

БУРАКОВА  
МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ОСНОВАННОЙ НА  
УСКОРЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ РИФАМПИЦИН-РЕЗИСТЕНТНОСТИ

14.01.16 - фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2017 год

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Научном Учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор **Васильева Ирина Анатольевна**

**Научный консультант:** доктор биологических наук, профессор **Черноусова Лариса Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Стаханов Владимир Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

**Григорьев Юрий Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий учебной частью кафедры фтизиатрии и пульмонологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России

Защита состоится «13» марта 2018 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» ([www.critub.ru](http://www.critub.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Несмотря на улучшение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, Россия по - прежнему остается в числе стран с высоким бременем этого заболевания (ВОЗ 2014, 2015, 2016). В ряде исследований, проведенных в разных странах, показано, что неблагоприятный прогноз при туберкулезе может быть обусловлен распространением заболевания, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями (МБТ) (Espinal M.A. et al. 2000). По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время в мире около 600 тысяч больных туберкулезом, выделяющих МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), при этом зарегистрировано только 125 тысяч случаев (ВОЗ 2016). Низкая эффективность лечения (52%) у данной группы больных в значительной мере обусловлена несвоевременным выявлением лекарственной устойчивости, и, как следствие, поздним началом использования рациональной химиотерапии, что ведет к развитию распространенных деструктивных изменений в легких, удлинению сроков прекращения бактериовыделения, хронизации процесса. Выявление лекарственной устойчивости традиционными культуральными методами на плотных средах занимает не менее 10-12 недель. Используемые в настоящее время молекулярно-генетические методы быстрого определения МЛУ возбудителя отвечают на поставленную задачу, но, к сожалению, не являются общедоступными, требуют особого оснащения лаборатории, дополнительного обучения персонала. В связи с этим актуальным представляется поиск новых нетрудоемких, доступных в использовании методов быстрого определения МЛУ МБТ, к которым можно отнести молекулярно-генетический картриджный метод. Данный метод позволяет одновременно выявлять ДНК МБТ в диагностическом материале и мутации в гене *groB*, ассоциированные с развитием устойчивости к рифампицину, часто сопряженной с устойчивостью и к изониазиду (WHO 2008). Исследования, проведенные в ряде стран, показали высокую чувствительность (96-100%) и

специфичность (100%) метода, кроме того, он является биобезопасным, прост в использовании (Banada PP. 2010, Blakemore R. 2010, Helb D. 2010). Данные о влиянии этой диагностической методики на эффективность лечения больных туберкулезом как в зарубежной, так и в отечественной литературе ограничены (О.В. Филинюк 2015, Kim YW. 2015, Nair D. 2016). Изучение роли этого метода в алгоритме обследования больных туберкулезом и его влиянии на эффективность лечения представляется актуальным.

### **Степень разработанности проблемы**

В Российской Федерации по-прежнему фиксируются недостаточно высокие показатели эффективности лечения туберкулеза, особенно среди больных с МЛУ возбудителя. Одним из факторов, обуславливающих низкую эффективность лечения, служит несвоевременное выявление лекарственной устойчивости МБТ в условиях продолжающегося роста числа случаев туберкулеза с МЛУ возбудителя.

Складывающаяся ситуация диктует необходимость использования ускоренных методов диагностики ЛУ МБТ, одним из которых является картриджный метод. Большое количество исследований подтвердило значимость этого метода в раннем выявлении туберкулеза и определении устойчивости МБТ к рифампицину, однако, его влияние на эффективность лечения остается мало изученным.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя путем разработки тактики химиотерапии на основе ускоренной диагностики лекарственной устойчивости возбудителя к рифампицину с использованием картриджной тест-системы.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить спектр лекарственной устойчивости МБТ к препаратам первого и второго ряда при чувствительности и резистентности к рифампицину.
2. Сопоставить результаты определения лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину с помощью картриджного теста и метода пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ.

3. Оценить клинические проявления туберкулеза у впервые выявленных больных, выделяющих МБТ с чувствительностью и резистентностью к рифампицину.
4. Провести сравнительную оценку эффективности химиотерапии, основанной на результатах картриджного теста с последующей коррекцией по лекарственной устойчивости МБТ, и основанной на тестах лекарственной чувствительности по методу абсолютных концентраций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.
5. Провести сравнительную оценку эффективности химиотерапии у больных МЛУ-туберкулезом, выявленного с помощью картриджного теста, и больных туберкулезом, выделяющих микобактерии с сохраненной лекарственной чувствительностью к рифампицину среди впервые выявленных случаев.
6. Разработать алгоритм химиотерапии больных туберкулезом легких на основе результатов определения рифампицин-резистентности возбудителя с помощью картриджного теста.

### **Научная новизна диссертационной работы**

1. Впервые проведена сравнительная оценка спектра дополнительной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, выделяющих рифампицин-резистентные и рифампицин-чувствительные штаммы МБТ по результатам тестов лекарственной чувствительности методом пропорций при культивировании на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ.
2. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью и рифампицин-резистентностью возбудителя, изначально основанной на результатах картриджного теста и посева на жидких средах.
3. Впервые показано влияние раннего определения ЛУ МБТ к рифампицину на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.
4. Показана частота совпадения рифампицин-резистентности и МЛУ МБТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Полученные результаты позволили создать научно-обоснованный подход к выбору химиотерапии туберкулеза легких на основании определения лекарственной чувствительности возбудителя к рифампицину.
2. Разработан двухступенчатый алгоритм диагностики лекарственной устойчивости МБТ к препаратам первого и второго ряда у больных с различной исходной лекарственной чувствительностью возбудителя.
3. Разработан алгоритм назначения химиотерапии у больных туберкулезом легких в зависимости от результатов тестирования мокроты с помощью картриджной технологии и последующей коррекции на основании тестов лекарственной чувствительности по данным посева на жидких питательных средах.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Предметом исследования является проблема совершенствования химиотерапии туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием ускоренного метода определения рифампицин-резистентности МБТ.

