

И.Г. Фелькер, О.В. Филинук, Г.В. Янова, Л.Н. Буйнова, О.В. Анастасов

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МБТ

Сибирский государственный медицинский университет (Томск)  
Томская областная клиническая туберкулезная больница (Томск)

*С целью выявления предикторов неудачного исхода противотуберкулезной терапии проведен сравнительный анализ данных рентгенологической картины и спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания до лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно лекарственно-устойчивые *M. Tuberculosis*.*

**Ключевые слова:** туберкулез легких, МЛУ, лечение, DOTS-PLUS

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DATA OF RADIOLOGICAL PICTURE AND SPECTRUM OF DRUG RESISTANCE *M. TUBERCULOSIS* IN PATIENTS SUFFERING FROM MDR-TB

I.G. Felker, O.V. Filinuk, G.V. Yanova, E.V. Nekrasov, L.N. Buinova, O.V. Anastasov

Siberian State Medical University, Tomsk  
Tomsk regional clinical tubercular hospital, Tomsk

*For the purpose of revealing predictors failure outcome of antitubercular therapy we have executed comparative analysis of the data of a radiological picture and spectrum of drug resistance *M. Tuberculosis* in sputum of patients suffering from multidrug resistance tuberculosis before treatment.*

**Key words:** pulmonary tuberculosis, MDR, treatment, DOTS-PLUS

В последние годы уровень заболеваемости туберкулезом (ТБ) в России остается на стабильно высоком уровне, что может быть обусловлено как рядом социально-экономических причин, так и глобальным распространением лекарственной устойчивости возбудителя заболевания [2, 4, 5]. Развитие резистентности микобактерий туберкулеза (МБТ) наблюдается в отношении всех известных в настоящее время противотуберкулезных препаратов (ППП) [7, 10]. Особенно опасными являются МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), устойчивые к двум самым мощным противотуберкулезным препаратам - изониазиду и рифампицину, а появление суперустойчивых штаммов МБТ (такие штаммы устойчивы не только к рифампицину и изониазиду, но и ко всем фторхинолонам и, как минимум, к одному из трех инъекционных препаратов второй линии (капреомицину, канамицину или амикацину) грозит качественно новым витком эпидемии туберкулеза в мире, так как в этом случае развивается ситуация, когда возможности химиотерапии практически исчерпаны [12]. С 2000 г. на территории Российской Федерации (Томская область) под эгидой Комитета Зеленого Света (ВОЗ) реализуется программа DOTS-PLUS, направленная на лечение пациентов с МЛУ ТБ. При лечении используется индивидуализированное назначение химиотерапии исходя из установленного спектра ЛУ МБТ. Пациенты получают не менее 5-6 ППП с использованием препаратов первого и второго ряда, зарегистрированных на территории Российской Федерации, таких как, пиразинамид,

этамбутол, канамицин, капреомицин, амикацин, циклосерин, этионамид, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, амоксиклав и ПАСК. По данным отчетов, эффективность лечения пациентов, пролеченных по программе DOTS-PLUS, колеблется в диапазоне от 61 до 77 %. При этом неудачи в лечении регистрируются в 3 – 14 % случаев [1, 6, 9, 11]. С целью выявления предикторов негативных исходов лечения нами были проанализированы данные бактериологического и рентгенологического методов обследования у пациентов с МЛУ МБТ до лечения, пролеченных по программе DOTS-PLUS с 2000 по 2008 гг.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа были использованы результаты рентгенологического и микробиологического методов обследований 200 пациентов, полученные в момент начала лечения пациентов по программе DOTS-PLUS. В исследование были включены как пациенты с впервые выявленным туберкулезным процессом, так и с повторными случаями заболевания. Лечение проводилось на базе Томской областной клинической туберкулезной больницы и Томского областного противотуберкулезного диспансера с сентября 2000 г. по сентябрь 2008 г. В основную группу были включены пациенты с неудачей в лечении ( $n = 100$ ), в группу сравнения вошли эффективно пролеченные больные ( $n = 100$ ). В ходе исследования пациенты, умершие не от туберкулеза, были исключены. Всем пациентам проведено полное клиническое, рентгенологическое и

