

Показатели летальности в различных группах больных

Показатель	Всего, n=250	Группа 1, n=57	Группа 2, n=124	Группа 3, n=53	Группа 4, n=16
Общая летальность, n (%)	26 (10,4)	0	2 (1,6)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность в ОРИТ, n (%)	26 (24,1)	0	2 (5,1)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность среди больных на ИВЛ, n (%)	24 (63,2)	0	2 (50)	16 (69,6)	6 (50)

Результаты нашего исследования установили высокий риск поражения органов дыхания при гриппе А/Н1N1/09. Наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на исход заболевания при гриппе А/Н1N1/09 у больных с тяжелой пневмонией, является ОРДС с острой ДН. Поражения легких при гриппе А/Н1N1/09 отличаются двусторонним характером. Показано, что ожирение является наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода пневмонии у больных с гриппом А/Н1N1/09 в отличие от прошлых пандемий гриппа. У больных, перенесших пневмонию на фоне гриппа А/Н1N1/09, независимо от тяжести после окончания противовирусной терапии и АБТ сохраняется инфильтрация легочной ткани с усилением легочного рисунка, сопровождающаяся ДН I степени и не требующая продолжения противовирусной и антибактериальной терапии. Длительное применение N-ацетилцистеина в суточной дозе 1200—1800 мг обеспечивает положительную динамику патологических изменений в легочной ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. — М., 2010.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999.
3. Клинико-организационное руководство. Порядок оказания медицинской помощи при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09, жителям Свердловской области. — Екатеринбург, 2009.
4. Bone R.C. Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic inflammation / R.C. Bone // A. Fein, A. Abraham. Sepsis and Multiorgan Failure. — Philadelphia, Pa: Lippencott, Williams, & Wilkins, 1997. — P.1—10. [Guideline].
5. Bone, R.C. And the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P.1644—1655.
6. Borgatta, B. The 2009 Influenza A /H1N1/ Pandemic-A Blast from the Past / B. Borgatta, J. Rello // US Respiratory Disease. — 2010. — Vol. 6. — P.65—70.
7. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A /H1N1/ Virus Infection / E. Bautista, T. Chotpitayasonondh, Z. Gao [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P.1708—1719.
8. Rai, S. Swine-Origin Influenza A/H1N1/09: / S. Rai, S. Rane, S. Kumar [et al.] // An Update. Bombay Hospital Journal. — 2009. — Vol. 51 (3). — P.331—341.
9. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34(1). — P.17—60.
10. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic /H1N1/09 Influenza and other Influenza Viruses.

© Ю.М. Маркелов, 2011

УДК 616-002.5

## ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ПРИОРИТЕТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ОГРАНИЧЕНИЮ ЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ В КАРЕЛИИ

**ЮРИЙ МИХАЙЛОВИЧ МАРКЕЛОВ**, канд. мед. наук, доцент, зав. курсом фтизиопульмонологии кафедры лучевой диагностики и терапии медицинского факультета Петрозаводского государственного университета, тел. 57-07-28, e-mail: markelov@psu.karelia.ru

**Реферат.** В Республике Карелия в течение последних 10 лет отмечен рост частоты первичной (с 2,8% до 30,9%) и вторичной (с 11% до 77,3%) множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Молекулярно-генетические исследования 119 штаммов МБТ выявили, что абсолютное большинство штаммов с МЛУ (90,9%), циркулирующих на территории Карелии, принадлежали к генетическому семейству *Beijing*. Туберкулез (ТБ) с МЛУ ассоциировался с наиболее социально дезадаптированной частью больных, сопровождался выраженными деструктивными изменениями, массивным и стойким бактериовыделением, частыми отрывами от лечения, что способствовало быстрому эпидемическому распространению. Важнейшими противоэпидемическими мероприятиями по предупреждению дальнейшего распространения ТБ с МЛУ является быстрая идентификация бациллярных больных с ускоренным определением резистогаммы в сочетании с повышением эффективности лечения: назначение адекватной, соответствующей спектру ЛУ, контролируемой химиотерапии в сочетании с социальной и психологической поддержкой для ее завершения в специализированных стационарах для лечения больных с МЛУ.

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, молекулярно-генетические особенности, противоэпидемические мероприятия.

