наличием устойчивости только к стрептомицину, и среди больных с МЛУ МБТ или полирезистентными микобактериями туберкулеза.

При этом, среди больных, выделяющих МБТ с чувствительностью ко всем ПТП или с моноустойчивостью к стрептомицину, частота и сроки негативации мокроты не зависели от генотипического варианта возбудителя. Так, через 3 месяца у 87,9% и 81,1% больных I и II групп соответственно, а через 6 месяцев химиотерапии у всех больных первой группы и у 97,3% - второй отмечалось прекращение бактериовыделения по культуральному методу, $p > 0,05$.

В то же время, у больных, выделяющих полирезистентные МБТ или МБТ с МЛУ, доказана достоверная разница между I и II группами (Beijing и не-Beijing) по динамике прекращения бактериовыделения. Среди больных, выделяющих полирезистентные и МЛУ МБТ, в I группе посевы оставались положительными более 6 месяцев у половины больных (51,9%), а в группе II только у одного больного (5,9%), $p < 0,01$ (таблица 5).

Таблица 5.

Динамика прекращения бактериовыделения по посеву у больных, выделяющих полирезистентные или МЛУ МБТ.

группы больных	число больных		месяц лечения				БК+ более 6 мес.
			1	2	3	6	
Beijing (I)	Абс.	54	5	8	17	26	28
	%	100%	9,3%	14,8%	31,5%	48,2%	51,9%
не-Beijing (II)	Абс.	17	5	8	11	16	1
	%	100%	29,4%	47,1%	64,7%	94,1%	5,9%
Всего:	Абс.	71	10	16	28	42	29
	%	100%	14,1%	22,5%	39,4%	59,2%	40,9%
p (I - II)			> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01

Сравнение эффективности лечения у больных с ограниченными процессами и различными генотипами МБТ не выявило различий в эффективности лечения. Через 3 месяца терапии абациллирование было достигнуто в 85,7% в I группе и 87,5% во II группе. К 6 месяцам лечения - бактериовыделение не было обнаружено ни у одного больного в обеих группах.

Вместе с тем, эффективность химиотерапии по прекращению бактериовыделения у больных с распространёнными процессами оказалась ниже у лиц, выделявших микобактерии генотипа Beijing (соответственно 72,5% и 95,7% у больных I и II группы) через 6 месяцев лечения, $p < 0,01$.

Сравнительная оценка эффективности химиотерапии по закрытию полостей деструкции у больных, выделяющих МБТ генотипа Beijing и МБТ других генотипов (таблица 6) показала, что заживление полостей распада у больных II группы отмечалось значительно чаще, чем у больных I группы: 61,1% и 36,8% соответственно, $p < 0,01$.

Таблица 6.

Частота и сроки заживления деструкций у больных, выделяющих МБТ разных генотипов.

Группа больных	число больных абс., %	Сроки		
		1-3 мес.	4-6 мес.	CV+ после 6 мес.
Beijing (I)	87 100%	18 20,69%	32 36,78%	55 63,22%
не-Beijing (II)	54 100%	24 44,44%	33 61,11%	21 38,89%
p (I-II)		< 0,01	< 0,01	< 0,01

Самая медленная динамика наблюдалась у больных со сформированными полостями распада. За 6 месяцев лечения сформированные полости распада в легких у больных I группы сохранялись у 49 из 63 (77,8%), а в группе II - у 14 из 23 больных (60,9%), $p > 0,05$.

Кроме того, частота и сроки заживления полостей распада у больных, выделяющих МБТ разных генотипов, зависели от размера деструкций. У

больных с размером деструкции до 2 см эффективность химиотерапии была несколько выше во II группе, однако достоверных отличий между подгруппами выявлено не было, 81,2% и 83,3% в I и II группах соответственно.

В подгруппах больных с размером деструкций 2-4 см в диаметре также не было выявлено достоверных отличий между группами (12,5% и 15,4% - в I и II группах соответственно). При размере деструкции более 4 см в диаметре закрытие полостей распада наблюдалось соответственно в 8,7% и 20% в I и II группах соответственно, $p > 0,05$.

В соответствии с задачами исследования была проведена оценка эффективности химиотерапии у пациентов с казеозной пневмонией.

