

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗНЫХ СРОКАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. В. БУРАКОВА<sup>1</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>2</sup>, Э. В. ВАНИЕВ<sup>1</sup>, Т. Р. БАГДАСАРЯН<sup>1</sup>, А. Г. САМОЙЛОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя.

**Материалы и методы:** в исследование включено 89 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, являвшихся на момент выявления бактериовыделителями (как минимум посев). Все пациенты разделены на группы: 1-я группа (55 человек) – пациенты, выделявшие микобактерии туберкулеза (МБТ) с чувствительностью к рифампицину (по данным картриджного метода и посева), 2-я группа (16 человек) – пациенты, выделявшие МБТ с резистентностью к рифампицину (по данным картриджного метода и посева), 3-я группа (18 человек) составлена ретроспективно из пациентов, выделявших МЛУ МБТ (метод посева).

**Результаты.** Структура клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя. Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких может быть достигнута при изначальном назначении схемы химиотерапии по данным картриджного теста с последующей коррекцией по результатам метода пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ. При этом условии сроки заживления деструктивных изменений в легких не зависели от лекарственной устойчивости МБТ, а прекращение бактериовыделения достигнуто у всех пациентов 1-й и 2-й групп 71 (100 ± 1,6%) к 6 мес. лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, химиотерапия туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, картриджный метод

**Для цитирования:** Буракова М. В., Васильев И. А., Ваниев Э. В., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66

## EFFICIENCY OF PULMONARY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN NEW CASES DEPENDING ON THE TIME OF DRUG RESISTANCE DETECTION

M. V. BURAKOVA<sup>1</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>2</sup>, E. V. VANIEV<sup>1</sup>, T. R. BAGDASARYAN<sup>1</sup>, A. G. SAMOYLOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The objective of the study is to compare the efficiency of chemotherapy in new pulmonary tuberculosis patients depending on the time when multiple drug resistance was detected.

**Materials and subjects:** 89 new patients with pulmonary tuberculosis were enrolled into the study, they all had a positive result of sputum test (at least, culture). All patients were divided into 3 groups: Group 1 (55 persons) included those with mycobacteria susceptible to rifampicin (as per the cartridge test and culture), Group 2 (16 persons) - patients resistant to rifampicin (as per the cartridge test and culture), and Group 3 (18 persons) was formed retrospectively and included patients with MDR (confirmed by culture).

**Results.** The structure of clinical forms of tuberculosis among new cases does not depend on the drug resistance of mycobacteria. High treatment efficiency can be achieved in the new pulmonary tuberculosis cases if the initial treatment regimen was prescribed based on the results of the cartridge test with consequent correction depending on the results of the proportional method on liquid media in the automated system detecting growth of mycobacteria. If the above is provided the time of destruction healing did not depend on the drug resistance of mycobacteria, and sputum conversion was achieved in all patients of Groups 1 and 2, 71 (100 ± 1.6%) by the 6th month of treatment.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria, chemotherapy of multiple drug resistant tuberculosis, cartridge method

**For citations:** Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V., Bagdasaryan T.R., Samoylova A.G. Efficiency of pulmonary tuberculosis chemotherapy in new cases depending on the time of drug resistance detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 63-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66

Россия по-прежнему остается в числе стран с высоким бременем туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), несмотря на улучшение основных эпидемиологических показателей [7, 8]. Низкая эффективность лечения больных МЛУ-ТБ – известный

факт [1, 4], в значительной мере обусловленный несвоевременным выявлением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения одобрила к применению полностью автоматизированный метод ускоренной диагностики туберкулеза,

способный с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (2 ч) обнаруживать в клинических образцах ДНК МБТ и ген *rpoB*, связанный с устойчивостью к рифампицину [5, 6].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя.

### Материалы и методы

В исследование включено 89 пациентов с впервые установленным диагнозом туберкулеза легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2007-2009, 2012-2013 гг. Условием включения в исследование пациентов являлось наличие бактериовыделения (как минимум методом посева для пациентов 2-й и 3-й групп) или только обнаружение ДНК МБТ для 1-й группы. Всем пациентам было проведено клиническое, рентгенолабораторное обследование. Условия не включения: ВИЧ-положительный статус, беременность, возраст до 18 лет, плохая приверженность лечению, декомпенсация любой системы организма.