Объект исследования – пациенты, страдающие туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Для решения поставленных задач в исследование было включено 185 пациентов с туберкулезом легких. Все пациенты разделены на группы: 1 группа (76 человек) – пациенты, выделявшие МБТ с чувствительностью к рифампицину по данным картриджного метода, 2 группа (54 человека) - пациенты, выделявшие МБТ с резистентностью к рифампицину по данным картриджного метода. 3 группа (55 человек) составлена ретроспективно из пациентов, у которых картриджный метод не применялся для диагностики устойчивости МБТ к рифампицину, тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ) проводились методом абсолютных концентраций. 1 группа исходно получала I режим химиотерапии, 2 группа – IV режим, коррекция терапии проводилась по результатам ТЛЧ по методу пропорций. 3 группе пациентов исходно назначен I режим химиотерапии с последующей коррекцией через 2-3 месяца.

Сравнительная эффективность лечения в группах оценивалась по критериям купирования интоксикационного синдрома, нормализации показателей гемограммы, прекращения бактериовыделения, заживления деструктивных изменений в легких.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel и BIOSSTAT. Для оценки отличий показателей использовались вычисления с достоверностью 95% и выше, т.е.  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимы на защиту:**

1. Установлено, что структура клинических форм туберкулеза легких у впервые выявленных больных не зависит от спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания.
2. Доказано, что выявление лекарственной устойчивости к рифампицину служит индикатором множественной лекарственной устойчивости МБТ.
3. Определено, что использование картриджного метода для ускоренного определения рифампицин-резистентности МБТ позволяет назначить адекватную стартовую химиотерапию по 4 режиму в ранние сроки, и тем самым повысить эффективность лечения данной категории больных по клинико-лабораторным, микробиологическим, рентгенологическим показателям.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается достаточным объемом изученного материала – 185 больных туберкулезом легких, обследованных с помощью современного сертифицированного оборудования, а также использованием современных методов статистической обработки полученной информации.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании апробационного совета от 27.03.2017, протокол №1.

Основные положения диссертации доложены на Научно-практической конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ» (2013,2014), I и II конгрессе Национальной Ассоциации фтизиатров (2012, 2013), научной конференции

ФГБНУ «ЦНИИТ» (2015, 2016). В конкурсе научно-исследовательских, прикладных и организационных проектов молодых ученых, практиков и студентов «Туберкулез-минус: молодежные инновации XXI века» работа по материалам исследования заняла II место (2014).

### **Внедрение в практику результатов исследования**

Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 06.34.12 РК 01201276472; Уникальный номер: 0515-2014-0016; УДК 616.002.5-08. Результаты исследования внедрены в использование в процессе лечения больных в отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», в преподавании на курсах тематического усовершенствования врачей, ординаторов, аспирантов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – Фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта фтизиатрия (медицинские науки).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки задач, их реализации, обобщение и обсуждение полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала, дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 работы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 2 работы в иностранных изданиях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Указатель литературы содержит 174



наименования работ, в том числе 65 отечественных и 109 зарубежных авторов. Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами, 21 рисунком, 7 клиническими примерами.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика клинических наблюдений и методов исследования**

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 185 взрослых ВИЧ - отрицательных пациентов, проходивших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2007-2009 и 2012-2013гг. по поводу туберкулеза легких, имевших приверженность к лечению. Всем пациентам было проведено детальное клиническое обследование, включавшее изучение анамнеза заболевания, лабораторное и лучевое исследования.

Микробиологическая диагностика включала микроскопию мокроты, культуральные исследования на жидких или плотных средах с постановкой тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Динамическое рентгенологическое исследование легких проводилось 1 раз в 2 месяца от начала лечения. Компьютерная томография ОГК выполнялась по показаниям, но не позднее 6 месяцев от начала лечения.

Наряду со стандартными микробиологическими методами 130 пациентам было проведено тестирование образца мокроты (из той же порции) картриджным методом на анализаторе «GeneXpert» с использованием картриджей «GeneXpert MTB/RIF». У всех 130 пациентов, вошедших в исследование, в мокроте определялась ДНК МБТ.

Для решения поставленных задач все пациенты были разделены на 3 группы. 1 группу составили 76 пациентов, у которых картриджным методом была определена чувствительность к рифампицину, им был назначен I режим химиотерапии (РХТ). Во 2 группу вошли 54 пациента, у которых картриджным методом выявлена резистентность к рифампицину, эта группа изначально получала терапию по IV РХТ. 3 контрольную (ретроспективную) группу составили 55 пациентов с МЛУ МБТ, у которых ТЛЧ проводилась методом

абсолютных концентраций, исходно назначен I РХТ с последующей коррекцией через 2-3 месяца (табл.1).

**Таблица 1-Режимы химиотерапии**

Режим	Фаза курса химиотерапии	
	интенсивная	продолжения
I	2-3 HR RbZE(S)	4HR 4HRE 5HRE
IV	8 CmLfxZCs TrdPasPto (Cm Am)(E)(Mfx)(Bq)	12-18 LfxZCs TrdPasPto (E)(Mfx)

Противотуберкулезные препараты назначались в стандартных суточных дозировках. Всем пациентам, имевшим деструктивные процессы в легких, при отсутствии противопоказаний проводилась коллапсотерапия (пневмоперитонеум) сроком не менее 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT. Для оценки отличий показателей использовались вычисления с достоверностью 95% и выше, т.е.  $p < 0,05$ .

### **Результаты собственных исследований**

Среди всех наблюдаемых преобладали мужчины — 111 пациентов (60%). Подавляющее число пациентов находилось в трудоспособном возрасте. Наиболее многочисленной была группа больных в возрастном диапазоне 18-29 лет (75/185 - 40,5%), соотношение мужчин и женщин в этой группе было примерно одинаковым. В анамнезе заболевания у большинства пациентов 2 и 3 групп фиксировались предшествующие настоящей госпитализации эпизоды лечения, включавшие как завершённые неэффективные курсы, так и незавершённые по тем или иным причинам или результаты которых были неизвестны (30/54 (56), 27/55 (49)). В 1 группе подавляющее число больных относилось к впервые выявленным случаям (55/76 (72,4%). Различия по впервые выявленным случаям в группах 2 и 3 по отношению к группе 1 достоверны ( $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{2-3} > 0,1$ ). Наименьший процент во всех группах приходился на рецидивы: 5,3%, 14,8%, 18%

соответственно ( $p_{1-2}>0,05$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ).