# FEATURES OF TUBERCULOSIS WITH PLURAL DRUG RESISTANCE AND PRIORITIZED ACTIVITIES AIMED AT LIMITATION OF ITS SPREAD IN KARELIA

*YU.M. MARKELOV*

**Abstract.** During past 10 years forms of multi-drug resistance both initial (from 2,8% to 30,9%) and secondary (from 11% to 77,3%) have become much more frequent in Karelia. Molecular-genetic studies of 119 strains of *Mycobacterium Tuberculosis* revealed that absolute majority of strains with multidrug resistance (90,0%), circulating within the territory of Karelia, belonged to the genetic family of Beijing. Tuberculosis with plural drug resistance was associated with the most socially maladjusted part of patients, and was accompanied with symptomatic destructive changes, massive and stable bacterioexcretion, frequent interruption of treatment, which caused fast epidemic spread in Karelia. The most important antiepidemic activities aimed at prevention of further spread of TB with multi-drug resistance include fast identification of bacillary patients with urgent determination of resistogram in combination with increased efficiency of therapy: prescription of adequate and controlled drug therapy, corresponding to the spectrum of drug-resistance combined with social and psychological support in order to complete it in specialized hospital for treatment of patients with multi-drug resistance.

**Key words:** tuberculosis with multi-drug resistance, molecular-genetic specifics, antiepidemic activities.

К числу основных факторов, приводящих к росту смертности, снижению эффективности лечения и способствующих распространению туберкулезной инфекции, относится лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). Распространение туберкулеза (ТБ) с МЛУ является следствием неудовлетворительного проведения противотуберкулезных мероприятий. Особое значение борьба с МЛУ ТБ принимает в условиях быстрого распространения ВИЧ-инфекции, на фоне которой эпидемии МЛУ ТБ могут приобретать взрывной характер [8, 12]. Важным условием успешного проведения мероприятий по ограничению и предупреждению ТБ с МЛУ является изучение его клинико-эпидемиологических особенностей и влияние используемых эмпирических режимов химиотерапии (ХТ) на формирование новых случаев ТБ с МЛУ.

Нами проведен анализ причин распространения ТБ с МЛУ в Карелии за последние 10 лет (1999—2008 гг.) и его бактериологических особенностей. 119 штаммов МБТ от впервые выявленных больных легочным ТБ (40 штаммов с сохраненной лекарственной чувствительностью, 54 штамма с МЛУ и 25 штаммов с полирезистентностью) были подвергнуты генотипированию. Из 119 штаммов 46 были подвергнуты генотипированию методом IS6110-RFLP [11] — в референс-лаборатории Национального института общественного здоровья (НИОЗ) г. Осло (Норвегия); 73 — методом ПЦП с инвертированными праймерами Ris1 и Ris2, расположенными на терминальных участках элемента IS6110 [10] и 11 — методом IS6110-RFLP — в лаборатории молекулярной микробиологии ФГУН СПбНИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора [11]. Клинические исследования основаны на изучении 306 историй болезни больных легочным туберкулезом с бактериовыделением, находившихся на лечении в Республиканском противотуберкулезном диспансере Республики Карелии (РК) в 2002—2007 гг. В зависимости от результатов определения ЛУ все больные были разделены на группы: впервые выявленные больные с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) — 73 чел., впервые выявленные больные с полирезистентностью (ПР) — 63 чел., впервые выявленные больные с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — 105 чел., контингенты с МЛУ — 65 чел. (приобретенная МЛУ). Среди больных

с впервые выявленной МЛУ (105 чел.) у 80 чел. была первичная МЛУ и у 25 чел. — приобретенная. Средний возраст обследованных составил (40,25±0,69) года. В группе с ЛЧ — (41,05±1,59) года; в группе с МЛУ — (40,28±0,89) года; в группе с ПР — (40,05±1,62) года. Все больные на стационарном этапе до определения спектра ЛУ получали эмпирические режимы ХТ: впервые выявленные больные — I режим (HRZE); больные, ранее получавшие лечение (рецидив ТБ), — IIА режим (SHRZE); больные, прервавшие лечение или с высоким риском развития МЛУ, — IIБ режим (RZEKPtFg) (в соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109).

Анализ эпидемиологической ситуации, частоты и распространенности ЛУ в Карелии выявил следующие особенности. Несмотря на некоторую стабилизацию показателя заболеваемости в Карелии, в течение последних 3 лет отмечается резкий рост как первичной МЛУ (в 10 раз) с 2,8% до 30,9% ( $p < 0,05$ ), так и вторичной МЛУ (среди ранее лечившихся больных) с 11% до 77,3% ( $p < 0,05$ ). Удельный вес первичной МЛУ в Карелии в 3 раза в 2007 г. превысил аналогичный показатель по Российской Федерации (рис. 1).

Наибольший удельный вес больных с МЛУ среди бацилловыделителей на территории Карелии отмечен в пригородных районах — Прионежском и Пряжинском (71—75,6% от числа больных ТБ с МБТ(+) в данных районах), где оседает наибольшее количество социально дезадаптированных лиц. Резкое увеличение первичной МЛУ свидетельствует о быстром, эпидемическом характере распространения случаев ТБ с МЛУ и является следствием увеличения случаев ТБ с МЛУ среди контингентов-бактериовыделителей. Быстрое распространение МЛУ в Карелии происходило на фоне увеличения частоты полирезистентности (ПР) среди контингентов. Так, одновременная ЛУ к 3 и более препаратам 1-го ряда среди контингентов с 1999 г. по 2008 г. увеличилась более чем в 2 раза с 31,2% до 77,3% ( $p < 0,05$ ), в том числе SHE — с 20,2% до 61,9% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Как отражение вторичной ЛУ среди контингентов в РК отмечено увеличение в 3 раза первичной ЛУ к 3 и более препаратам среди впервые выявленных больных с 10,2% до 30,9% ( $p < 0,05$ ), в том числе SHE — с 8,4% до 16,2% ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2).

Анализ результатов генотипирования 119 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных

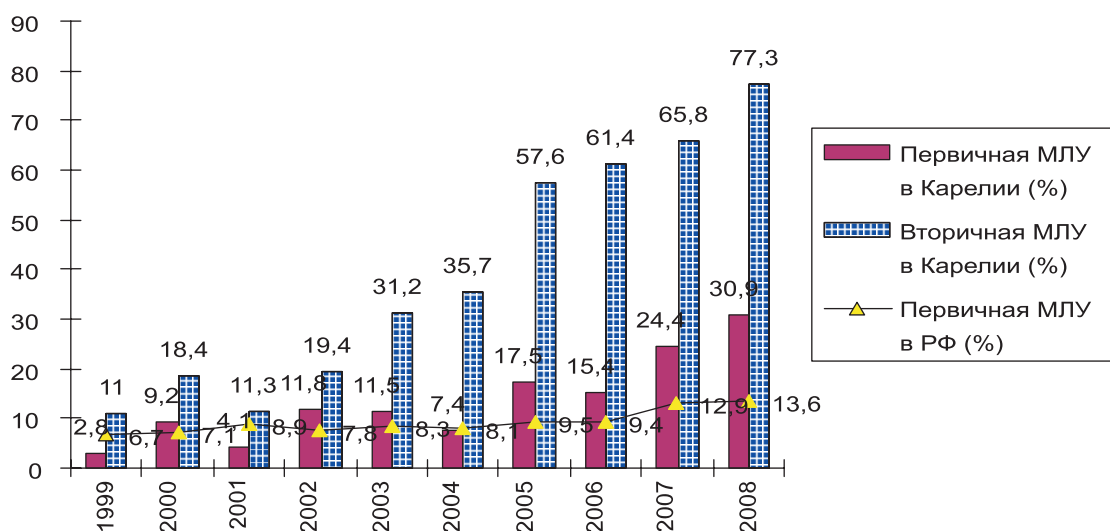


Рис. 1 Динамика первичной и вторичной множественной лекарственной устойчивости в Карелии и РФ