Микробиологическая диагностика мокроты на МБТ включала микроскопию, культуральные исследования – посев на жидких средах с постановкой тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Наряду с вышеперечисленными методами, 71 пациенту (1-й и 2-й групп) было проведено тестирование образца мокроты картриджным методом на анализаторе «GeneXpert» с использованием картриджей «GeneXpert MTB/RIF».

Динамическое рентгенологическое исследование легких проводили 1 раз в 2 мес. Компьютерную томографию органов грудной клетки выполняли по показаниям, но не позднее 6 мес. от начала лечения.

Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили 55 человек, у которых картриджным методом была определена чувствительность МБТ к рифампицину, им был назначен I режим химиотерапии (РХТ); во 2-ю группу включено 16 пациентов, у которых картриджным методом выявлена устойчивость МБТ к рифампицину и назначен IV РХТ, коррекция химиотерапии в этих группах проводилась позже, по готовности результатов метода пропорций; 3-я группа составлена ретроспективно, в нее подряд включено 18 пациентов с впервые выявленным МЛУ-ТБ легких, которым был эмпирически назначен I РХТ, так как о МЛУ возбудителя у них стало известно через 2-3 мес. по результатам ТЛЧ методом абсолютных концентраций (картриджный метод еще не применялся), тогда же была проведена коррекция химиотерапии – назначение IV РХТ с учетом чувствительности к конкретным ПТП. Все ПТП пациентам, включенным в исследование, назначали в стандартных суточных дозировках.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Excel и Biostat. Для оценки отличий показателей использовалась достоверность 95% и выше, т. е.  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ эффективности лечения проведен по критериям «прекращение бактериовыделения» методом посева и «заживление полостей распада». У пациентов во всех 3 группах, то есть вне зависимости от характера лекарственной устойчивости МБТ, структура клинических форм туберкулеза была аналогична. Это указывает на то, что характер лекарственной устойчивости МБТ при выявлении не определяет тяжесть поражения легких. В 1, 2, 3-й группах преобладала инфильтративная форма туберкулеза (21/55 (38%); 6/16 (37,5%); 8/18 (44%);  $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ), также часто встречалась фиброзно-кавернозная форма (9/55 (16,4%); 3/16 (18,7%); 4/18 (22%);  $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ;  $p_{1-3} > 0,05$ ) (табл.).

**Таблица. Структура клинических форм туберкулеза легких в исследуемых группах**

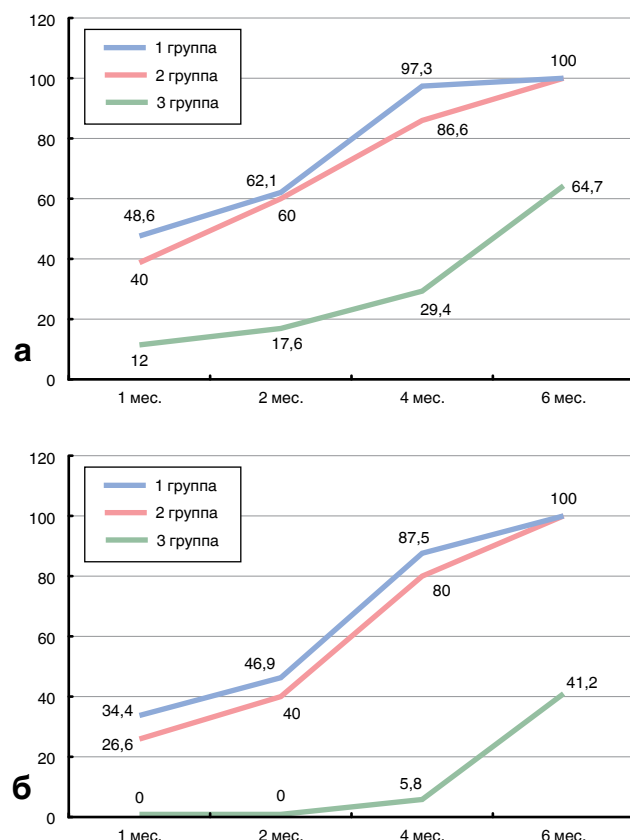
*Table. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in the Groups*