Эффективность лечения казеозной пневмонии в первые 3 месяца терапии существенно не зависела от генотипа МБТ. К 6-му месяцу лечения у половины больных с МБТ генотипа Beijing сохранялась повышенная температура, в то время как у всех больных с МБТ генотипа не-Beijing температура к этому сроку нормализовалась.

Динамика клинических симптомов у всех больных казеозной пневмонией была крайне медленной с длительным сохранением кашля и выделением мокроты. К 9 месяцу лечения кашель с мокротой прекратился у всех больных, выделявших МБТ генотипа не-Beijing и сохранялся у 3 больных, выделявших МБТ генотипа Beijing (14,3%).

Нормализация показателей крови в обеих группах шла медленно. Через 3 месяца терапии у всех больных обеих групп сохранялась лимфопения. Через 6 месяцев число больных с лимфопенией в обеих группах снижалось, однако оставалось достаточно высоким: у 11 из 21 человека (52,4%) - в 1-ой группе и 3 из 7 (42,8%) - во 2-ой. К 9 месяцу лечения лимфопения не была выявлена ни у одного больного второй группы. У больных первой группы лимфопения сохранялась у 6 больных (28,8%).

Снижение показателя СОЭ начиналось в большинстве случаев к 6-му месяцу лечения. При этом, повышенная СОЭ сохранялась у больных 1-ой

группы в 47,6% случаев, а у больных 2-ой группы – у 1 из 7 (14,3%). Через 9 месяцев лечения и до года СОЭ оставалась высокой у 8 больных (38,1%), казеозной пневмонией, выделявших микобактерии генотипа Beijing.

Таким образом, изучение динамики клинико-лабораторных показателей у больных казеозной пневмонией, вызванной МБТ разных генотипов, показало, что у больных с микобактериями генотипа Beijing медленнее исчезают клинические симптомы и нормализуются лабораторные показатели.

Анализ частоты и сроков прекращения бактериовыделения у больных казеозной пневмонией (таблица 7) показал, что через 6 месяцев лечения у 7 из 21 больного I группы (33,3%) было достигнуто прекращение бактериовыделения, в то время как у больных 2-ой группы оно прекратилось у 6 из 7 больных.

Таблица 7.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения у больных казеозной пневмонией по данным посева.

Группы больных	Число больных абс., %	Месяц лечения				БК+ более 12 мес.
		3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	
Beijing (1)	21 (100)	2 9,5%	7 33,3%	10 47,6%	16 76,2%	5 23,8%
не-Beijing (2)	7	3	6	7	7	-
Всего	28 (100)	9 32,1%	13 46,4%	17 60,7%	23 82,1%	5 17,9%
p (I - II)		> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	-

За 9 месяцев лечения бактериовыделение прекратилось у всех больных II группы и у 47,6% больных 1-ой группы. В течение 12 месяцев наблюдения среди этих больных не удалось достичь прекращения бактериовыделения у 5 человек (23,8%). Отличия в эффективности лечения между группами через 6 и 9 месяцев статистически достоверны, $p < 0,05$.

Вместе с тем, как указывалось выше, у больных с казеозной пневмонией в большинстве случаев - 17 из 21 больного (85,7%), была установлена первичная МЛУ. Больные казеозной пневмонией, выделяющие МБТ генотипа не-Beijing ни в одном случае не имели МЛУ.

Оценка эффективности лечения в связи с характером МЛУ показала что, у 4 из 7 больных с МЛУ в сочетании с ЛУ к препаратам 1 ряда, бактериовыделение прекратилось к 6 месяцу лечения; у 4 больных – к 9 месяцу. К году лечения абациллирование мокроты по данным посева было достигнуто у 5 из 7 этих больных.

Из 10 больных с МЛУ в сочетании с ЛУ к препаратам 1-го и 2-го ряда, за 9 месяцев лечения прекращение бактериовыделения не было достигнуто ни у одного больного, только через 12 месяцев лечения отрицательные результаты посева мокроты отмечались в 7 из 10 случаев.

Таким образом, была подтверждена взаимосвязь между сроками прекращения бактериовыделения и спектром лекарственной резистентности МБТ (основного и резервного ряда), сочетающейся с МЛУ. Тот факт, что особенностью генотипа Beijing является сочетание множественной лекарственной устойчивости с лекарственной резистентностью к препаратам основного и резервного ряда, свидетельствует об опасности МБТ данного генотипа к формированию ШЛУ.