микробиологическое обследование в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ. Исследование мокроты на МБТ осуществлялось методами люминесцентной микроскопии и посева патологического материала на твердые питательные среды. Чувствительность к ПТП определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Массивным бактериовыделением считалось, если было обнаружено более 10 МБТ в поле зрения и более 100 колоний при посеве на питательную среду; умеренным – от 1 до 10 МБТ в поле зрения и рост от 20 до 100 колоний; скудным – выявление единичных микобактерий в препарате и рост от 1 до 20 колоний. Анализ данных рентгенологического обследования производился на основании рентгенограмм органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, а также прямых и боковых томограмм. Рентгенологическая характеристика патологического процесса в легких регистрировалась по следующим характеристикам: распространенность поражения, интенсивность затемнения (малая, средняя, высокая); деструкция в легочной ткани: количество, четкость границ и размеры зон деструкции в легочной ткани (размеры полостных образований, определяемые по наибольшему диаметру, а при множественных деструкциях по диаметру наибольшей каверны); патология плевры (наличие в плевральной полости экссудата, а также плевральных спаек, шварт); бронхогенное обсеменение (наличие очагов бронхогенного обсеменения до 10 и более 10). Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи статистического пакета STATISTICA 6.0 for Windows. Данные представлены в виде  $X \pm \sigma$ , где  $X$  – среднее значение, а  $\sigma$  – стандартное отклонение. Проверку достоверности различий производили с использованием непараметрических критериев: U-критерия Манна – Уитни (сравнения данных пациентов основной и контрольной групп), W-критерия Вилкоксона (сравнения данных при исследовании динамики показателя внутри каждой группы). Заключение о достоверности различий номинальных переменных делали с использованием двустороннего точного теста Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [4, 11].