| Клиническая форма туберкулеза | 1-я группа, n = 55 |      | 2-я группа, n = 16 |      | 3-я группа, n = 18 |      | $\chi^2$                                                     |
|-------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------------------------------------------------|
|                               | абс.               | %    | абс.               | %    | абс.               | %    |                                                              |
| инфильтративная               | 21                 | 38,0 | 6                  | 37,5 | 8                  | 44,0 | $p_{1-2} > 0,05$ ;<br>$p_{2-3} > 0,05$ ;<br>$p_{1-3} > 0,05$ |
| диссеминированная             | 7                  | 13,0 | 3                  | 18,7 | 2                  | 11,0 |                                                              |
| кавернозная                   | 8                  | 15,0 | 2                  | 12,5 | 2                  | 11,0 |                                                              |
| туберкулема                   | 8                  | 15,0 | 2                  | 12,5 | 2                  | 11,0 |                                                              |
| фиброзно-кавернозная          | 9                  | 16,4 | 3                  | 18,7 | 4                  | 22,0 | $p_{1-2} > 0,05$ ;<br>$p_{2-3} > 0,05$ ;<br>$p_{1-3} > 0,05$ |
| казеозная пневмония           | 2                  | 3,6  | –                  | –    | –                  | –    |                                                              |
| Всего                         | 55                 | 100  | 16                 | 100  | 18                 | 100  |                                                              |

Оценка бактериовыделения показала, что достоверных различий по частоте и массивности между 2-й и 3-й группами не было, а в 1-й группе достоверно реже встречалось массивное бактериовыделение: в 1-й группе бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии выявлено у 67,3% (37/55), во 2-й группе – у 93,8% (15/16) ( $p_{1-2} < 0,05$ ); в 3-й группе – у 94,4% (17/18) ( $p_{1-3} < 0,05$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ). Методом посева в 1-й группе МБТ выявлены у 58,2% (32/55) пациентов, во 2-й и 3-й группах результат культурального метода исследования мокроты во всех случаях был положительным (по условиям включения в исследование).

Более быстрыми темпами произошло прекращение выделения МБТ в мокроте, как по методу микроскопии, так и посева у пациентов 1-й и 2-й групп ( $p_{1-2} > 0,05$ ), с изначальным назначением адекватной

химиотерапии, опережая показатели в 3-й группе с эмпирической стартовой химиотерапии ( $p_{1-3} < 0,05$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ) (рис. 1).

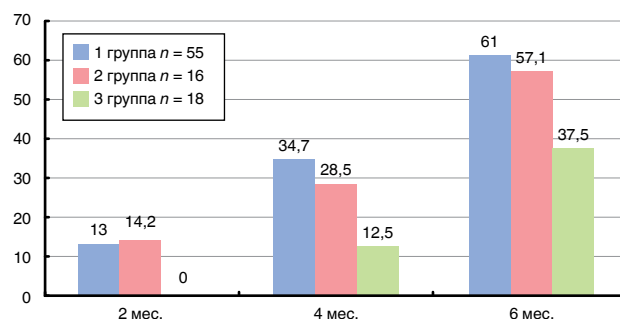


**Рис. 1.** Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу микроскопии (а) и посева (б)

**Fig. 1.** Frequency and time of sputum smear (a) and culture (b) conversion

Деструктивные изменения в легких были у 41,8% (23/55) пациентов 1-й группы, у 43,7% (7/16) пациентов 2-й группы, у 44,4% (8/18) пациентов 3-й группы. Все группы оказались сопоставимы по частоте деструктивных изменений ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{2-3} > 0,05$ ,  $p_{1-3} > 0,05$ ).