Оценка динамики темпов рассасывания воспалительных изменений легочной ткани показала, что число больных с выраженным рассасыванием воспалительных инфильтратов в легких через 12 месяцев химиотерапии в 1-ой группе больных казеозной пневмонией, было достоверно ниже, чем во 2-ой группе больных казеозной пневмонией.

Через год лечения положительная динамика отсутствовала у 9 (42,9%) больных 1-ой группы и лишь у 4 (19%) человек была выраженная положительная динамика.

У больных второй группы через 12 месяцев химиотерапии значительное рассасывание инфильтративных изменений было установлено у 5 из 7 больных, и еще у 2-х человек отмечалось незначительное рассасывание.

Таким образом, проведённое исследование показало, что динамика нормализации клинико-лабораторных показателей, прекращения бактериовыделения, частота и сроки заживления деструкций зависят от генотипа микобактерий туберкулёза у больного. Оценка эффективности химиотерапии пациентов с казеозной пневмонией выявила те же закономерности, а именно: туберкулёз, вызванный МБТ генотипа Beijing имеет более тяжёлые клинические проявления, положительная динамика клинико-лабораторных и рентгенологических показателей происходит достоверно медленнее, а прекращение бактериовыделения наступает значительно медленнее и реже. Кроме того, если в указанных группах среди больных с различными формами заболевания положительная динамика отмечалась к третьему – шестому месяцам лечения, то у больных казеозной пневмонией выявить чёткие различия в эффективности лечения лиц с МБТ генотипа Beijing и не-Beijing было возможно, как правило, после 6-го и 9-го месяцев лечения.

Выводы.

1. Установлена прямая зависимость между генотипом возбудителя туберкулёза и тяжестью вызванного им заболевания. Диссеминированная, кавернозная, фиброзно-кавернозная формы туберкулеза, а также казеозная пневмония встречаются значительно чаще у больных, выделяющих микобактерии генотипа кластера Beijing, чем у больных туберкулезом, вызванном микобактериями других генотипов - в 58,6% случаев и 29,5% соответственно, $p < 0,05$.
2. Генотипический анализ микобактерий туберкулеза, выделенных от впервые выявленных больных, обнаружил штаммы кластера Beijing - в 62% случаев, кластера LAM - в 11% случаев, кластера T - в 21%, кластера Haarlem – в 6%. Микобактерии семейства Beijing в 62,1% случаев обладали

полирезистентностью или множественной лекарственной устойчивостью, в то время как штаммы микобактерий других сполиготипов в 68,5% были чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам или с моноустойчивостью к стрептомицину.

3. Прекращение бактериовыделения в процессе химиотерапии через 2, 3 и 6 месяцев лечения у больных, выделяющих МБТ кластера Beijing, составило соответственно 21,9%; 49,4%; 74,7%. У больных с выделением МБТ других генотипов, этот показатель был достоверно выше и составил соответственно 39,0%; 74,1%; 96,9%, $p < 0,05$.

4. Заживление деструктивных изменений в легких у больных туберкулезом, вызванном микобактериями кластера Beijing, отмечалось значительно медленнее и с меньшей частотой, чем у пациентов, выделявших микобактерии других генотипов: через 3 месяца - в 20,7% и 44,4%, а через 6 месяцев - в 36,8% и 64,1% случаях соответственно, $p < 0,01$.

5. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом, выделявших чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам МБТ или с моноустойчивостью к стрептомицину, не зависела от генотипического варианта возбудителя: прекращение бактериовыделения было достигнуто у всех больных с выделением МБТ кластера Beijing и у 97,3%, выделявших МБТ других генотипов, $p > 0,05$.

6. У больных с полирезистентным и МЛУ туберкулезом прослеживается достоверная разница по частоте и срокам прекращения бактериовыделения в зависимости от генотипического варианта микобактерий. Через 6 месяцев лечения у 94,1% больных с МЛУ туберкулезом, вызванном микобактериями генотипических кластеров не-Beijing, отмечалось абациллирование мокроты по методу посева, в то время как у 51,9% больных, выделявших МБТ кластера Beijing, сохранялось бактериовыделение, $p < 0,01$.

7. Среди больных казеозной пневмонией выявлены существенные отличия между группами по характеру лекарственной чувствительности возбудителя.