При сравнении структуры клинических форм в группах отмечалась некоторая корреляция между наличием неэффективных курсов лечения в прошлом и преобладанием более тяжелых деструктивных форм туберкулеза для групп 2 и 3, в сравнении с группой 1. Наиболее распространенной формой в 1 группе была инфильтративная – (32/76) 42%, деструктивные формы (фиброзно-кавернозная – (9/76) 12%, кавернозная – (11/76) 14,4%, казеозная пневмония – (3/76) 4%) встречались значительно реже. Диссеминированная форма встречалась в (14/76) 18,4 % случаев, туберкулемы – (6/76) 7,9%, цирротическая – (1/76) 1,3%. Иная картина представлена для 2 и 3 групп. В обеих группах наиболее часто встречаемой была фиброзно-кавернозная ((21/54) 38,9% и (21/55) 38%)( $p_{1-2}<0,01$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ), несколько реже встречалась инфильтративная ((13/54) 24,1% и (18/55) 32,7%)( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ). Казеозная пневмония встречалась в равных соотношениях ((1/54) 1,8% и (1/55) 2%). Для кавернозной формы большая частота встречаемости отмечалась во 2 группе ((9/54) 16,7%) по отношению к 3-ей ((4/55) 7,3%) ( $p_{2-3}>0,1$ ). Диссеминированная форма диагностирована у (4/54) 7,4% и (5/55) 9% во 2 и 3 группах соответственно ( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ), туберкулемы – (4/54) 7,4% и (6/55) 11%. Во второй группе также выявлено 2 случая очагового туберкулеза (3,7%).

Важным микробиологическим исследованием явилось определение лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), так как именно ее характер определял тактику химиотерапии. При оценке чувствительности (Se) и специфичности (Sp) картриджного метода по отношению к рифампицин–резистентности в качестве стандарта использовались результаты ТЛЧ к рифампицину по методу пропорций. У преобладающего числа пациентов 1 группы (с чувствительностью к рифампицину по данным картриджной технологии) по результатам метода пропорций чувствительность МБТ была сохранена ко всем ПТП 1 и 2 ряда – 58/76 (76%). У части пациентов определена монорезистентность МБТ к изониазиду (7/76) (9,2%), аминогликозидам - 5/76 (6,6%), реже (2,6%) к этамбутолу – 2/76. В единичных случаях была выявлена

устойчивость к сочетанию препаратов изониазид, аминогликозид (1/76(1,3%)) и изониазид, аминогликозид, протионамид (1/76(1,3%)). Также было обнаружено 2 случая несовпадения результатов картриджного метода, показавших отсутствие мутаций в гене *rpoB*, с результатами метода пропорций, выявивших наличие МЛУ МБТ, что составило 2,6% от общего числа больных группы. Иная картина представлена в группах 2 и 3, где подавляющее число больных имело МЛУ МБТ ((30/54) 55,5% и (31/55) 56,4%)( $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{2-3} > 0,1$ ), соотношение случаев широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) было примерно равным в обеих группах ((11/54) 20,4%, (10/55) 18,1%)( $p_{2-3} > 0,1$ ), также во 2 группе 13/54 (24,1%) пациентов имело преШЛУ, в 3 группе число таких больных составило 14 человек (25,5%)( $p_{2-3} > 0,1$ ). Случаев лекарственной чувствительности ко всем ПТП, моно- и полирезистентности МБТ в группах 2 и 3 не зафиксировано.

Таким образом, чувствительность и специфичность картриджного метода составила:

$$Se = \frac{54}{54 + 2} \times 100\% = \frac{54}{56} \times 100\% = 96,4\%,$$

$$Sp = \frac{74}{74 + 0} \times 100\% = \frac{74}{74} \times 100\% = 100\%,$$

Диагностическая эффективность теста:

$$Ac = \frac{54 + 74}{54 + 74 + 0 + 2} \times 100\% = \frac{128}{130} \times 100\% = 98,5\%$$

Коррекция лечения по результатам ТЛЧ в 1 группе по методу ВАСТЕС MGIT 960 проводилась в 13 случаях (17,1%). 7 пациентам (9,2%) режим химиотерапии был изменен на II в связи с выявленной устойчивостью к изониазиду, сочетанию устойчивости к изониазиду и аминогликозиду (6,6%) (интенсивная фаза 3 Km Am(Cm)R|RbZFq(E)(Pto), фаза продолжения 6RZFq(E)(Pto)). Пациентам, у которых отмечалась устойчивость в аминогликозидах (6,6%), коррекция химиотерапии не проводилась, так как аминогликозид в рамках I РХТ исходно не назначался. Пациентам, у которых была выявлена монорезистентность к этамбутолу, он был заменен на аминогликозид. В 2 случаях пациентам, у которых была выявлена МЛУ МБТ по данным посева, была проведена коррекция РХТ на

IV. Средний срок коррекции химиотерапии от момента начала лечения составил в 1 группе 4 недели.

Во 2–ой группе по результатам определения лекарственной чувствительности МБТ на жидких средах была выявлена преШЛУ с устойчивостью к фторхинолонам – у 7 больных (13%), и ШЛУ - у 11 больных (20,4%), в связи с чем этим пациентам химиотерапия изменена на V режим (интенсивная фаза 8 CmMfxZCs|TerPasLzd [E] [Pto|Eto] [AmxImpClrmp], фаза продолжения 12-18 MfxZCs|TerPasLzd [E] [Pto|Eto] [AmxImpClrMp]). 6 пациентам (11,1%) была произведена замена аминогликозида (амикацин, канамицин) на капуреомицин, в связи с выявленной устойчивостью. Всего коррекция химиотерапии была проведена по результатам посева 24 пациентам (44,4%). Средний срок коррекции химиотерапии, как и в 1 группе, составил 4 недели.