Репаративные процессы в легких происходили в сопоставимые сроки в 1-й и 2-й группах ( $p_{1-2} > 0,05$ ), опережая таковые в 3-й группе. Заживления деструктивных изменений в легких не происходило у пациентов всех групп при наличии фиброзных каверн (рис. 2) и тогда для их лечения в сроки после 6 мес. использовали метод клапанной бронхоблокации [2] или хирургические методы [3]. Применение этих методов позволило достичь очень высокие по-



**Рис. 2.** Частота и сроки заживления деструктивных изменений легких в исследуемых группах

**Fig. 2.** Frequency and time of pulmonary destructive lesions healing in the Groups

казатели излечения каверн, которые в этой статье не анализируются.

Из приведенных данных видно, что наличие лекарственной устойчивости МБТ не влияет на скорость репаративных процессов, если изначально учитывается при назначении химиотерапии (сравнение 1-й и 2-й групп). Отсутствие информации о МЛУ-ТБ и вынужденное использование эмпирических режимов для стартовой химиотерапии негативно сказывается на сроках закрытия деструктивных изменений в легких (сравнение 2-й и 3-й групп).

## Заключение

Структура клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя. Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких была достигнута (прекращение бактериовыделения у 71 (100 ± 1,6%) пациента в 1-й и 2-й группах к 6 мес. лечения) при изначальном назначении рациональной химиотерапии, основанной на последовательном использовании результатов диагностики лекарственной устойчивости МБТ, сначала полученных картриджным методом, а затем методом пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ. Необходимость использования обоих методов связана со значительной разницей в сроках получения результатов и в спектре тестируемых ПТП. Заживление деструктивных изменений в легких происходило также в сопоставимые сроки при наличии/отсутствии МЛУ МБТ при использовании химиотерапии, основанной на результатах последовательного использования обоих методов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зимина В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 31-38.
2. Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2015. – с. 24
3. Перельман М. И., Отс О. Н., Агкатев Т. В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 5-10.
4. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15.
5. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // New Engl. J. Med. – 2010. – № 11. – P. 1005.
6. Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P., Michael J. S., Gotuzzo E., Tahirli R., Gler M. T., Blakemore R., Worodria W., Gray C., Huang L., Caceres T., Mehdiyev R., Raymond L., Whitelaw A., Sagadevan K., Alexander H., Albert H., Cobelens F., Cox H., Alland D., Perkins M. D. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study // Lancet. – 2011. – Vol. 377(9776) – P. e1495- e1505.
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08.
8. Global TB Report 2016//WHO/HTM/TB/2016.13.

## REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova G.A., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 91, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
2. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skornyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I. Yu. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 24.
3. Perelman M.I., Ots O.N., Agkatsev T.V. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Consilium Medicum*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 5-10. (In Russ.)
4. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
5. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New Engl. J. Med.*, 2010, no. 11, pp. 1005.
6. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P., Michael J.S., Gotuzzo E., Tahirli R., Gler M.T., Blakemore R., Worodria W., Gray C., Huang L., Caceres T., Mehdiyev R., Raymond L., Whitelaw A., Sagadevan K., Alexander H., Albert H., Cobelens F., Cox H., Alland D., Perkins M.D. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*, 2011, vol. 377(9776) – P. e1495- e1505.
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08.
8. Global TB Report 2016//WHO/HTM/TB/2016.13.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 785-90-52.

**Буракова Марина Владимировна**

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.  
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

**Ваниев Эдуард Владимирович**

кандидат медицинских наук,  
врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.  
E-mail: edik\_vaniev@mail.ru

**Багдасарян Татев Рафиковна**

кандидат медицинских наук,  
заведующая 1-м терапевтическим отделением.  
E-mail: norair04@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, и. о. директора.  
E-mail: vasil39@list.ru

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**

кандидат медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.  
E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya,  
Moscow, 107564.  
Phone: +7 (499) 785-90-52.

**Marina V. Burakova**

Phthisiologist of the 1st Therapy Department.  
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

**Eduard V. Vaniev**

Candidate of Medical Sciences,  
Phthisiologist of the 1st Therapy Department.  
E-mail: edik\_vaniev@mail.ru

**Tatev R. Bagdasaryan**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of First Therapy Department.  
E-mail: norair04@mail.ru

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
Build. 2, 4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director.  
E-mail: vasil39@list.ru

**Anastasiya G. Samoylova**

Candidate of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.  
E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru