

Е.С. ОВСЯНКИНА, д.м.н., профессор, Л.В. ПАНОВА, к.м.н., ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ СТАРТОВЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ

## ДЕТЯМ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКАМ, БОЛЬНЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**В структуре клинических форм туберкулеза легких на долю деструктивных процессов среди детей старшего возраста и подростков приходится от 30–50% [1, 9, 11]. Причинами развития деструктивного туберкулеза легких прежде всего являются позднее выявление заболевания и несвоевременное начало лечения [6, 7].**

*Ключевые слова: туберкулез, деструктивная форма, схема терапии, лекарственная устойчивость, Mycobacterium tuberculosis*

**В** Докладе о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г., подготовленном ВОЗ, впервые отражена проблема заболеваемости туберкулезом детей. В документах ВОЗ говорится о сложности диагностики туберкулеза у детей и подростков при помощи микробиологических методов [3]. Отсутствие мокроты у большей части пациентов этой возрастной группы, даже при наличии деструктивных изменений в легких, не позволяет выявить возбудителя заболевания и провести тесты на лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) [2]. По данным официальной статистики, доля бактериовыделителей у детей 0–14 лет составляет только 5%, у подростков — 28,6% (данные по РФ за 2010 г.) [9].

В последние годы в мировой и отечественной фтизиатрии уделяется большое внимание внедрению быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ. Это молекулярно-генетические методы: определение лекарственной устойчивости на биологических микрочипах (тест-системы ТБ-биочип, ТБ-биочип-2), применение ДНК-стриповой технологии (набор GenoTypeMTBDRsl), анализатора GeneXpert (набор реагентов Xpert MTB/

RIF) и автоматизированная система с использованием жидких сред ВАСТЕС MGIT 960. Однако применение молекулярно-генетических методов не устраняет необходимость проведения традиционных культуральных методов. Часто в диагностическом материале оказывается недостаточное для детекции количество ДНК МБТ [10]. В научных публикациях нет работ, отражающих значимость быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ при назначении стартовых режимов химиотерапии в детско-подростковой группе больных.

Последнее десятилетие трудности в лечении туберкулеза связывают с ростом числа случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ. По опубликованным в печати данным, у впервые выявленных больных детско-подростковой группы лекарственная устойчивость МБТ в разных регионах России определена в 50,0–75,0% случаев [4, 5, 8]. Доля больных туберкулезом детей с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ — устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину (наиболее активным противотуберкулезным препаратам) — среди бактериовыделителей (по РФ за 2010 г.) составляет 22,5%, подростков — 20,4% [9]. Отмечен высокий уровень лекарственной устойчивости МБТ к препаратам 1 ряда у впервые выявленных больных: стрептомицину (S) — 78,0–94,0%, изониазиду (H) — 62,0–73,0%, рифампицину

(R) — 37,9–65,6%, пиазинамиду (Z) — 34,5–45,0%, этамбутолу (E) — 31,0% [4, 5, 8].

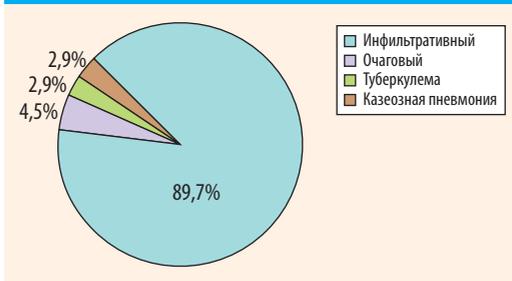
Таким образом, необходимо проведение исследований по изучению значимости быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ для назначения стартовых режимов химиотерапии. Необходима также оценка эффективности эмпирических режимов химиотерапии у детей и подростков в случаях, когда не удается выделить ДНК МБТ для определения лекарственной устойчивости.

Цель исследования — повышение эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких у детей и подростков путем определения подходов к назначению стартовых режимов химиотерапии.

Исследование проведено в когорте больных, поступивших на лечение в детско-подростковое отделение за период 2008–2010 гг. Наблюдение за когортой завершено в июле 2012 г. Число впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в когорте — 68 человек, что составило 35,0% от общего числа больных туберкулезом, поступивших на лечение. Детей в возрасте 12–14 лет было 12 человек, подростков (15–17 лет) — 56 человек.

Анализ структуры клинических форм деструктивного туберкулеза легких представлен на *рисунке 1*.

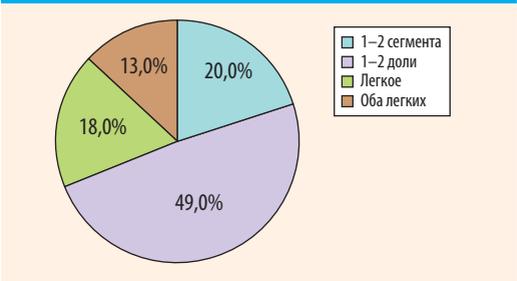
**Рисунок 1. Структура клинических форм впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких**



Как видно из *рисунка 1*, наиболее часто диагностирован инфильтративный туберкулез — в 89,7% (61 человек) случаев, далее по частоте встречаемости: очаговый — в 4,5% (3 человека), казеозная пневмония — в 2,9% (2 человека), туберкулема — в 2,9% (2 человека) случаев.

Объем поражения легочной ткани туберкулезным процессом в группе впервые выявленных больных представлен на *рисунке 2*.

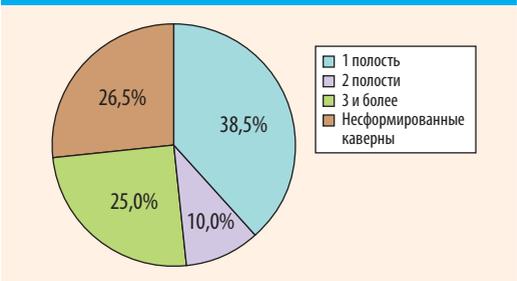
**Рисунок 2. Объем поражения легочной ткани туберкулезным процессом**



Анализ распространенности туберкулезного процесса показал, что у впервые выявленных больных объем поражения легочной ткани наиболее часто составлял 1–2 доли — 49,0% случаев.

При рентгенологическом обследовании проводилась оценка выявленных деструктивных изменений в легких. Полученные результаты представлены на *рисунке 3*.

**Рисунок 3. Характеристика полостей распада легочной ткани**



Как видно из *рисунка*, чаще всего на рентгенограммах определялась 1 полость распада — в 38,5% случаев. Несформированные каверны (участки деструкции легочной ткани в инфильтратах, очагах, туберкулемах) определены у 26,5% больных. Следует также отметить, что множественные полости распада (3 и более) выявлены у каждого четвертого пациента.

Таким образом, деструктивный туберкулез легких у впервые выявленных больных чаще всего представлен инфильтративным туберкулезом с поражением легочной ткани в объеме 1–2 долей и наличием различного числа полостей распада.

Стартовые режимы химиотерапии впервые выявленным больным назначали с учетом наличия или отсутствия риска лекарственной устойчивости МБТ (по анамнестическим и клинико-рентгенологическим данным) — I и IIb режимы; при наличии данных о МЛУ МБТ (методом биологических чипов) назначали IV режим химиотерапии.

### Режимы химиотерапии:

I режим химиотерапии (HRZE) назначали впервые выявленным больным с ограниченными процессами (объем поражения легочной ткани не более 2 сегментов), наличие участка деструкции или полости распада не более 2 см в диаметре, с неустановленным контактом с больным туберкулезом.

IIb режим (HRZE+амикацин+фторхинолон) назначали впервые выявленным больным с высоким риском лекарственной устойчивости МБТ: распространенные процессы, контакт с больным, выделяющим МБТ, устойчивые к противотуберкулезным препаратам. В схему включали 3–4 препарата 1

ряда, а также амикацин (А) и фторхинолон (Fq). Комбинацию из 6 препаратов назначали больным с объемом поражения более 1 доли легкого или двусторонним поражением независимо от его объема.

IV режим назначали больным туберкулезом с МЛУ МБТ (в фазе интенсивной терапии назначали комбинацию минимум из 5 препаратов 1, 2, 3 ряда, к которым сохранена чувствительность МБТ, длительность фазы не менее 6 мес., в фазе продолжения — комбинация минимум из 3 препаратов не менее 12 мес.).

Проведена оценка значимости быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ (биологические микрочипы) для назначения стартовых режимов химиотерапии впервые выявленным больным.

Следует отметить, что продуктивный кашель на момент поступления в клинику отмечен только у 35,0% больных. В этой связи сбор мокроты для исследования на МБТ у остальных 65,0% пациентов представлял определенные трудности. При отсутствии мокроты проводили забор смыва с ротоглотки.

В качестве диагностического материала для исследования на МБТ мокрота получена у 24 (35,3%), смыв с ротоглотки (СРГ) у 44 (64,7%) из 68 впервые выявленных больных. Бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии определено у 23 (33,8%) из 68 больных. Результаты исследования диагностического материала на ДНК МБТ методом ПЦР представлены в *таблице 1*, определение лекарственной устойчивости методом биочипов в *таблице 2*.

Из таблицы видно, что информативность исследования мокроты на ДНК МБТ значительно выше, чем СРГ — 100% и 20,5% соответственно ( $P < 0,001$ ). В общей сложности процент обнаружения ДНК

**Таблица 1. Результаты исследования диагностического материала на ДНК МБТ методом ПЦР**

Диагностический материал	Число больных (%)	ДНК МБТ методом ПЦР	
		обнаружена	не обнаружена
мокрота	24 100%	24 100%	0
СРГ	44 100%	9 20,5% $P_{1-2} < 0,001$	33 79,5%
ВСЕГО	68 100%	33 48,5%	35 51,5%

**Таблица 2. Результаты определения лекарственной устойчивости МБТ методом биологических микрочипов**

Число больных с обнаруженной ДНК МБТ	Результаты определения устойчивости МБТ				
	не определена в связи с малым количеством ДНК	чувств. к HROx*	уст. к H	уст. к HR	уст. к HROx
33 100%	17 51,5%	8 24,2%	3 9,1%	3 9,1%	2 6,1%

\*Офлоксацин (Ox).

**Таблица 3. Динамика прекращения бактериовыделения у больных в зависимости от стартового режима химиотерапии**

Режим химиотерапии	Число больных с МБТ «+»	Сроки абацеллирования			
		МБТ «-» через 1 мес., %	МБТ «-» через 2 мес.*, %	МБТ «-» через 3 мес.*, %	МБТ «-» через 7-9 мес.*, %
I	11	5 45,5%	8 72,7%	10 90,9%	11 100%
IIб	25	19 76,0%	23 92,0%	24 96,0%	25 100%
IV	5	2 40,0%	3 60,0%	4 80,0%	5 100%
ВСЕГО	41 100%	26 63,4%	34 82,9%	38 92,7%	41 100%

\*Общее число больных, у которых к концу месяца прекратилось бактериовыделение.

МБТ методом ПЦР в диагностическом материале составил 48,5% (33 человека).

Как видно из *таблицы 2*, из 33 больных, в диагностическом материале которых была обнаружена ДНК МБТ, в 17 (51,5%) случаях количество ДНК было недостаточным для определения лекарственной устойчивости. В 8 (24,2%) случаях определена чувствительность к HROx, устойчивость к H определена в 3 (9,1%) случаях, множественная лекарственная устойчивость у 5 больных (в 3 (9,1%) случаях — HR, в 2 (6,1%) случаях — HROx).

Таким образом, из 68 впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких определить лекарственную устойчивость МБТ методом биологических микрочипов удалось только у 23,5% (16 человек) пациентов.

Результаты исследования МБТ на лекарственную устойчивость методом биологических чипов поступают в клинику через 5–7 дней с момента сдачи диагностического материала, что позволяет использовать полученные данные для назначения стартовых режимов химиотерапии.

Из 8 больных с чувствительностью МБТ к HROx лечение по I режиму назначено 5 больным с ограниченными процессами и по IIб режиму 3 больным с распространенными процессами.

У пациентов с устойчивостью МБТ к H (3 человека) лечение начато по IIб режиму, без изониазида (RZEAFq).

У пациентов с устойчивостью МБТ к HR (3 человека) и к HROx (2 человека) лечение начато по IV режиму.

Пациентам, у которых ДНК МБТ не была обнаружена (35 человек) или ее количество было недостаточным для определения лекарственной устойчивости (17 человек), режимы химиотерапии назначались с учетом риска лекарственной устойчивости МБТ по анамнестическим данным и результатам клинико-рентгенологического обследования. Из 52 больных 29 был назначен I режим, 23 — IIб режим химиотерапии.

**■ Лекарственная устойчивость МБТ была выявлена методом биологических микрочипов у 23,5% впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких**

В общей сложности I режим химиотерапии назначен 34 (из них бактериовыделителей 11 человек) из 68 больных, IIб режим — 29 больным (бактериовыделителей — 25 человек), IV режим — 5 больным (бактериовыделителей — 5 человек).

Динамика прекращения бактериовыделения (по данным культурального исследования на ВАСТЕС-960) в зависимости от стартового режима химиотерапии представлена в *таблице 3*.

Как видно из *таблицы 3*, у большинства больных, получавших лечение по I и IIб режимам, прекращение бактериовыделения отмечено через 2 мес., у больных, лечившихся по IV режиму, — через 3 мес. химиотерапии, что свидетельствует о правильном выборе стартовых режимов.

В этой же когорте больных (68 человек) проведена оценка значимости исследования диагностического материала на ВАСТЕС-960 с целью определения лекарственной устойчивости МБТ. Результаты исследования МБТ на лекарственную устойчивость на аппарате ВАСТЕС-960 поступают в клинику через 45 дней от момента сдачи диагностического материала. Из 68 больных рост МБТ получен у 41 (60,3%) пациента. Во всех случаях при получении роста МБТ проводили тесты на определение лекарственной устойчивости к препаратам I ряда. Информативность исследования диагностического материала (мокрота, СРГ) на МБТ на ВАСТЕС-960 представлена в *таблице 4*.

**Таблица 4. Результаты исследования диагностического материала на МБТ на ВАСТЕС-960**

Диагностический материал	Число больных	рост МБТ получен	рост МБТ не получен
мокрота	24 100%	24 100%	0
СРГ	44 100%	17 38,6% P1-2 < 0,001	27 61,4%
ВСЕГО	68 100%	41 60,3%	27 39,7%

Как видно из *таблицы 4*, информативность исследования мокроты на МБТ на ВАСТЕС-960 достоверно выше, чем исследование СРГ – 100% и 38,6% соответственно ( $P < 0,001$ ).

В отличие от метода ПЦР диагностики, когда обнаруженного количества ДНК может оказаться недостаточно для определения лекарственной устойчивости МБТ, при получении роста МБТ на ВАСТЕС-960 всегда проводятся тесты на лекарственную устойчивость. Однако в связи с тем, что результаты тестов на ВАСТЕС-960 поступают в клинику через 90 дней от момента сдачи диагностического материала, они не могут быть использованы для назначения стартовых режимов химиотерапии. К моменту получения тестов у большинства больных уже достигается положительная динамика туберкулезного процесса в виде прекращения бактериовыделения.

Результаты исследования на лекарственную устойчивость МБТ представлены в *таблице 5*.

**Таблица 5. Результаты исследования на лекарственную устойчивость МБТ на ВАСТЕС-960**

Спектр лекарственной устойчивости МБТ	Число больных
Чувствительность к HRSEZ	9 (22,0%)
Устойчивость к S	8 (19,5%)
Устойчивость к H	3 (7,3%)
Устойчивость к E	1 (2,4%)
Устойчивость к HR	3 (7,3%)
Устойчивость к HS	5 (12,2%)
Устойчивость к HSE	3 (7,3%)
Устойчивость к HRSZ	2 (4,9%)
Устойчивость к HRSE	7 (17,1%)
ВСЕГО	41 (100%)

Как видно из *таблицы 5*, МЛУ МБТ на аппарате ВАСТЕС-960 определена у 12 больных, методом биологических чипов у 5 больных. Таким образом, у 7 пациентов на момент назначения химиотерапии данные о МЛУ МБТ отсутствовали. Из 7 пациентов 1 получал лечение по I режиму, 6 — по IIb режиму. У пациента, получавшего I режим, прекращение бактериовыделения отмечено через 5 мес. после смены режима химиотерапии (в общей сложности — 7 мес.). Из 6 пациентов, получавших IIb режим, у 4 прекращение бактериовыделения отмечено через 1 мес. лечения, еще у одного — через 2 мес., что можно расценивать как преодоление лекарственной устойчивости. У 1 из 6 пациентов прекращение бактериовыделения достигнуто через 7 мес. химиотерапии. У данного пациента по результату микробиологического исследования определена широкая лекарственная устойчивость МБТ (устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из инъекционных антигликозидов (канамицину, амикацину) или полипептиду (капреомицину)). Прекращения бактериовыделения удалось достичь после смены режима химиотерапии (по результатам теста на лекарственную устойчивость на твердых питательных средах) и наложения искусственного пневмоторакса (срок поддержания искусственного пневмоторакса — 4 мес.).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что особенностью детско-подростковой группы больных деструктивным туберкулезом легких является частое отсутствие мокроты — в 64,7% случаев. Информативность исследования мокроты на ДНК МБТ методом ПЦР достоверно выше, чем смыва с ротоглотки — 100% и 20,5% соответственно ( $P < 0,001$ ). У половины больных, в диагностическом материале которых была обнаружена ДНК МБТ, количество ее было недостаточным для определения лекарственной устойчивости методом биочипов. В общей сложности стартовые режимы химиотерапии с учетом определенной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину и офлоксацину были назначены 16 (23,5%) из 68 больных. В остальных 52 случаях были назначены эмпирические режимы химиотерапии, учитывающие воз-

можный риск лекарственной устойчивости МБТ по данным анамнеза и результатов клинико-рентгенологического обследования. Таким образом, при

**■ Информативность исследования мокроты на ДНК *Mycobacterium tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции достоверно выше, чем при исследовании смыва с ротоглотки — 100% и 20,5% соответственно**

отсутствию возможности определения лекарственной устойчивости МБТ методом биологических чипов необходимо назначать эмпирические режимы химиотерапии. Эффективность подхода к назначению эмпирических режимов доказана прекращением бактериовыделения у 82,9% больных через 3 мес. химиотерапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Клевню Н.И., Севостьянова Т.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России. *Туберкулез и болезни легких*, 2011;4:22.
2. Дети и туберкулез. От отсутствия достаточного внимания до действий. Электронная версия. 2013. <http://www.action.org/imagas/general/Children and TB Update>.
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г. Основные положения. Электронная версия. <http://www.who.int/ru/>
4. Ершова Н.Г. Эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
5. Золотарева Н.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков. *Туберкулез у детей и подростков*. Сб. материалов научно-практической конференции 17-18 декабря 2009 г. М., 2009. С. 173-176.
6. Лугинова Е.Ф., Иванова А.П. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков. *Туберкулез сегодня*. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М., 2003. С. 157-158.
7. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Кобулашвили М.Г., Панова Л.В. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков: проблемы и пути их решения. *Пробл. туб.*, 2006;1(8):26-29.
8. Пухальская Н.С., Чернышова Л.И. Характер лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом. *Туберкулез у детей и подростков*. Сб. материалов научно-практической конференции 17-18 декабря 2009 г. М., 2009. С. 224-227.
9. Туберкулез в Российской Федерации в 2010 году: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2012.
10. Черноусова Л.Н., Севостьянова Э.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. Алгоритм микробиологических исследований для диагностики туберкулезной инфекции. Методическое пособие для врачей № УМО-17-28/248 от 12.07.2011. М., 2011. 52 с.
11. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2007 году. М., 2008. 152 с.