В 3 группе пациентов, так как они исходно получали I РХТ, коррекция химиотерапии потребовалась всем 55 больным (100%). Режим химиотерапии был изменен на IV у 31 (56,4%) пациента с МЛУ МБТ и у 14 пациентов с преШЛУ (25,5%). V РХТ был назначен 18,1% (10 случаев) с ШЛУ МБТ. Средний срок коррекции химиотерапии составил 10 недель.

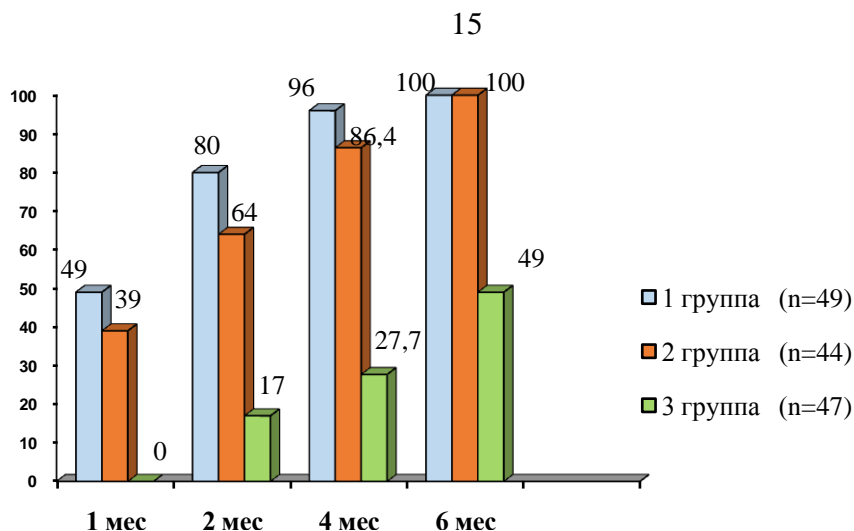
При оценке степени интоксикационного синдрома выявлено, что чаще всего интоксикационный синдром встречался у больных в группе 2 ((43/54) (79,6%)), в группах 1 и 3 отмечался реже, но также более чем в половине случаев (61,8 0(47/76) и 65,4% (36/55))( $p_{1-2}<0,05$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ). При этом в группах 1 и 2 отмечалась более быстрая тенденция к нормализации клинической картины по сравнению с группой 3. Так, через 4 месяца лечения нормализация клинической картины фиксировалась у 37/47 (78,7%) пациентов 1 группы, во 2 группе – 27/43 (62,8%), и 11/36 (30,5%) в 3-й ( $p_{1-2}>0,05$ ,  $p_{2-3}<0,01$ ). К 6 месяцам лечения в группах раннего назначения адекватной химиотерапии (группы 1 и 2) отмечалось купирование интоксикационного синдрома во всех случаях, в группе отсроченного назначения терапии он сохранялся в 11,2% (4/36) случаев ( $p_{2-3}<0,01$ ).

Также для оценки эффективности проводимого лечения оценивалась

нормализация показателей гемограммы. На фоне проводимой терапии наиболее быстрая нормализация показателей клинического анализа крови наблюдалась в 1 и 2 группах. К 6 месяцам лечения лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг формулы не отмечались ни у одного пациента 1 и 2 групп, в 3 группе нормализация этих показателей произошла только в 46% и 90,5% случаев. Лимфопения также отсутствовала у всех больных 1 и 2 групп к 6 месяцам лечения, опережая этот показатель в 3 группе (61,1%). Нормализация СОЭ к 6 месяцам терапии произошла в большинстве случаев у пациентов в 1 группе (97,7%), во 2 группе - в 93,9%, как и остальные показатели, в отличие от 3 группы (83,3%).

Важным критерием, подчеркивающим различия в эффективности терапии, служила динамика прекращения бактериовыделения. До начала терапии отсутствие КУМ в мокроте методом люминесцентной микроскопии наблюдалось у 35,5% (27/76) в 1 группе, 18,5% (10/54) больных 2 группы и 14,5% (8/55) в 3-ей. У большинства пациентов 2 и 3 групп бактериовыделение по методу микроскопии было умеренным ((23/54) 42,6% и (25/55) 45,5%), обильным в (13/54) 24,1% и (12/55) 22% соответственно. Отсутствие бактериовыделения по методу посева отмечалось только в 1 группе в 5/76 случаях (6,6%), то есть результаты картриджного теста служили единственными данными о лекарственной чувствительности МБТ у этих пациентов. Во 2 и 3 группах по методу посева, в отличие от микроскопии, бактериовыделение характеризовалось у большинства больных как обильное ((39/54) 72,2% и (35/55) 64%) или умеренное ((13/54) 24,1% и (15/55) 27%). Преобладание во 2 и 3 группах пациентов, проходивших ранее курсы химиотерапии и имеющих более распространенные деструктивные процессы в легких, может объяснять высокий процент лиц с обильным бактериовыделением в этих группах по сравнению с группой 1.

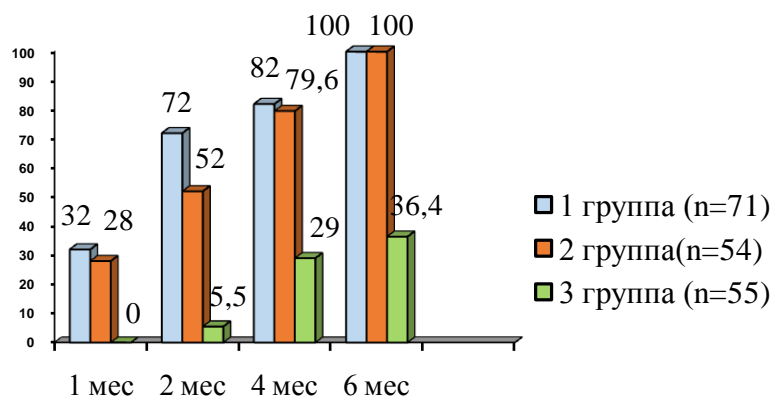
Методом люминесцентной микроскопии исчезновения микобактерий в мокроте наиболее быстро происходило в группе 1, так к 2 месяцам лечения у 80% КУМ в мокроте не определялись. Отсутствие КУМ в мокроте у всех больных этой группы наблюдалось к 6 месяцам лечения (рис. 1).



**Рисунок 1** - Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу люминесцентной микроскопии в группах

Более медленные темпы прекращения бактериовыделения методом микроскопии отмечались в группе 2, так, к 2 месяцам лечения КУМ в мокроте не обнаруживались у 64%, но к 6 месяцам лечения также не определялись ни у одного больного. Таким образом, темпы прекращения бактериовыделения по методу микроскопии в группах 1 и 2 были сопоставимы ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Иная картина представлена в группе 3. Так через 1 месяц лечения ни у одного пациента этой группы не произошло прекращения бактериовыделения методом микроскопии через 2 месяца лечения КУМ были отрицательны только у 17,0% через 6 месяцев лечения этот показатель составил 49%. Разница частоты прекращения бактериовыделения в группах по временным точкам 2 и 6 месяцев достоверна ( $p_{1-3} < 0,01$ ,  $p_{2-3} < 0,05$ ).

По методу посева прекращение бактериовыделения происходило медленнее в сравнении с микроскопией, но также наилучшие результаты были отмечены в группе 1, где к 6 месяцам лечения у всех больных рост микобактерий не происходил. Во второй группе результаты были ниже, но также к 6 месяцам лечения у всех пациентов произошло полное прекращение бактериовыделения ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Медленнее всего прекращение бактериовыделения происходило в группе 3, к 2 месяцам лечения оно прекратилось только у 5,5% больных (в группе 1 и 2 эти показатели составили 72% и 52%), к 6 месяцам лечения только у 36,4% ( $p_{2-3} < 0,01$ )(рис. 2).



**Рисунок 2** - Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева

При оценке распространенности поражения легких в группах больных было установлено, что в 1 группе пациентов в равном количестве оно соответствовало 1-2 сегментам и 1-2 долям (по 45%), 10% пациентов имели поражение, распространяющееся на 3-5 долей. Иная ситуация отмечалась во 2 и 3 группах, где преобладающее число пациентов имело поражение соответствующее 1-2 долям (61,9% и 53% соответственно), большее число лиц в сравнении с группой 1 имели распространенные процессы (3-5 долей), что составило во 2 группе 24,1% (13 человек) и 27% (15 человек) в 3 группе. И наименьшее число больных (8 во 2 группе (14,8%) и 11 в 3-й (20%)) имели ограниченные процессы в легких, занимавшие 1-2 сегмента.

Деструктивные изменения в легких у пациентов в 1 группе отмечались более чем в половине случаев (42/76 (55%)). Большинство пациентов имело деструктивные изменения в легких размером от 2 до 4 см (29/42), что соответствовало 69%; 12% имели мелкие деструкции (до 2 см), и 8/42 (19%) деструктивные изменения, превышающие 4 см. Во 2 и 3 группах также наибольшее число пациентов имело деструкции размером 2-4 см (25 (53,2%) и 30 (61%)). Большие деструктивные изменения имели 14,9% во 2 группе и 12% в 3-й. Небольшие размеры деструктивных изменений наблюдались в 31,9% случаев во 2-й и 27% в 3 группе. Таким образом, всего деструктивные поражения в легких во 2 группе имели 47 человек (87%), 49 в 3 группе (89%) ( $p_{2-3} > 0,05$ ), что достоверно отличалось от 1 группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).



Отличия в группах отмечались также и при анализе характера каверн. Так фиброзные каверны наблюдались чаще в группах 2 и 3 в равных соотношениях (22/47 (46,8%), 22/49 (44,9%)), и значительно реже встречались среди пациентов 1 группы (12/42 (28,6)) ( $p_{1-2} < 0,05$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ). Начинаясь распад (21,4%, 10,6%, 14,3%) и пневмониогенные каверны (23,8%, 17%, 22,4%) во всех группах чаще всего отмечались при инфильтративной форме туберкулеза, реже при диссеминированных формах и туберкулеме. Эластические каверны отмечались в 1 группе у 11 пациентов (26,2%), во 2 – 12/47 (25,6%) и у 9/49 (18,4%) в 3-й группе. Таким образом, деструктивные изменения перспективные по своему характеру в отношении заживления наблюдались чаще в 1 группе по сравнению со 2-й и 3-й, где преобладающими были формы туберкулеза, сопровождающиеся образованием ригидных каверн.

В 1 и 2 группах было отмечено, что наиболее быстрое заживление деструкций отмечалось при малых их размерах (до 2 см). Так в 1 и 2 группах этот показатель через 6 месяцев лечения составил 100%, при этом в 3 группе 84,6%. В группе больных с размерами каверн, превышавших 4 см, что соответствовало в большинстве случаев ригидным кавернам, закрытия полостей не отмечалось. Высокий процент закрытия полостей отмечался в 1 группе и при размерах деструкций 2-4 см (86%), более низкие показатели отмечались при этом во 2 группе (32%), но превосходили таковые в 3 группе (20%) ( $p_{1-2} < 0,01$ ,  $p_{2-3} > 0,1$ ).

К окончанию 6 месяцев чаще всего заживление деструкций наблюдалось в группе 1 – у 30 из 42 больных (71,4%). В группе 2 этот показатель был на более низком уровне ((23/47) 49%), также преимущественно за счет фиброзных каверн, исходно эта часть пациентов была представлена более широко, чем в группе 1, однако показатель был сопоставим с группой 1 ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Самый низкий показатель заживления фиксировался в группе 3 ((17/49) 34,7%) ( $p_{2-3} > 0,1$ ), также низкий уровень в основном был обусловлен наличием фиброзных каверн, однако на другие виды сохранявшихся деструкций приходилось 20,4%. Нами проанализированы частота и сроки заживления всех деструкций, за исключением фиброзных каверн, в 1 группе таких пациентов было 30 человек, заживление

произошло в 100% случаев, во второй группе у 23 из 25 (92%) и у 17 из 27 в 3 группе (63%)( $p_{1-2}>0,05$ ,  $p_{2-3}<0,01$ ).

Темпы рассасывания инфильтративных изменений в легких коррелировали с темпами закрытия деструктивных изменений, несколько опережая их.

При рассмотрении способов заживления деструктивных изменений наилучшие результаты в виде заживления рубцом наблюдались в группе 1 (56,4%), несколько ниже в группе 2 (43,3%) и еще меньше в группе 3 (29,4%)( $p_{1-2}>0,1$ ,  $p_{1-3}<0,05$ ). Формирование туберкулем чаще отмечался в группе 3 (17,6%) по сравнению с группами 1 и 2 (7% и 8,7%).

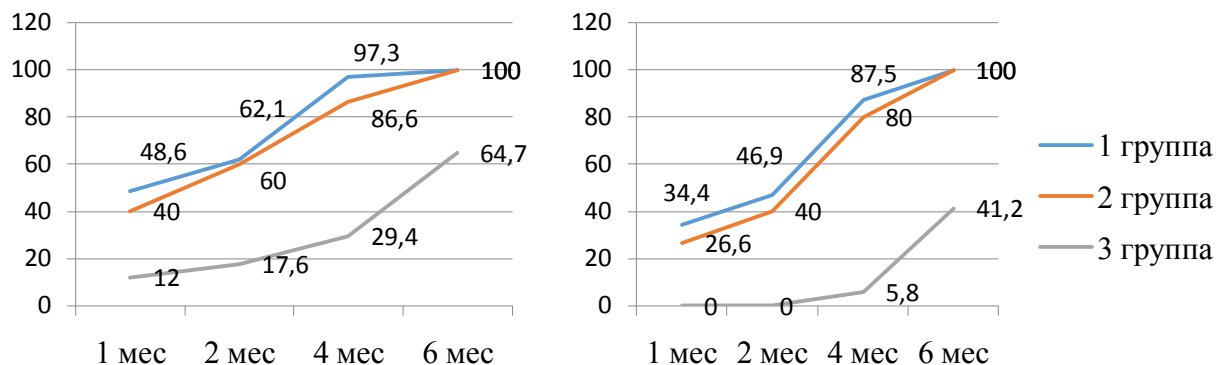
Поскольку на фоне проводимого комплексного лечения у части больных все еще сохранялись деструктивные изменения (15,7% - 1 группа, 44,4% - 2 группа, 58% - 3 группа (от общего числа пациентов в группе)), а также у части пациентов произошло формирование туберкулем, они были направлены на оперативное и эндоскопическое (установка клапанного бронхоблокатора (КББ)) лечение.

Для решения поставленной задачи был проведен анализ эффективности лечения впервые выявленных случаев заболевания. У пациентов с впервые установленным диагнозом во всех 3 группах, то есть в независимости от характера лекарственной устойчивости МБТ, структура клинических форм туберкулеза была идентична, что позволяет судить о том, что исходный характер лекарственной устойчивости МБТ сам по себе не определяет тяжесть поражения легких. Так во всех группах преобладала инфильтративная форма туберкулеза легких (38%, 37,5%, 44%), также часто встречались деструктивные формы: фиброзно-кавернозная (16,4%, 18,7%, 22%), кавернозная (15%, 12,5%, 11%)( $p_{1-2}>0,1$ ,  $p_{1-3}>0,1$ ,  $p_{2-3}>0,1$ ).

При оценке бактериовыделения установлено, что из 55 пациентов 1 группы бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии выявлено у 37 человек (67,3%), во 2 группе - 93,8% (15/16) ( $p_{1-2}<0,05$ ), в 3 группе - 94,4% (17/18) ( $p_{2-3}>0,05$ ). Методом посева у 32/55 пациентов с впервые выявленным заболеванием 1 группы были выявлены МБТ (58,2%), у пациентов 2 и 3 групп культуральный метод исследования мокроты во всех случаях был

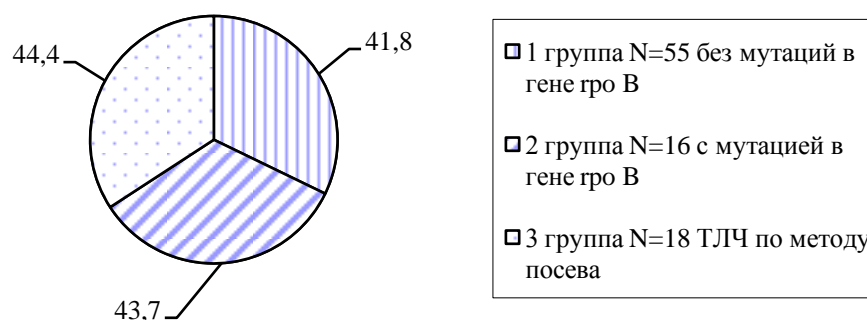
положительным.

Наиболее быстрыми темпами происходило прекращение выделения МБТ в мокроте как методом микроскопии, так и посева у пациентов в группах с ранним назначением адекватной химиотерапии в сопоставимые сроки ( $p_{1-2} > 0,1$ ), опережая показатели в группе отсроченного лечения ( $p_{2-3} < 0,01$ ) (рис.3).