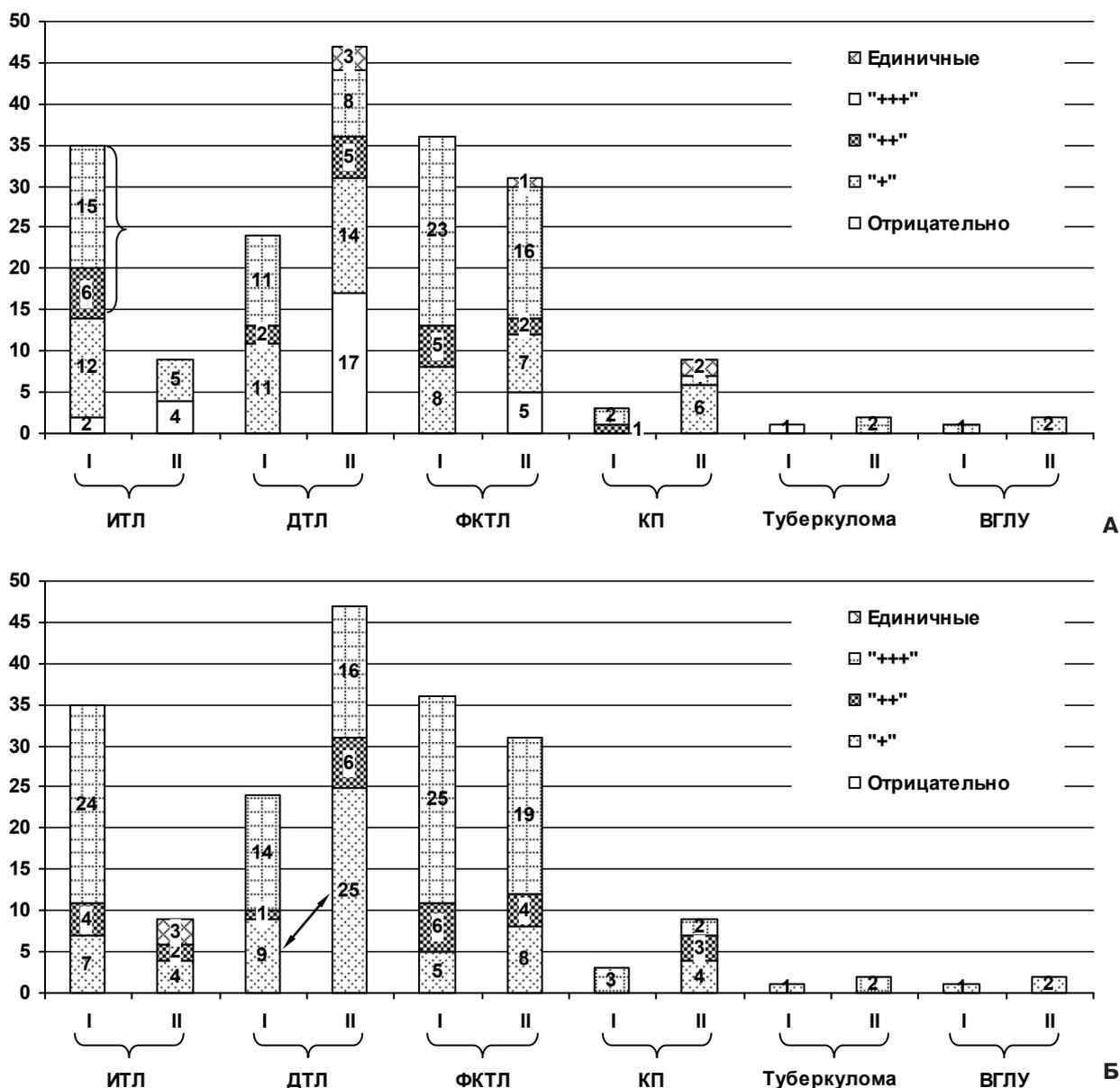
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов варьировал от 16 до 75 лет, мужчин в группе обследованных лиц было втрое больше, чем женщин (74 и 26 % соответственно). Традиционно в двух группах преобладала инфильтративная форма заболевания (35 и 47 %,  $p = 0,11$ ). Обращает на себя внимание, что в основной группе пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом было в четыре раза больше, чем в группе сравнения (36 и 9 % соответственно,  $p < 0,001$ ). При этом у пациентов основной группы рецидив заболевания регистрировался значительно чаще, чем у больных с благоприятным исходом заболевания (23 и 10 % соответственно,  $p = 0,021$ ), а доля пациентов с хронически текущим туберкулезным процессом составила 17 % (5 % во 2-й группе,  $p = 0,013$ ). Общий

срок лечения пациентов по программе DOTS-PLUS в основной группе составил 465 дней (медиана 453), а у пациентов контрольной группы 597 дней (медиана 564;  $p < 0,001$ ). При этом среднее количество дней стационарного лечения у пациентов с отрицательным исходом заболевания было 280,5 дня (медиана 195,0) с колебанием от 15 до 1411 дней, в среднем пациенты второй группы во время лечения по программе DOTS-PLUS провели в стационаре 254,6 дня (медиана 267,5) с колебанием от 5 до 716 дней ( $p = 0,44$ ). При анализе рентгенологической характеристики туберкулезного процесса было установлено, что у 80 % пациентов, у которых было зарегистрировано неэффективное лечение, до начала противотуберкулезной терапии было выявлено субтотальное и тотальное поражение легочной ткани (у 18 % пациентов в контрольной группе,  $p < 0,001$ ). Высокая интенсивность тенеобразования в легочной ткани у каждого четвертого пациента в 1-й группе ( $p = 0,031$ ) свидетельствовала о преобладании казеозно-экссудативного компонента воспаления в ней. Примечательно, что в группе сравнения почти каждый четвертый пациент не имел на рентгенограмме признаков деструкции легочной ткани ( $p = 0,007$ ), либо диаметр зоны деструкции был менее 1 см ( $p = 0,037$ ). У пациентов основной группы, напротив, почти в половине случаев были зарегистрированы сформированные каверны ( $p = 0,026$ ), которые носили множественный характер ( $p = 0,042$ ) и имели диаметр 4–6 см ( $p = 0,042$ ). Оценивая наличие очагов отсева в легочной ткани, мы обнаружили, что у пациентов основной группы они носили множественный, а у пациентов контрольной группы – единичный характер ( $p < 0,001$ ). Также они различались и по морфологическим характеристикам: так у пациентов первой группы чаще выявлялся полиморфизм очагов ( $p < 0,001$ ), связанный с различными сроками их формирования в легочной ткани, что является отражением волнообразного течения туберкулезного процесса; на рентгенограммах больных, вошедших во вторую группу, очаги характеризовались малой и средней интенсивностью и нечеткими контурами ( $p < 0,001$ ). Анализ массивности бактериовыделения на начальном этапе лечения у пациентов основной и контрольной групп выявил статистически значимые различия. В основной группе у 52 % больных было обнаружено при микроскопии более 10 МБТ в поле зрения ( $p < 0,001$ ), у 66 % пациентов – рост более 100 колоний при посеве ( $p < 0,001$ ). В то время как скудное и умеренное бактериовыделение регистрировалось у подавляющего большинства пациентов группы контроля. Так, при люминесцентной микроскопии не удалось выявить МБТ у 26 % больных второй группы ( $p < 0,001$ ), единичные МБТ были обнаружены у 6 % и бактериовыделение – у 34 %. При посеве на плотные питательные среды у 43 % пациентов группы сравнения регистрировался скудный рост МБТ ( $p = 0,002$ ). При этом массивность бактериовыделения была ассоциирована с различными клиническими формами туберкулеза-

ного процесса. На момент начала лечения по программе DOTS-PLUS у пациентов основной группы с инфильтративным туберкулезом легких умеренное и массивное бактериовыделение (микроскопия мазка мокроты) встречалось статистически чаще, чем у пациентов группы сравнения ( $p = 0,029$ ;  $p < 0,001$ ). Было выявлено, что у пациентов с диссеминированным туберкулезом, излеченных от МЛУ ТБ на начальном этапе, результаты микроскопии мокроты чаще были отрицательными ( $p < 0,001$ ), а посевы мокроты на плотные питательные среды чаще регистрировали скудное бактериовыделение ( $p = 0,004$ ), чем у пациентов с диссеминированным процессом из основной группы (рис. 1). Анализ ЛУ МБТ на начальном этапе лечения к

противотуберкулезным препаратам показал, что у пациентов основной группы статистически достоверно чаще регистрировалась резистентность МБТ к пиразинамиду (Z) (14 и 2 % соответственно,  $p = 0,003$ ), этамбутолу (E) (56 и 35 % соответственно,  $p = 0,004$ ), офлоксацину (OfI) (20 и 6 % соответственно,  $p = 0,005$ ), этионамиду (Eth) (40 и 7 % соответственно,  $p < 0,001$ ) и канамицину (K) (70 и 42 % соответственно,  $p < 0,001$ ) чем у пациентов группы контроля. Для определения предикторной роли наличия ЛУ МБТ к определенным сочетаниям ПТП в патогенезе неудачного исхода лечения, были высчитаны отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) (табл. 1). Наличие резистентности к комбинации препаратов первого ряда,



**Рис. 1.** Результаты массивности бактериовыделения методом микроскопии мазка (А) и посева мокроты (Б) больных МЛУ ТБ (до начала терапии). **Примечание:** I – основная группа (неэффективное лечение), II – контрольная группа (эффективное лечение). ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких, ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких, ФКТЛ – фиброзно-кавернозный туберкулез легких, КП – казеозная пневмония, ВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Оценка рисков негативного исхода лечения больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТП

Спектр лекарственной устойчивости МБТ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ
HRS, HR	<0,001	0,19	0,09–0,39
HRSE, HRSEZ, HRS Pas	1,0	1,11	0,45–2,75
HRSK, HRSEK, HRSK Pas, HRSEZK	0,006	0,29	0,12–0,69
HRS Eth, HRSEK Eth, HRSEZK Eth, HRSEZ Eth	<b>0,001</b>	<b>4,20</b>	<b>1,71–10,27</b>
HRSK Cap Pas, HRSEK Cap, HRSK Cap	<b>0,05</b>	<b>2,16</b>	<b>1,05–4,44</b>
HRSE K Cap Ofi Pas, HRSK Eth Cap Ofi, HRSK OFL Pas, HRSEK Eth Cap Ofi	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,92</b>	<b>1,50–10,23</b>

к К и Eth чаще встречается у пациентов основной группы ( $p = 0,001$ ) и повышало риск негативного исхода лечения более чем в четыре раза (ОШ 4,2; ДИ 1,71 – 10,27). Резистентность МБТ с комбинациями ПТП первого и второго ряда с одновременной устойчивостью к Ofi также увеличивает риск неудачи в лечении почти в четыре раза (ОШ 3,92; ДИ 1,50 – 10,23). При этом устойчивость МБТ к тем же комбинациям ПТП, но без Ofi, с обязательной резистентностью к Cap, увеличивало вероятность неблагоприятного исхода более чем в два раза (ОШ 2,16; ДИ 1,05 – 4,44). В то же время, устойчивость МБТ к сочетанию H, R и H, R, S чаще регистрировалась у пациентов группы контроля ( $p < 0,001$ ).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие у пациентов рецидива или хронического течения туберкулезного процесса существенно влияет на отрицательный исход лечения по программе DOTS-PLUS. Рентгенологическими предикторами неэффективности лечения больных с МЛУ ТБ являются обширные двусторонние деструктивные поражения легких с наличием полиморфных очагов бронхогенного обсеменения и выраженным фиброзным компонентом. Бактериовыделение у пациентов МЛУ ТБ с «неудачей» в лечении на начальном этапе характеризовалось большей массивностью, также регистрировалась сочетанная резистентность МБТ к ПТП первого и второго ряда, с обязательным включением этионамида, офлоксацина и канамицина, которая повышала риск неэффективного лечения почти в четыре раза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания: практич. руководство / под ред. А.К. Стрелиса, А.А. Стрелиса. – Томск: Красное Знамя, 2007. – 256 с.

2. Кузьмина Н.В., Мусатова Н.В., Мельников Е.В. Течение и эффективность лечения диссеминированного туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 38 – 42.

3. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. Пособие для биологич. спец. вузов. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.

4. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5 – 14.

5. Паролина Л.Е. и др. Причины неэффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у лиц с единичными деструкциями // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 71 – 75.

6. Bhargava A., Jain Y. The revised national tuberculosis control programme in India: Time for revision of treatment regimens and rapid up scaling of DOTS-Plus initiative // Natl Med. J. Ind. – 2008. – N 21. – P. 27 – 31.

7. Gheorghe M., Rodica M. Evaluation of a multidrug resistant TB in children with HIV infection // Europ. Resp. J. – 2004. – Suppl. 48, Vol. 28. – P. 2712.

8. Harris M., Taylor G. Medical statistics made easy. – London: Taylor and Francis, 2006. – 114 p.

9. Singla R. et al. Seven-year DOTS-Plus pilot experience in India: results, constraints and issues // Internat. J. Tub. Lung Dis. – 2009. – N 13. – P. 976 – 981.

10. Srivastava G., Agarawal S. Impact of HIV infection on drug resistance pattern of antituberculosis drugs in PTB cases in Eastern Uttar Pradesh (India) // Europ. Resp. J. – 2004. – Suppl. 48, Vol. 28. – P. 2706.

11. Tahaoglu K. et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey // N. Engl. J. Med. – 2001. – N 345. – P. 170 – 174.

12. Zager M.E., McNeerney R. Multidrug-resistant tuberculosis // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 10.

#### Сведения об авторах

**Фелькер Ирина Геннадьевна** – очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии (634057, г. Томск, ул. 79 Гвардейской дивизии, д. 9вб кв. 25; тел.: +79234185691)

**Филинюк Ольга Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры

**Янова Галина Владимировна** – к.м.н., главный врач ОГУЗ «ТОКТБ», ассистент кафедры

**Буйнова Людмила Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры

**Анастасов Олег Валерьевич** – ассистент кафедры