

**На правах рукописи**

ДАУРОВ

Рамазан Борисович

Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных  
деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной  
устойчивостью возбудителя при раннем назначении резервных  
химиопрепаратов

14.01.16. – фтизиатрия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2011

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза РАМН (директор – член - корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, **профессор В.В. Ерохин**)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук **Васильева Ирина Анатольевна**

Научный консультант:

Доктор медицинских наук **Перфильев Андрей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор **Свистунова Анна Семеновна**

Доктор медицинских наук, профессор **Батыров Фарит Ахатович**

Ведущая организация:

**Российский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Центральном НИИ туберкулеза РАМН

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального НИИ туберкулеза РАМН

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011года

Ученый секретарь Диссертационного Совета

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

**Фирсова Вера Аркадьевна**

**Актуальность проблемы:** Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в первые годы нового столетия остается стабильной. Отмечается лишь небольшое снижение показателей заболеваемости и смертности. Показатель заболеваемости, который в 2003 году составлял 86,1 на 100 тыс. населения, в 2009 году достиг значения 82,6 на 100 тысяч населения, а показатель смертности соответственно - 21,8 и 16,5 на 100 тысяч населения. Однако, эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания остается невысокой. Так, клиническое излечение впервые выявленных больных, зарегистрированных в 2008 году, составило 69,6%, при наличии бактериовыделения – 57,6% и распада легочной ткани – 53,6%. Ниже эти показатели были у больных из группы «рецидивов», соответственно: 52,9%, 42,3% и 39,3% (Шилова М.В.2009)

В то же время значительно возрос уровень первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза, который в 2003 году составлял 8,3%, а в 2009 году – уже 15,6%, также вырос уровень вторичной МЛУ, соответственно с 16,2% до 28,8%.

Распространение туберкулеза, вызванного возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Особую тревогу вызывает неуклонный рост числа больных с первичной МЛУ микобактерий туберкулеза. Заражение человека МЛУ штаммами микобактерий приводит к быстрому прогрессированию специфического процесса и, нередко, к летальному исходу. Это зачастую связано с запоздалым выявлением лекарственной устойчивости МБТ и поздним назначением адекватного режима химиотерапии. В настоящее время с внедрением ускоренных методов диагностики резистентности возбудителя появилась возможность своевременного назначения адекватной индивидуализированной химиотерапии впервые выявленным больным с первых дней нахождения в клинике. Вместе с тем, не изучалась эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделяющих МЛУ микобактерии,

при изначальном назначении схемы терапии из 5 противотуберкулезных препаратов резервного ряда. Имеются единичные работы по сравнительному изучению процессов инволюции специфических изменений в легких при различной чувствительности МБТ к химиопрепаратам.

С широким внедрением в клиническую практику рентгеновской и компьютерной томографии (РКТ) появилась возможность более точно установить инволюцию изучаемого патологического процесса, получить дополнительные сведения о рентгеноморфофункциональных особенностях течения и исхода заболевания.

Решение указанных вопросов является актуальной проблемой фтизиатрии, что послужило основанием для настоящего исследования.

### **Цель исследования.**

Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий путем разработки и апробации схемы химиотерапии по результатам экспресс-детекции резистентности возбудителя

### **Задачи исследования:**

1. Провести клинико-рентгенологические сопоставления характера туберкулезного процесса у впервые выявленных больных, выделяющих множественно лекарственно устойчивые и чувствительные *M.tuberculosis*.
2. Изучить спектр первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.
3. Провести сравнительный анализ эффективности терапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в зависимости от сроков назначения резервных химиопрепаратов.
4. Оценить динамику бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ при разных режимах химиотерапии в зависимости от спектра множественной лекарственной устойчивости

5. Сопоставить результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-чувствительные и МЛУ микобактерии, при разных схемах химиотерапии.
6. Изучить и сопоставить изменения в легких по данным РКТ через 6 месяцев лечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ и схемы химиотерапии на начальном этапе.

### **Научная новизна.**

1. Впервые проведено сопоставление клинико-рентгенологических вариантов течения впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких, вызванного чувствительными и множественно лекарственно устойчивыми микобактериями
2. Впервые сопоставлены результаты лечения больных лекарственно чувствительным и МЛУ туберкулезом легких при раннем назначении резервных химиопрепаратов.
3. Впервые проведена сравнительная оценка динамики клинико-лабораторных и бактериологических данных у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом, выделяющих МЛУ МБТ, при различных схемах химиотерапии.
4. Впервые проведена сравнительная оценка динамики специфического процесса и остаточных изменений в легких по данным РКТ у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с выделением МЛУ возбудителя.

### **Практическая ценность.**

1. Разработана схема химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ по результатам ускоренной диагностики резистентности возбудителя.
2. Определена роль раннего назначения резервных химиопрепаратов у впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

3. Определены сроки проведения РКТ в процессе контроля за лечением впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом с МЛУ МБТ.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Распространенность процесса и клинико-лабораторные показатели у впервые выявленных больных до начала терапии не зависят от характера чувствительности микобактерий к химиопрепаратам
2. В спектре первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в равной степени встречаются сочетания МЛУ с препаратами первого ряда и второго (резервного) ряда.
3. Назначение 4 режима химиотерапии на начальном этапе лечения у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ позволяет значительно повысить эффективность лечения как по показателям прекращения бактериовыделения, так и по срокам заживления полостей распада в легких.
4. Результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ, получавших изначально схему терапии из резервных препаратов, и впервые выявленных больных с выделением лекарственно чувствительных микобактерий, получавших 1 стандартный режим, достоверно не различаются
5. Изначально назначенная терапия препаратами резервного ряда по результатам экспресс-диагностики резистентности возбудителя у больных МЛУ туберкулезом легких в большинстве случаев приводит к минимальным остаточным изменениям в легких в виде фиброзных очагов и рубцов через 6 месяцев лечения.

**Внедрение результатов исследования в практику:**

Результаты исследования внедрены в работу и используются в процессе лечения больных в отделениях ЦНИИТ РАМН, в преподавании на курсах повышения квалификации и обучающих курсах ординаторов и аспирантов.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации доложены на Научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 2008, 2009, 2010), конгрессе, на научной конференции ГУ ЦНИИТ РАМН (Москва, 2009,2010).

Публикации.

**По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ.**

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Указатель литературы содержит 249 наименований работ, в том числе 149 отечественных и 100 иностранных авторов. Работа изложена на 147 страницах машинописи, иллюстрирована 37 таблицами и 36 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных в работе задач было проведено исследование 195 ВИЧ - отрицательных больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным микроскопически и культурально, находившихся на лечении в клинике ЦНИИТ РАМН с 2007 по 2010 гг., а также архивный материал.

Из 195 больных, находившихся под наблюдением, было 108 (55,4%) мужчин и 87 (44,6%) женщины. Наибольшей по численности оказалась возрастная группа 18-29 лет 48,0% больных. В возрасте 30-39 лет было 43 (22,0%) пациента, в возрасте 40-49 лет- (17,0%) и старше 61 года (7,0%). Таким образом, подавляющее большинство больных (87,0%) 169 из 195 было в возрасте до 50 лет. Соотношение мужчин и женщин по каждой возрастной группе было примерно одинаковым ( $P > 0,05$ ).

Всем больным в условиях стационара проводилось клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, туберкулиновые пробы, бактериоскопическое и

культуральное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза с определением лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций. Кроме этого, у 150 больных проводилось исследование мокроты ускоренным молекулярно-генетическим методом «ТБ-Биочип» с целью выявления мутаций в генах, кодирующих лекарственную устойчивость возбудителя к изониазиду, рифампицину и фторхинолону.

Инструментальные методы включали рентгенологические методы, бронхологическое и ультразвуковое исследование, регулярное исследование функций печени и почек, сердечно - сосудистой и дыхательной систем и ЖКТ.

К моменту поступления в клинику института у 87 % (169 из 195) больных был синдром общей интоксикации со слабостью, потливостью, повышением температуры тела до фебрильных значений, бледностью кожных покровов, снижением аппетита, дефицитом массы тела. У 88.2% наблюдался респираторный синдром (кашель с выделением слизистой мокроты - 45% случаев, слизисто-гнойного характера - 55%). Дыхательная недостаточность определялась у 32.0% больных, из них у I-II степени – в 87%, III степени – в 13%. Сухие и единичные влажные хрипы в легких выслушивались у 100 больных (61,3%).

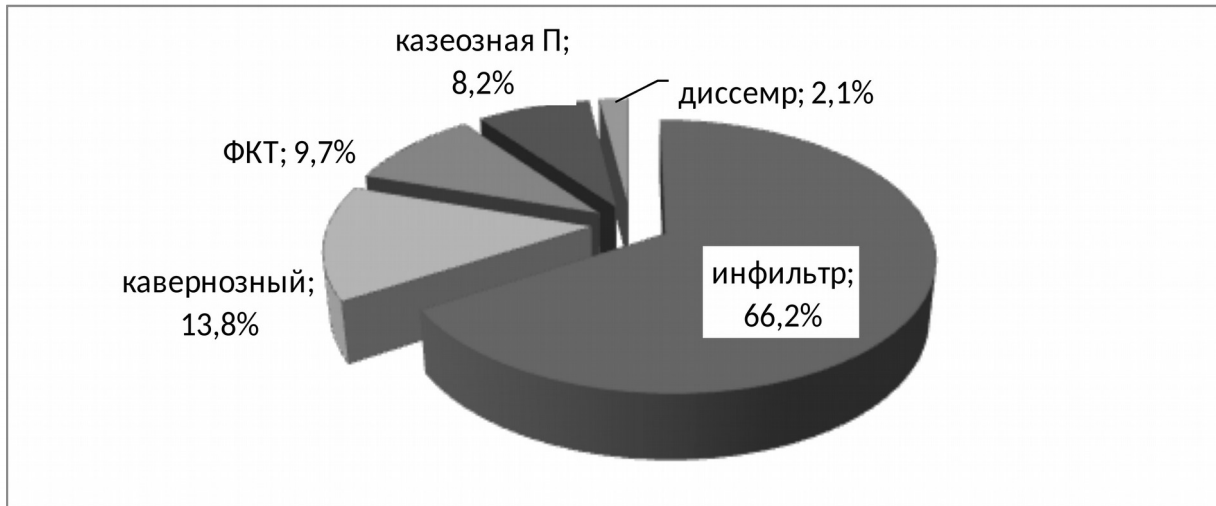
Сопутствующие заболевания имели 88,7% больных, среди них хронические неспецифические заболевания легких 81,2% больных, сердечно - сосудистые заболевания 23.2%, желудочно-кишечные заболевания - 31,4%, прочие заболевания – у 12,2% пациентов. Локальный эндобронхит, подтвержденный бронхоскопически, выявлен у 68,7% больных.

В картине периферической крови исходно повышенный уровень СОЭ наблюдался в 88,0% случаев, умеренный лейкоцитоз в 78,0%. К 2-4 месяцам лечения наметилась отчетливая тенденция к нормализации (22% и 45% случаев соответственно).

Состав больных по клиническим формам представлен на рис.1.



Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада при поступлении в стационар был у большинства - 129 (66,2%) больных, кавернозный – у 27 (13,8%), фиброзно-кавернозный – у 19 (9,7%), казеозная пневмония – у 16 (8,2%), диссеминированный в фазе распада – у 4 (2,1%) (Рис1).



**Рис. 1.** Удельный вес больных по клиническим формам туберкулеза легких

В соответствии с задачами диссертации в разработку брались впервые выявленные больные туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным микробиологическими методами.

В первую основную группу (75 человек) вошли больные с деструктивным туберкулезом легких, у которых методом «ТБ-Биочип» определялась резистентность микобактерий к изониазиду и рифампицину - множественная лекарственная устойчивость. Лечение в этой группе изначально назначалось комбинацией препаратов резерва: амикацин /или капреомицин, фторхинолон, ПАСК, циклосерин /или теризидон, протионамид.

Вторую группу составили 75 больных, у которых чиповая методика не выявила мутаций в генах, ответственных за резистентность возбудителя. При получении данных культурального исследования у всех этих больных подтверждена чувствительность микобактерий к препаратам первого ряда. Терапия этой группы больных проводилась по 1-му стандартному режиму

согласно приказа № 109 от 21.03.2003 г. и включало изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в интенсивной фазе лечения. В фазе продолжения больные получали 2 препарата: изониазид и рифампицин.

Третья группа состояла из 45 пациентов с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, подтвержденной только методом абсолютных концентраций. Лечение больных этой группы на начальном этапе проводилось по 1-му стандартному режиму, с последующей коррекцией спустя 2-3 месяца лечения, после чего терапия была аналогична лечению больных основной группы.

В целом все группы были сопоставимы по удельному весу клинических форм деструктивного туберкулеза (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных в группах по клиническим формам

Клинические формы туберкулеза	Группы больных						P
	1 (n=75)		2 (n=75)		3 (n=45)		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Инфильтративная	48	64,0	52	69,3	29	64,4	>0,05
Диссеминированная	1	1,3	1	1,3	2	4,4	> 0,05
Кавернозная	11	14,7	9	12,0	7	15,6	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	8	10,7	8	10,7	3	6,7	>0,05
Казеозная пневмония	7	9,3	5	6,7	4	8,9	> 0,05
Всего	75	100,0	75	100,0	45	100,0	> 0,05

Во всех трех группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом : в первой  $64,0 \pm 3,6\%$  ; во второй  $69,3 \pm 3,7\%$  ; в третьей  $64,4 \pm 2,9\%$ .  $p > 0,05$ . Обращает на себя внимание то, что во всех группах одинаково часто

встречались и запущенные формы туберкулеза легких, такие как фиброзно-кавернозный - по 10,7% в первой и второй группе и 6,7% - в третьей; а также казеозная пневмония. В первой группе казеозная пневмония диагностирована в 9,3% случаев, во второй- в 6,7% и в третьей группе – в 8,9% наблюдениях,  $p > 0,05$ . У этих больных значимыми оказались выраженный синдром интоксикации и респираторный синдром (кашель в основном со слизисто-гноющей и гнойной мокротой у 100% больных). В 28% случаев течение специфического процесса в легких осложнялось кровохарканьем.

Рентгенологическое исследование легких производилось один раз в 2 месяца. При поступлении в клинику всем больным выполнялась прямая и боковая аналоговая рентгенография (АРГ), линейная томография (ЛТ) и рентгеновская компьютерная томография (РКТ). В соответствии с задачами исследования через 6 месяцев терапии всем больным также проводилась РКТ. Всего проведено 3169 рентгенологических исследования, из них методом линейных томограмм – 1985 (62,6%), АРГ – 794 (25,1%) и РКТ – 390 (12,3%) исследований.

Мы сравнили характер деструктивных изменений в легочной ткани у впервые выявленных больных в зависимости от лекарственной чувствительности МБТ к АБП. Полученные данные представлены в таблице 2

Из таблицы 2 видно, что во всех группах преобладали больные с пневмониогенной полостью распада (30,7%; 30,7%; 31,1%) и со сформированными эластическими кавернами (33,3%; 32,0%; 33,3%;). различие по группам статистически не достоверно,  $p > 0,05$ . Начинающийся распад определялся в 1/4 случаев во всех 3-х группах (22,7%; 25,3%; 26,7%) случаев, а фиброзные каверны наблюдались в (13,3%;, 12,0%; 8,9%) случаев в группах соответственно,  $p > 0,05$ .

## Характер деструктивных изменений в легочной ткани в группах

Группы больных	Число больных Абс %	Характер деструкций легочной ткани			
		Начинающийся распад	Пневмоническая каверна	Эластическая каверна	Фиброзная каверна
1	75 100	17 22,7	23 30,7	25 33,3	10 13,3
2	75 100	19 25,3	23 30,7	24 32,0	9 12,0
3	45	12 26,7	14 31,1	15 33,3	4 8,9
Всего	195 100	48 24,6	60 30,8	64 32,8	23 11,8

Рентгенологическое обследование показало, что у 54 из 195 больных (27,7 %) процесс локализовался в пределах 1 сегмента, у 79 (40,5%) процесс занимал 2 сегмента, у 27 (13,8%) - долю, а процесс распространенностью 2 и более доли выявлены у 35 (17,9%) больных. Двустороннее поражение легких отмечалось у 98 больных (50,3%), односторонние - у 97 больных (49,7%).

Преобладали полости распада размерами 2-4 см в диаметре, они определялись в 51,8% ( у 101 из 195) больных. Деструктивные изменения до 2 см и более 4 см в диаметре наблюдались у 48 (24,6%) и 46 (23,6%) больных соответственно.

При сравнении больных с МЛУ (1и 3 группы) и ЛЧ возбудителя к основным препаратам (2группа) было установлено, что преобладающей клинической формой является инфильтративный туберкулез: в 64,1% и 69,3%, ( $p>0,05$ ); с распространенностью процесса в пределах 1-2 сегментов- в 68,3% и 68,0%, ( $p>0,05$ ); с полостями распада размерами 2-4 см в диаметре - в 50,8% и 53,3 % ( $p>0,05$ ) соответственно. Деструктивные полости более 2см в диаметре

были у 147 (75,4%) больных. В исследуемых группах различий по распространенности специфического процесса, характеру и размерам деструктивных изменений в легких существенных различий не выявлено.  $p > 0,05$ .

Важнейшей характеристикой деструктивного туберкулезного процесса является наличие МБТ. При проведении исследований мокроты методом бактериоскопии получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3.

Массивность бактериовыделения у больных 3-х групп по данным микроскопии мазка

Группы больных	Число больных	Массивность бактериовыделения		
		Скудное	Умеренное	Обильное
1	Абс. 75 % 100	10 13,3	18 24,0	47 62,7
2	Абс. 75 % 100	12 16,0	18 24,0	45 60,0
3	Абс. 45 % 100	5 11,1	10 22,2	30 66,7
Всего	Абс. 195 % 100	27 13,8	46 23,6	122 65,6
P		>0,05	>0,05	>0,05

Как представлено в таблице 3 во всех группах преобладали пациенты с обильным бактериовыделением: в первой группе у  $62,7 \pm 3,4\%$  (47 из 75) случаев, во второй у  $60,0 \pm 3,3\%$  (45 из 75) и у  $66,7 \pm 3,5\%$  (30 из 45) у больных третьей группы,  $p > 0,05$ . Умеренное и скудное бактериовыделение также достоверно не отличалось по группам,  $p > 0,05$ .

По массивности бактериовыделения группы больных, выделяющих МЛУ и ЛЧ микобактерии, существенно не различались : 64,2% и 60,0% соответственно,  $p > 0,05$ .

Мы сопоставили характер дополнительной лекарственной устойчивости при выявлении МЛУ МБТ у больных 1-ой и 3-ей групп (табл.4). Так, устойчивость к изониазиду и рифампицину в сочетании с препаратами основного ряда выявлялась в 46,7% (35 из 75) - в первой и у 48,9% (22 из 45) в третьей группах,  $p > 0,05$ . Сочетание МЛУ с резистентностью не только к препаратам основного, но и резервного ряда определялось в 53,3% (40 из 75) и 51,1% (23 из 45) в группах соответственно,  $p > 0,05$ .

Таблица 4

Сочетание МЛУ с резистентности к препаратам основного и резервного ряда

Группы пациентов	Число больных	МЛУ	
		HR +основные	HR+ основные + резервные
1	Абс. 75	35	40
	% 100	46,7	53,3
3	Абс.45	22	23
	% 100	48,9	51,1
Всего	Абс.120	57	63
	% 100	47,5	52,5

Мы также проанализировали 1 и 3 группы по спектру лекарственной устойчивости микобактерий(табл.5). В исследуемых нами группах с первичной МЛУ МБТ устойчивость к стрептомицину определялась во всех случаях. Дополнительная устойчивость микобактерий к антибиотикам из группы аминогликозидов отмечалась в 45,3% (34 из 75) случаев в первой группе и у 44,4% (20 из 45) пациентов третьей группы. К фторхинолонам в 6,7% (5 из 75) в 1 группе и 4,4% (2 из 45) третьей. Также отмечалась устойчивость к

препаратам первого ряда к этамбутолу и пиперазинуиду в 17,3% (13 из 75) больных первой группы и в 13,3% (6 из 45) случаев третьей.

Таблица 5

Спектр первичной множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в 1 и 3 группах.

Лекарственная устойчивость		Группы больных		P
		1(n-75)	3(n-45)	
HR S	Абс	22	16	> 0,05
	%	29,3	35,5	
HR S E (Z)	Абс	13	6	> 0,05
	%	17,3	13,3	
HR S(E, Z)K	Абс	34	20	> 0,05
	%	45,3	44,4	
HR S(E, Z) Fq	Абс	5	2	> 0,05
	%	6,7	4,4	
ШЛУ(XDR)	Абс	1	1	> 0,05
	%	1,3	2,2	

Таким образом, все сравниваемые нами группы были сопоставимы по клиническим формам и распространенности туберкулеза, массивности бактериовыделения, а группы больных с МЛУ МБТ также не различались по характеру и спектру лекарственной устойчивости возбудителя  $p > 0,05$ .

Эффективность лечения больных в 3-х исследуемых группах мы оценивали по динамике клинико-лабораторных показателей, а также по частоте и срокам прекращения бактериовыделения по данным микроскопического и культурального методов.

Особое внимание было направлено на изучение частоты и сроков прекращения бактериовыделения по данным микроскопии и посева у больных сравниваемых групп как наиболее важного критерия эффективности лечения.

Анализ динамики бактериовыделения по данным микроскопии показал, что в первой группе через 2 месяца лечения прекращение бактериовыделения отмечалось в 53,3% (40 из 75) случаев, во второй у 58,7% (44 из 75), а в третьей группе за этот период абацеллирование мокроты наблюдалось лишь у 13,3% (6 из 45). По истечению 6 месяцев лечения в первой группе отмечалось прекращение бактериовыделения у 98,6% пациентов (74 из 75), во второй у 100% пациентов и в третьей у 71,1% больных (32 из 45).

Анализ динамики абацеллирования мокроты по данным посева мокроты на твердые питательные среды представлен на рисунке 2.