**Рисунок 3** - Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу микроскопии и посева у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в группах

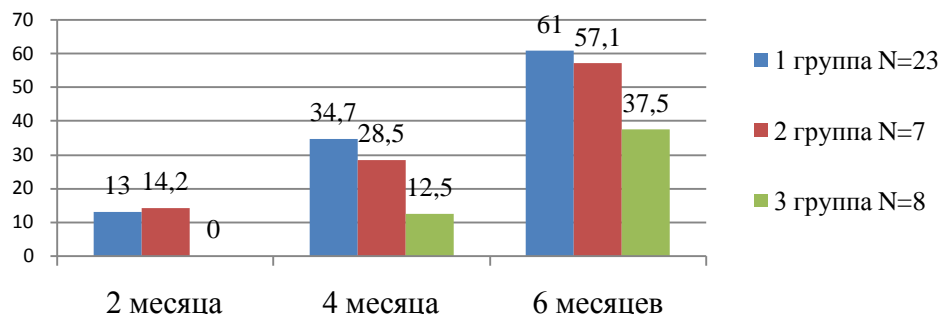
Деструктивные изменения в легких встречались в 23 случаях у пациентов 1 группы, что составило 41,8%, во второй группе зафиксированы у 7/16 человек (43,7%), в 3-й-8/18 случаев (44,4%). Таким образом, все группы оказались сопоставимы по частоте встречаемости деструктивных изменений ( $p > 0,05$ ), как иллюстрирует рисунок 4.



**Рисунок 4** - Частота встречаемости деструктивных изменений легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в группах

Репаративные процессы в легких происходили в сопоставимые сроки в группах

1 и 2 ( $p_{1-2} > 0,05$ ), опережая таковые в группе 3. Заживления деструктивных изменений в легких не происходило у пациентов всех групп при наличии фиброзных каверн, что показывает рисунок 5.



**Рисунок 5** - Частота и сроки заживления деструктивных изменений легких у пациентов с впервые выявленным туберкулезом в группах

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при исходном назначении рациональной схемы лечения у пациентов с впервые выявленными случаями заболевания туберкулезом легких, как с сохраненной лекарственной чувствительностью, так и с наличием МЛУ возбудителя, прекращения бактериовыделения заживления деструктивных изменений в легких удастся добиться в высоком проценте случаев и в более короткие сроки, чем при отсроченном лечении.

## Выводы

1. Выявление лекарственной устойчивости к рифампицину служит маркером множественной лекарственной устойчивости МБТ: частота совпадения рифампицин-резистентности, выявленной молекулярно-генетическим методом с использованием картриджного теста, и МЛУ МБТ посевом на жидкие питательные среды составила 100%, случаев сохранения чувствительности к изониазиду при устойчивости к рифампицину не выявлено.
2. МЛУ МБТ характеризуется многообразием: устойчивость к изониазиду, рифампицину сочеталась с устойчивостью к другим препаратам 1-го ряда - в 56%; к препаратам 1-го и 2-го ряда - 44%. Устойчивость МБТ к аминогликозидам

выявлялась у 12,8%, к фторхинолонам - в 11,9%, широкая лекарственная устойчивость - в 19,3%.

3. Структура клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя. При сравнении структуры клинических форм впервые выявленных случаев в группах лекарственно чувствительного туберкулеза и МЛУ ТБ результаты были сопоставимы ( $p > 0,05$ ), наиболее распространенной формой была инфильтративная (38% и 37% соответственно), диссеминированная встречалась – в 13% и 18,7%, фиброзно-кавернозная - в 16,4% и 18,7 %.

4. Эффективность лечения в группе больных с МЛУ туберкулезом, получавших 4 РХТ по результатам ускоренного определения рифампицин-резистентности молекулярно-генетическим методом с использованием картриджного теста значительно выше по клинико - лабораторным показателям: купирование интоксикационного синдрома к 4 месяцам лечения наступило в группе с ранним назначением химиотерапии у 78% пациентов, по сравнению с 54% больных, получавших отсроченное лечение ( $p < 0,05$ ). Нормализация гемограммы через 6 месяцев лечения произошла в 96% случаев по сравнению с 44,6% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

5. Прекращение бактериовыделения в группе больных с МЛУ туберкулезом, изначально получавших 4 РХТ по результатам ускоренного определения рифампицин-резистентности с использованием картриджного теста, отмечается значительно быстрее и чаще, чем в группе с отсроченным назначением лечения по результатам ТЛЧ культуральным методом: через 6 месяцев лечения абациллирование мокроты по микроскопии составило в группах 100% и 49% ( $p < 0,05$ ), методом посева 100% и 36,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

6. Заживление деструктивных изменений легких отмечалось чаще в группе больных с МЛУ туберкулезом, режим химиотерапии которым назначался по результатам ускоренного определения рифампицин-резистентности с использованием картриджного теста по сравнению с группой, коррекция химиотерапии которой проводилась по методу посева на плотных питательных

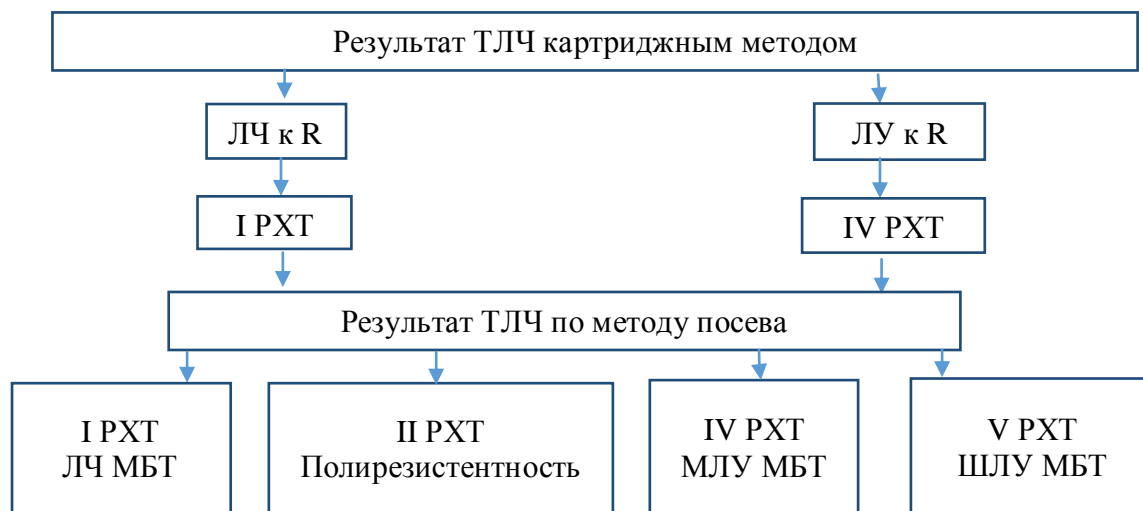
средах. Заживление деструкций через 6 месяцев лечения в группах составило 92 и 63% ( $p < 0,05$ ).