Большая часть микобактерий с генотипом Beijing обладала множественной лекарственной устойчивостью (81%), в то время как среди микобактерий других генотипов не было выявлено ни одного случая с МЛУ, а встречались только лекарственно чувствительные МБТ или с моноустойчивостью к стрептомицину

8. Прекращение бактериовыделения через 6 и 9 месяцев лечения у больных казеозной пневмонией, вызванной МБТ генотипического кластера Beijing, происходило в 2 раза медленнее (в 33,3% и 47,6%) , чем в группе больных выделявших МБТ других генотипических вариантов- 85,7% и 100% соответственно, $p < 0,05$.

9. При казеозной пневмонии положительная динамика специфических изменений в легких по данным рентгенологического исследования через 6 месяцев лечения наблюдалась у всех больных, выделявших МБТ различных генотипических кластеров, кроме Beijing. Напротив, в группе больных, выделявших микобактерии с генотипом Beijing, положительная рентгенологическая динамика отсутствовала к 6 месяцам лечения в 66,7% , $p < 0,05$.

Практические рекомендации.

1. В условиях высокого распространения штаммов МБТ с генотипом Beijing рекомендуется применять ускоренные методы диагностики ЛЧ МБТ с целью своевременного назначения адекватной химиотерапии и повышения эффективности лечения.
2. У больных с казеозной пневмонией рекомендуется исследовать мокроту для выявления генотипа МБТ с целью определения тактики лечения и оценки прогноза.
3. Генотипическое исследование МБТ рекомендуется проводить у всех больных при поступлении в стационар. При изменении лекарственной чувствительности МБТ в процессе лечения, рецидивах туберкулеза или непредвиденном прогрессировании заболевания рекомендуется проводить

сравнительное генотипическое исследование микобактерий туберкулеза для выяснения возможного источника суперинфекции и определения тактики ведения пациента.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Т.Х. Исаева, И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. Tuberculosis*. // Инфекционные болезни. - Том 9. - №2. - 2011. – С. 68-72.
2. Т.Х. Исаева, А.В. Кузьмин. Характеристика сполиготипов и лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных туберкулезом лёгких. // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза и других заболеваний легких. / Научно-практическая конференция молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. - 2008. - С. 66-68.
3. Т.Х. Исаева, А.В. Кузьмин, Л.Н. Черноусова, И.А. Васильева. Генотипические варианты штаммов *M.TUBERCULOSIS* с различной чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам. // Туберкулез в России год 2007. / Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - 2007. - С.140-141.
4. И.А.Васильева, Т.Р. Багдасарян, В.И. Чуканов, Р.Б. Амансахатов, Т.Х. Исаева. Эффективность применения комбинированной коллапсотерапии в лечении больных деструктивным туберкулёзом лёгких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулёза // Туберкулёз и болезни легких. - 2009. - №11. - С.23-25
5. Т.Х. Исаева. Особенности течения остропрогрессирующих форм туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. Tuberculosis*. // Инфекционные болезни. - Том 10. - № 3. - 2012. – С. 98-99.
6. Д.Б. Гиллер, А.Я. Шайхаев, И.А. Васильева, Ю.Р. Зюзя, И.И. Ениленис, Б.М. Асанов, Т.Х. Исаева, С.В. Волынкин, А.В. Папков, С.С.

- Садовникова. Эффективность частичных резекций лёгких у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. - 2008. - №5. - С. 6-10.
7. А.Я. Шайхаев, Ю.Р. Зюзя, И.И. Ениленис, Б.М. Асанов, Д.Н. Проходцов, Т.Х. Исаева. Морфологическая характеристика лёгких хирургических больных лекарственно устойчивым туберкулёзом (на резекционном материале) // Туберкулез в России год 2007. / Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - 2007. - С. 115-116.
8. А.Т. Сигаев, Д.Н. Проходцов, А.Я. Шайхаев, А.В. Орлов, А.Б. Бижанов, Т.Х. Исаева. Роль радионуклеидных методов исследования в хирургии резистентного туберкулёза лёгких. // Сборник материалов конгресса. / Человек и лекарство. - 2008. - №15. - С. 417.
9. Д.Б. Гиллер, А.Я. Шайхаев, И.А. Васильева, К.В. Токаев, Б.М. Асанов, А.В. Нефедов, И.И. Ениленис, А.Б. Бижанов, Т.Х. Исаева, А.В. Волынкин. Тактика химиотерапии на этапах хирургического лечения больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. // Туберкулез в России год 2007. / Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - 2007. - С. 464-465.