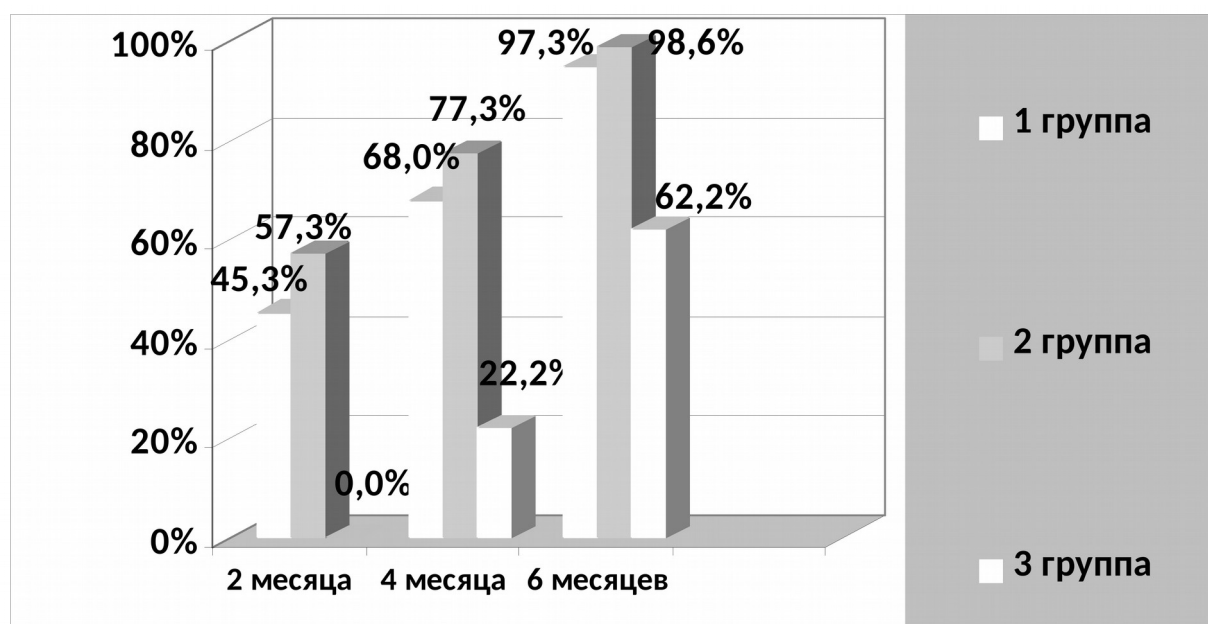


Рис. 2. Динамика прекращения бактериовыделения по методу посева на твердые питательные среды в группах больных.

Как видно на диаграмме, у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с МЛУ с ранним определением ЛУ по методу «ТБ-БИОЧИП» и леченых с самого начала по 4 режиму (1 группа) сроки прекращения бактериовыделения через 2, 4 и 6 месяцев составили: 45,3%; 68,0%; 97,3% случаев. У больных с лекарственной чувствительностью к изониазиду и рифампицину, получавших лечение по 1 режиму (2 группа) в те же сроки, абацеллирование по методу посева было достигнуто в 57,3%, 77,3%, 98,6% случаев. Достоверных различий с показателями 1 группы не выявлено



( $p_{1-2} > 0,05$ ). В противоположность этому, у больных МЛУ МБТ с поздней коррекцией режима лечения на основе результатов лекарственной чувствительности по методу абсолютных концентраций (3 группа), наблюдалась достоверно более медленная динамика прекращения бактериовыделения. Так методом посева через 4 и 6 месяцев отмечалось прекращение бактериовыделения у 22,2% (10 из 45) и 62,2% (32 из 45) больных ( $p_{1,2-3} < 0,05$ ). Через 2 месяца химиотерапии у всех больных 3 группы сохранялось бактериовыделение, определяемое культуральным методом ( $p < 0,001$ ). При анализе частоты и сроков прекращения бактериовыделения по методу посева в зависимости от характера МЛУ у больных 1-ой и 3-ей групп выявлена следующая картина (табл.6).

Таблица 6

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева в зависимости от сочетания МЛУ МБТ с основными и резервными ПТП при разных режимах химиотерапии

Характер МЛУ	группы больных	Число больных Абс./%	Частота и сроки прекращения бактериовыделения			БК (+) Более 6 месяцев
			К 2 мес.	К 4 мес.	К 6 мес.	
HR+ основ	1	35	19	27	35	0
		100,0	54,3	77,1	100	0
Р	3	22	0	6	17	5
		100,0	0	27,3	77,3	22,7
		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
HR+ Основ+ резервные	1	40	15	24	38	2
		100,0	37,5	60,0	95,0	5,0
Р	3	23	0	4	15	8
		100,0	0	17,4	65,2	34,8
		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Всего		120	34	61	105	15

Через 2 месяца химиотерапии абациллирование было достигнуто в 1-ой группе у 54,3% (19 из 35) больных с лекарственной устойчивостью к

изониазиду, рифампицину и основным противотуберкулезным препаратам и у 37,5% (15 из 40) больных той же группы с устойчивостью к изониазиду, рифампицину, а также к основным и резервным противотуберкулезным препаратам. Спустя 6 месяцев лечения в 1 группе во всех случаях рост культуры микобактерий не наблюдался

У всех больных 3-ей группы через 2 месяца химиотерапии сохранялось бактериовыделение,  $p < 0,05$ . В этой группе МБТ продолжали выделяться у 5 (22,7%) и через 6 месяцев при сочетании МЛУ с основными препаратами.

При сочетании МЛУ с основными и резервными препаратами через 6 месяцев лечения прекращения бактериовыделения отмечено в 1 группе - 95,0% (38 из 40 больных) и 65,2% (15 из 23) случаев в 3 группе ( $p < 0,05$ ). Спустя 6 месяцев лечения в 1 группе сохранялись МБТ лишь у 2 (5,0%) и 8 (34,8%) больных в 3 группе ( $p < 0,05$ ).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что эффективность химиотерапии по прекращению бактериовыделения культуральным методом у больных МЛУ ТБ значительно выше при раннем назначении адекватного режима химиотерапии. Подобная тенденция сохранялась при более детальном анализе частоты и сроков прекращения бактериовыделения по методу посева в зависимости от спектра лекарственной устойчивости микобактерий. Так, при резистентности МБТ к препаратам первой линии и канамицину через 6 месяцев лечения прекращение бактериовыделения отмечалось у 97,1% (33 из 34) больных в 1-ой группе и у 15 из 20 (75%) в 3-й, ( $p < 0,05$ )

При присоединении устойчивости микобактерий, помимо препаратов основного ряда, к фторхинолону и капреомицину у 5 из 6 пациентов 1-ой группы спустя 6 отмечено абациллирование мокроты, в то время как у всех больных 3-ей группы с подобной устойчивостью МБТ бактериовыделение сохранялось.

Таким образом, эффективность химиотерапии впервые выявленных больных с МЛУ при раннем назначении адекватной схемы на основе

результатов исследования мокроты по методу «ТБ- БИОЧИП» значительно выше и сопоставима с эффективностью лечения впервые выявленных больных с лекарственной чувствительностью как к изониазиду, так и к рифампицину. При поздней коррекции режима терапии на основе результатов традиционного метода абсолютных концентраций эффективность лечения по абациллированию мокроты существенно ниже чем у больных 1 и 2 групп.

Полученные нами данные свидетельствуют, что частота и сроки бактериовыделения зависят и от спектра лекарственной устойчивости, при нарастании спектра снижается эффективность химиотерапии и увеличиваются сроки абациллирования мокроты.

Другим важным критерием эффективности лечения принято считать частоту и сроки закрытия полостей на фоне различных режимов химиотерапии. Такая оценка проведена по результатам АРТГ и РКТ. Под эффективным мы считали заживление каверны очагом, очагом-рубцом, туберкулемой и циррозом. Изменения в легких после окончания периода наблюдения представлены на (рис 3.)

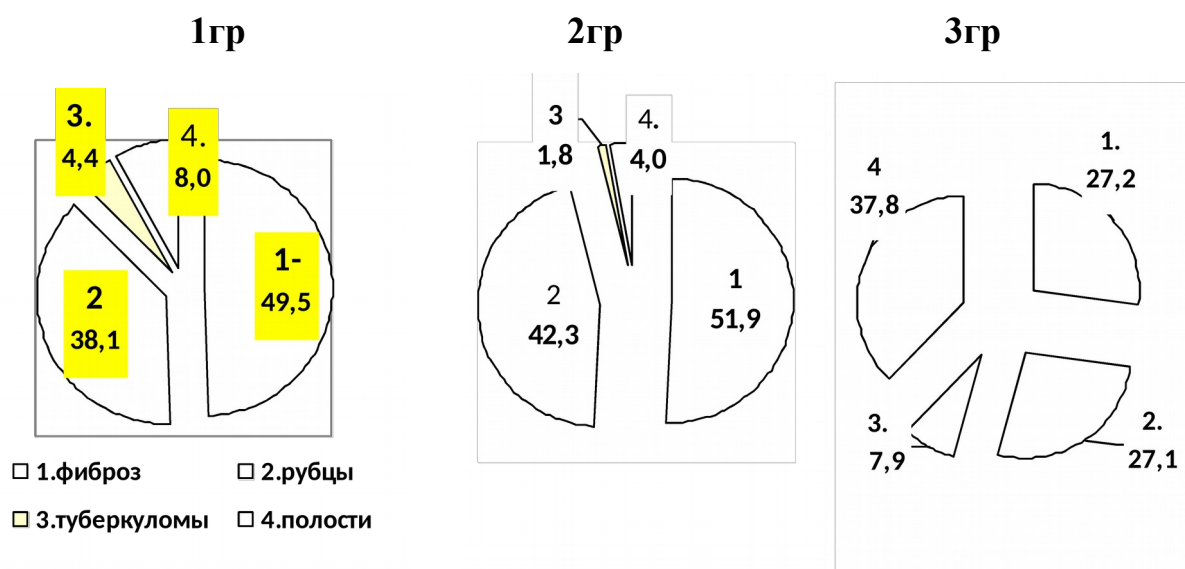


Рис. 3 Остаточные изменения в легких по данным обзорных рентгенограмм и линейных томограмм в 1, 2, 3 группах.

В первой группе заживление через формирование фиброзных очагов отмечено в 49,5% случаев, рубцов в 38,1% и в 4,4% случаев сформировались туберкуломы. Полости распада диаметром до 2см сохранялись 8,0% случаев.

Во второй группе фиброзные очаги отмечались в 51,9% случаев, рубцы у 42,3% больных. В 1,8 % случаев сформировались туберкуломы, полости сохранялись у 4,0% пациентов. Статистически значимой разницы в первых двух группах не отмечено,  $p_{1-2} > 0,05$

В третьей группе фиброзные очаги выявлены 27,2% случаев, рубцовые изменения в 27,1% и у 7,9% пациентов туберкуломы. Полости распада. сохранялись у 17 (37,8%) больных. ( $p_{1,2-3} < 0.05$ ).

В соответствии с задачами диссертационного исследования мы проанализировали результаты 6 месячной химиотерапии по рентгенологическим данным (рис.4).

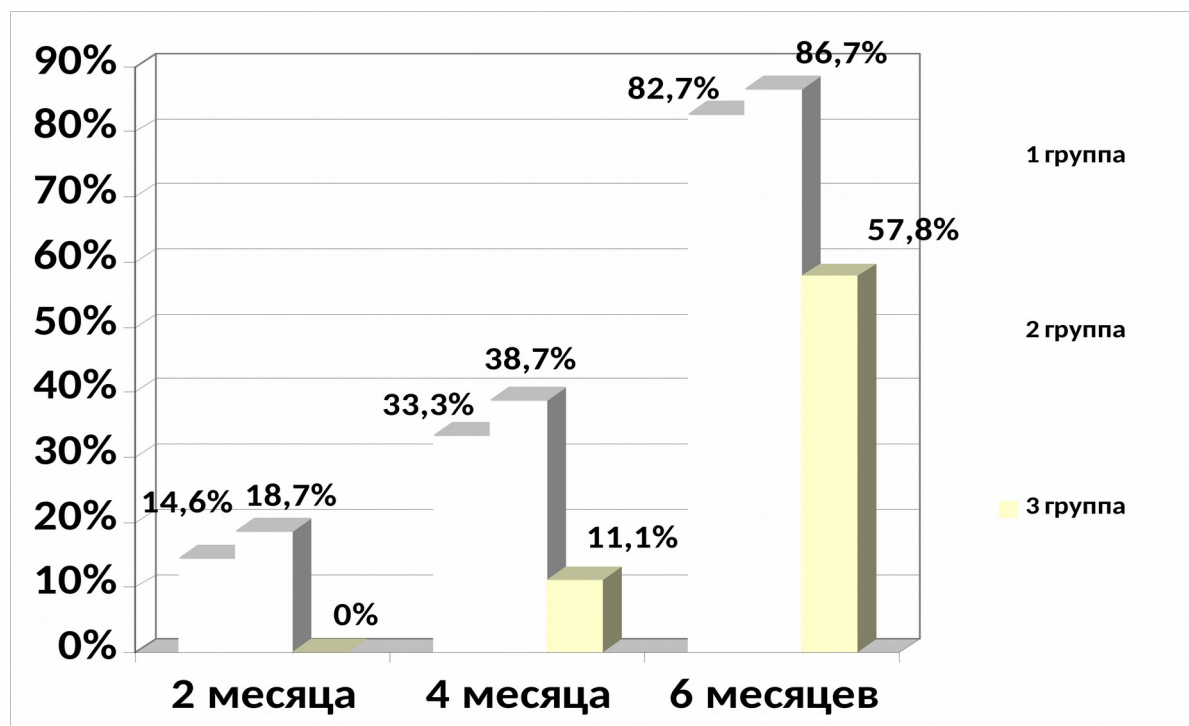


Рис 4. Динамика заживление деструктивных изменений в легких 1, 2, 3 группам в течение 6 месяцев лечения.

Анализ изменений в легких с использованием рентгенологических методов после шестимесячного лечения позволило выявить в первой группе

заживление через формирование фиброзных очагов и рубцов в 82,7% случаев, в 17,3% случаев отмечено уменьшение размеров полости и перикавитарной инфильтрации. В третьей группе фиброзными очагами и рубцами зажили в 57,8% случаев, у 19 (42,2 %) больных сохранились полости и фокусы. ( $p_{1,3} < 0.05$ ).

Своевременное адекватное назначение 4-го режима химиотерапии больным 1-ой группы с впервые выявленным деструктивным туберкулезом с МЛУ МБТ позволило добиться к 6 месяцам терапии заживления полостей распада у 82, 7% больных, что было сопоставимо с результатами лечения больных лекарственно чувствительным деструктивным туберкулезом в эти же сроки - у 86,7% ( $p > 0,05$ )

При РКТ раньше и более четко удалось документировать начинающийся распад, оценить размер, форму, толщину стенок, наличие содержимого в полости. Мы отметили несколько большую разрешающую возможность КТ в выявлении очагов диссеминации и отсевов. КТ-денситометрия позволила подробно оценить плотность легочной ткани в инфильтрате, выявить перибронхиальный и перивазальный склероз, участки уплотнения легочной паренхимы, фиброз корней, незначительное (4-6мм) увеличение и обызвествление внутригрудных лимфоузлов корня легких и средостения.

РКТ позволила оценить наличие и локализацию эмфиземы легких, бронхоэктазов, булл, остаточных полостей, участков пневмофиброза, деформацию бронхов, наличие кальцинатов в ткани легких и лимфатических узлах средостения. Одним из основных признаков воспалительной инфильтрации выделен симптом “воздушной бронхографии”, при котором в зоне инфильтрации видны просветы бронхов. Участки уплотнения, лишенные просветов бронхов, с наличием очагов деструкции типичны для туберкулезных инфильтратов. Таким образом, чувствительность и точность РКТ существенно превосходит АРТГ при всех рентгенологических синдромах.

В заключении отметим, что полученные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение адекватной АБТ, по данным экспресс диагностики ЛУ методом «ТБ-Биочип» позволяет значительно повысить эффективность лечения как по показателям абациллирования мокроты, так и по темпам заживления деструктивных изменений в легких. Эффективность химиотерапии у этих больных существенно не отличалась по основным критериям (прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада) от результатов лечения больных деструктивным туберкулезом, выделяющих лекарственно чувствительные МБТ.

Более скромные результаты (по абациллированию и закрытию CV) получены у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом, которым на первом этапе, до получения результатов ЛУ, проводилась терапия по 1 режиму, а коррекция терапии проведена лишь после установления ЛУ через 2-3 месяца.

## **ВЫВОДЫ**

1. Клинико-лабораторные и рентгенологические проявления специфического процесса у впервые выявленных больных туберкулезом легких до начала лечения не зависят от характера лекарственной чувствительности МБТ. При сравнении групп больных, выделяющих МЛУ и чувствительные микобактерии преобладающей клинической формой является инфильтративный туберкулез: в 64,1% и 69,3%,  $p > 0,05$ ; с распространенностью процесса в пределах 1-2 сегментов - в 68,3% и 68,0%,  $p > 0,05$ ; полостями распада размерами 2-4 см в диаметре - в 50,8% и 53,3 %  $p > 0,05$ , и массивным бактериовыделением: в 64,2% и 60,0% соответственно,  $p > 0,05$ .

2. Спектр первичной множественной лекарственной устойчивости МБТ, кроме сочетания изониазида и рифампицина, характеризуется преобладанием дополнительной резистентности к аминогликозидам и этамбутолу, которая определялась в 42,5% и 31,7% соответственно.

3. Изначальная терапия препаратами резервного ряда у впервые выявленных больных с выделением МЛУ микобактерий способствовала абацеллированию мокроты у 45,3% больных после 2-х месяцев лечения, у 68,0 – после 4-х и у 97,3% - после 6 месяцев. При более позднем назначении режима из препаратов резерва бактериовыделение прекратилось значительно реже – ни у одного больного после 2-х месяцев лечения, у 22,2% - через 4 месяца и у 62,2% после 6 месяцев терапии,  $p < 0,05$ .

4. Характер лекарственной устойчивости МБТ определял частоту и динамику исчезновения возбудителя из мокроты при позднем назначении резервных химиопрепаратов. При лекарственной устойчивости к препаратам основного ряда, абацеллирование мокроты наступило у 27,3% больных после 4 месяцев химиотерапии и у 77,3% - после 6 месяцев лечения. При лекарственной устойчивости к основным препаратам в сочетании с фторхинолоном и аминогликозидами исчезновения МБТ из мокроты не наблюдалось ни в одном случае в соответствующие сроки.

5. Режим терапии на начальном этапе у впервые выявленных больных с выделением МЛУ МБТ определяет динамику процессов заживления легочной ткани. Раннее назначение резервных химиопрепаратов позволяет добиться заживления полостей распада гораздо чаще и быстрее: через 2 мес.- у 14,6%; через 4 мес.- у 33,3%; через 6 мес. – у 82,7%, чем в группе больных, которым проведена поздняя коррекция химиотерапии: через 2 мес заживления не отмечено ни у одного больного, через 4 и 6 месяцев - у 11,1% и 57,8% соответственно,  $p < 0,05$ .

6. Раннее назначение терапии комбинацией препаратов резервного ряда больным с впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких позволило получить сопоставимые результаты по показателю прекращения бактериовыделения в сравнении с группой больных лекарственно чувствительным туберкулезом легких, леченных основными химиопрепаратами: в  $97,3 \pm 3,5\%$  и  $98,6 \pm 3,6\%$  - через 6 месяцев химиотерапии в группах соответственно ( $p > 0,05$ ).

7. Динамика заживления полостей распада по данным рентгеновского компьютерно -томографического исследования в группе впервые выявленных больных МЛУ туберкулезом, получавших резервные химиопрепараты на начальном этапе, не отличается от таковой по сравнению с группой больных лекарственно чувствительным деструктивным туберкулезом:  $82,7 \pm 4,7\%$ ;  $86,7 \pm 4,6\%$  соответственно - через 6 месяцев лечения, ( $p > 0,05$ ).

8. Раннее назначение адекватной терапии больным деструктивным туберкулезом с МЛУ МБТ позволяет получить минимальные остаточные изменения в легких в виде фиброзных очагов и рубцов -  $87,6\%$  случаев, при поздней коррекции терапии - лишь в  $54,3\%$  случаев,  $p < 0,05$ . В группе больных с ЛЧ МБТ заживление с остаточными изменениями в легких в виде фиброзных очагов и рубцов наблюдались в  $94,2\%$  случаев.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для подбора режима химиотерапии впервые выявленным больным туберкулезом легких рекомендуется использовать ускоренную диагностику лекарственной чувствительности МБТ молекулярно-генетическим методом «ТБ-Биочип» до начала терапии.
2. При выявлении множественной лекарственной устойчивости МБТ методом «ТБ-Биочип» на начальном этапе лечения назначать следующий режим химиотерапии: амикацин/или капреомицин, фторхинолон, циклосерин, ПАСК, протионамид/или пиразинамид .
3. При отсутствии мутаций в генах, кодирующих ЛУ МБТ к изониазиду и рифампицину методом «ТБ-Биочип», лечение проводить по 1 стандартному режиму до получения результатов метода абсолютных концентраций
4. Для динамического контроля и определения тактики лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких проводить РКТ исследование до начала лечения и через 6 месяцев терапии.



5. При невыявлении ранее определявшихся полостей распада в легочной ткани методом аналоговой рентгенографии необходимо проводить дополнительное РКТ исследование.

**Список опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Ваниев Э.В., Васильева И.А., Абдуллаев Р.Ю., Чуканов В.И., Дауров Р.Б. Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. //Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №10. – С. 57-60.
2. Дауров Р. Б., Васильева И. А., Перфильев А. В., Черноусова Л. Н., Кузьмин А. В., Глазкова Н. А. Клинико-рентгенологическая динамика у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий при раннем назначении резервной схемы химиотерапии по данным тест-системы «ТБ-Биочип» // Туберкулез и болезни легких. -2010. - №4.-С. 10-13.
3. Васильева И. А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., Дауров Р. Б., Ерохин В.В. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.// Туберкулез и болезни легких. – 2011. -№ 3 С. 7-13.
4. Легеза С.М., Дауров Р.Б.. Роль компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания. // Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященных Всемирному дню борьбы с туберкулезом. Сб.тез.. М., 2009 – С. 58-59
5. Перфильев А.В., Сигаев А.Т, Эргешов А.Э. Амансахедов Р.Б., Глазкова Н.А., Дауров Р. Б.,. Комплексная лучевая оценка активности туберкулеза органов дыхания. // Научные труды к 85- летию проф. М.М.Авербаха. ЦНИИТ РАМН. Сб. мат. – М., 2010. – С. 228-230.
6. Амансахедов Р.Б., Перфильев А.В., Демихова О.В., Эргешов А.Э., Глазкова Н.А., Дауров Р. Б. Сравнительная оценка цифровой рентгенографии и

классической рентгенографии у больных деструктивным туберкулезом легких при коллапсотерапии // Научные труды к 85- летию проф. М.М.Авербаха. ЦНИИТ РАМН. Сб. мат. – М., 2010. – С. 288-291.

7. Амансахедов Р.Б., Сигаев А.Т., Демихова О.В., Перфильев А.В., Эргешов А.Э., Глазкова Н.А., Дауров Р. Б. Значение компьютерной томографии в выявлении спаечного процесса у больных деструктивным туберкулезом легких. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб., 2011 .- С. 94-95