7. Высокая эффективность лечения у пациентов с впервые выявленными случаями заболевания туберкулезом легких вне зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя может быть достигнута при исходном назначении рациональной схемы лечения. Бактериовыделение у пациентов с ранним назначением терапии в группах с ЛЧ и МЛУ МБТ достигнуто в 100% случаев через 6 месяцев лечения, при отсроченной терапии – в 41,2% ( $p < 0,05$ ). Заживление деструктивных изменений в легких происходило в сопоставимые сроки вне зависимости от исходной лекарственной устойчивости МБТ ( $p > 0,05$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Картриджный метод рекомендуется для выявления МЛУ МБТ при обследовании впервые выявленных больных туберкулезом легких, после неэффективного лечения, с рецидивами при отсутствии у них данных о МЛУ МБТ.
2. Тестирование мокроты при обследовании больных туберкулезом легких целесообразно проводить на догоспитальном этапе с целью выявления бактериовыделения и направления больного в отделение для лечения МЛУ – форм туберкулеза в случаях выявления резистентности к рифампицину.
3. При лекарственной устойчивости к рифампицину по картриджному методу культуральный метод на жидких средах проводится на препараты 1 и 2 ряда одновременно, при лекарственной чувствительности - только на препараты 1 ряда.
4. Назначение химиотерапии при выявлении чувствительности к рифампицину картриджным методом необходимо осуществлять по 1 режиму химиотерапии с последующей коррекцией лечения по методу пропорций, в случае выявления моно-, полирезистентности и МЛУ МБТ.
5. При выявлении устойчивости к рифампицину по результатам картриджного теста целесообразно исходное назначение 4 режима химиотерапии с последующей коррекцией по результатам ТЛЧ культуральными методами.

6. Алгоритм назначения химиотерапии в зависимости от результатов картриджного теста с последующей коррекцией по результатам ТЛЧ по методу пропорций при культивировании в жидкой среде с автоматизированным учетом роста МБТ представлен на рисунке 6:



**Рисунок 6** – Алгоритм назначения режима химиотерапии по результатам картриджного теста

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ранняя диагностика множественной лекарственной устойчивости МБТ с помощью теста XPERT MTB/RIF / М.В. Буракова, А.Г. Самойлова, Л.Н. Черноусова, И.А. Васильева // Материалы конференции «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». - 2012.-С.-Петербург.- с. 213-215.
2. Сравнение картриджной технологии Xpert MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности / С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова, Е.Е. Ларионова, М.В. Буракова, И.А. Васильева, Л.Н. Черноусова // Туберкулез и социально значимые заболевания –2013.- № 2.-С.25-29.
3. Буракова, М.В. Определение лекарственной устойчивости МБТ ускоренным методом Xpert MTB/RIF при туберкулезе легких / М.В. Буракова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и

студентов с международным участием, посвященная 70 – летию Кемеровской области «Проблемы медицины и биологии».- 2013.-Кемерово.-с.40.

4. Буракова, М.В. Влияние ускоренного определения лекарственной устойчивости с помощью теста «Xpert MTB/RIF» на эффективность химиотерапии туберкулеза легких / М.В. Буракова // Материалы Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. -2013.-Москва.-с.9-10.

5. Буракова, М.В. Влияние ускоренного определения лекарственной устойчивости МБТ на длительность стационарного этапа лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М.В. Буракова // Сборник тезисов II Конгресса Национальной Ассоциации фтизиатров.-2013.-С.-Петербург-с.131-132.

6. Буракова, М.В. Совершенствование химиотерапии больных лекарственно устойчивым туберкулезом с использованием ускоренного метода определения рифампицин-резистентности «Xpert MTB/RIF» / М.В. Буракова // Туберкулез и болезни легких. – 2014.- №9. - С.13-14.

7. Буракова, М.В. Влияние ускоренного определения лекарственной устойчивости на эффективность химиотерапии туберкулеза легких / М.В. Буракова // Материалы Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. - 2014.- Москва-с.-38-40.

8. Буракова, М.В. Эффективность химиотерапии МЛУ туберкулеза, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности / М.В. Буракова // Материалы Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом.- 2016.-Москва.

9. Влияние экспресс-детекции резистентности M.Tuberculosis к рифампицину на эффективность химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / А.Г. Самойлова, М.В. Буракова, И.А. Васильева, В.В. Ленская, Э.В. Ваниев // Туберкулез и болезни легких. – 2016.-



№9.- С.16-21.

10. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя / М.В. Буракова, И.А. Васильева, Э.В. Ваниев, Т.Р. Багдасарян, А.Г. Самойлова // Туберкулез и болезни легких – 2017г №11.-С.63-66.
11. The role of Xpert MTB/RIF test in the effectiveness of treatment of MDR TB patients / I.Vasilyeva, A.Samoilova, M.Burakova, S.Andreevskaya, T.Smirnova, E.Larionova // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2013. – 17(12). - S 472. -PC-877-03.
12. Influence of early diagnostics with Xpert MTB/RIF on MDR TB patients treatment efficacy / I.Vasilyeva, A.Samoilova, M.Burakova, T.Bagdasaryan, E.Larionova, L.Chernousova // EurRespir J 2015. – Volume 46- Suppl. 59. -PA 3338.

### **Список сокращений**

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерия туберкулеза;

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;

ПТП – противотуберкулезный препарат;

РХТ – режим химиотерапии;

ТЛЧ – тесты лекарственной чувствительности;

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.