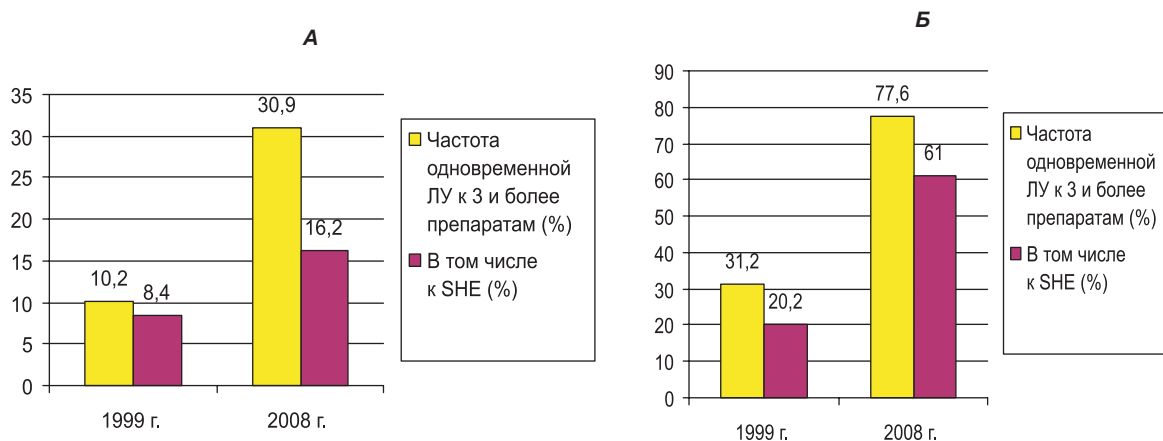


Рис. 2. Нарастание частоты лекарственной устойчивости к трем и более препаратам среди впервые выявленных больных (А) и контингентов-бактериовыделителей (Б) (1999—2008 гг.)

легочным ТБ, показал (табл. 1), что подавляющее большинство (92,5%) МЛУ штаммов ( $n=54$ ) и половина полирезистентных штаммов по результатам генотипирования принадлежали к генетическому семейству *Beijing*. Исследованиями, проведенными ранее, установлена связь тяжелых остро прогрессирующих форм легочного ТБ с генотипом *Beijing* [6]. У 36 (87,8%) из 41 ЛЧ штаммов выявлены другие генотипы (не *Beijing*). Из 54 МЛУ штаммов 37 (68,5%) обладали тотальной устойчивостью к ПТП I ряда. У 29 штаммов МБТ, обладавших МЛУ по результатам определения устойчивости к препаратам методом абсолютных концентраций, был изучен спектр мутаций в гене *groB*, контролирующей устойчивость к рифампицину [10]. Из них 25 штаммов принадлежали к генотипу *Beijing*.

Таблица 1

Характеристика 119 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных в Республике Карелия

Генотип МБТ	Отношение к ПТП I ряда					
	МЛУ		ПР		ЛЧ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Beijing</i>	50	92,6	13	52	4	10
Другие (не <i>Beijing</i> )	4	7,4	12	48	36	90
Итого	54	100	25	100	40	100

Как видно из табл. 2, установлено полное совпадение результатов определения устойчивости к препарату с помощью культурального и молекулярно-генетического методов. Устойчивость к рифампицину подавляющего большинства (22 из 25) штаммов генотипа *Beijing* была обусловлена мутацией TCG(Ser)→TTG(Leu) в кодоне 531, ассоциированной с высоким уровнем устойчивости к рифампицину и кросс-резистентностью к рифабутинам. Известно, что данная мутация ассоциирована с высоким уровнем устойчивости к рифампицину и кросс-резистентностью к рифабутинам *in vitro* и не снижает жизнеспособности МБТ [3]. Полученные данные согласуются с существующими представлениями о связи МЛУ с принадлежностью МБТ к генотипу *Beijing* на территории России [2, 4, 7, 9]. Результаты проведенных

Таблица 2

Мутации в гене *groB* у МЛУ штаммов МБТ различных генотипов ( $n=29$ )

Мутация в гене <i>groB</i>	Число штаммов	Генотип	
		<i>Beijing</i>	не <i>Beijing</i>
531TCG→TTG	24	22	2
526CAC→GAC	2	1	1
516GAC→GTC	3	2	1

молекулярно-генетических исследований демонстрируют эпидемическую опасность МЛУ штаммов генотипа *Beijing*, доминирующих на территории Республики Карелии. Таким образом, выявленные особенности повышают эпидемическую опасность больных с МЛУ и способствуют распространению случаев первичной МЛУ среди населения Карелии.

Проведенный анализ 306 историй болезни больных легочным ТБ, в том числе 170 с МЛУ, показал, что ТБ с МЛУ достоверно чаще был ассоциирован с группой социально дезадаптированных лиц (злоупотребляющих алкоголем — 55,3%, находившихся ранее в местах лишения свободы — 20,6%), чем с группой с сохраненной лекарственной чувствительностью (41% и 8,2% соответственно) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Больные ТБ с МЛУ, состоящие преимущественно из социально дезадаптированных лиц, в силу особенностей поведения представляли наибольшую эпидемическую опасность. Данная категория не склонна выполнять санитарно-противоэпидемические мероприятия, уклоняется от обследования и лечения, а в связи с алкоголизмом имеет множественные случайные контакты среди населения. Так, по данным А.В. Васильева и А.Н. Гришко [1], число многочисленных случайных контактов, особенно в условиях города, чрезвычайно велико, а число лиц, контактных с больными, оказывается в 15 раз выше официально зарегистрированных и составляет до 50 человек в день. Особенности клинико-рентгенологических проявлений и течения ТБ с МЛУ явилось достоверно более частое наличие деструктивных изменений легочной ткани, которое сопровождалось массивным и длительным бактериовыделением (табл. 4).

Так, если по распределению клинико-рентгенологических форм и обширности поражения легочной паренхимы группы с сохраненной ЛЧ (63 человека) и МЛУ (170 человек) достоверно не отличались, то среди впервые выявленных больных с МЛУ множественные полости распада встречались в 1,5 раза чаще (МЛУ — 63,8%; ЛЧ — 42,5%) ( $p < 0,05$ ), а крупные и гигантские полости распада — в 3 раза чаще (МЛУ — 21%; ЛЧ — 6,9%) ( $p < 0,05$ ). Преобладание деструктивных изме-

нений легочной ткани при ТБ с МЛУ в 1,9 раза чаще сопровождалось массивным бактериовыделением, чем в группе с сохраненной ЛЧ (МЛУ — 52,2%; ЛЧ — 28,2%) ( $p < 0,05$ ). Особенностью течения ТБ с МЛУ явилось наличие массивного и стойкого бактериовыделения, сохраняющегося на протяжении первых 4 мес ХТ. Показатели эффективности лечения на стационарном этапе при использовании стандартных эмпирических режимов ХТ существенно отличались в зависимости от вида ЛУ (рис. 3).

В группе больных с МЛУ показатели абацеллирования по мазку мокроты были в 2,5 раза ниже, чем в группе с сохраненной ЛЧ, и составили по мазку мокроты 37,6%. Летальность в группе больных с впервые выявленным ТБ с МЛУ была в 3,7 раза выше, чем среди больных с сохраненной ЛЧ, и составили 16,2%. Отрывы от лечения в группе с МЛУ составили 35,2% и встречались в 1,8 раза чаще, чем в группе с сохраненной ЛЧ ( $p < 0,05$ ), что связано с наиболее социально дезадаптированным составом больных с МЛУ (злоупотребление алкоголем у 1/2 больных с МЛУ и пребывание в МЛС у 1/5 больных с МЛУ). Одной из причин частых отрывов от лечения на стационарном этапе среди больных с МЛУ явилась необходимость более длительного лечения в условиях стационара. Если среди оторвавшихся от лечения в группе с сохраненной лекарственной чувствительностью абацеллированы по результатам микроскопии мазка мокроты практически все пациенты, то среди больных с полирезистентностью — в 25%, а среди с МЛУ в 62,4% сохранялось обильное бактериовыделение, последние представляли серьезную эпидемиологическую опасность. Наиболее низкая эффективность лечения отмечалась среди контингентов с МЛУ. Данная группа являлась наиболее эпидемиологически неблагоприятной как по массивности бактериовыделения (57,2% имели до начала лечения КУБ 2+ и КУБ 3+), так и по спектру ЛУ (83% имели тотальную устойчивость к препаратам I ряда). Абацеллирование в этой группе по микроскопии мазка мокроты составило 18,5%, а по посеву мокроты — 12,3%, что достоверно ниже, чем в группе с первичной МЛУ, — 31,6% и 28,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), а летальность более чем в 2 раза

Т а б л и ц а 3

**Особенности социального состава больных с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ)**

Социальная характеристика больных	Группа с МЛУ (n = 170)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Имеющие постоянную работу	32	18,8	26	35,6	< 0,05
БОМЖ	14	8,2	4	5,5	> 0,05
Пребывание в МЛС	35	20,6	6	8,2	< 0,05
Наличие хронического алкоголизма	94	55,3	30	41	> 0,05

Т а б л и ц а 4

**Обширность поражения легочной ткани, частота деструктивных изменений и обильность бактериовыделения среди впервые выявленных больных с МЛУ с сохраненной лекарственной чувствительностью**

Признаки	Группа с МЛУ (n = 105)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Поражение более одной доли легких и субтотальное поражение	45	42,9	29	39,8	> 0,05
Двустороннее поражение	61	58,1	49	67,1	> 0,05
Множественные полости распада	67	63,8	31	42,5	< 0,05
Полости распада более 3 см и гигантские полости распада	22	21	5	6,9	< 0,05
Обильное бактериовыделение по мазку мокроты (КУБ 2+ и КУБ 3+)	58	55,2	21	28,2	< 0,05

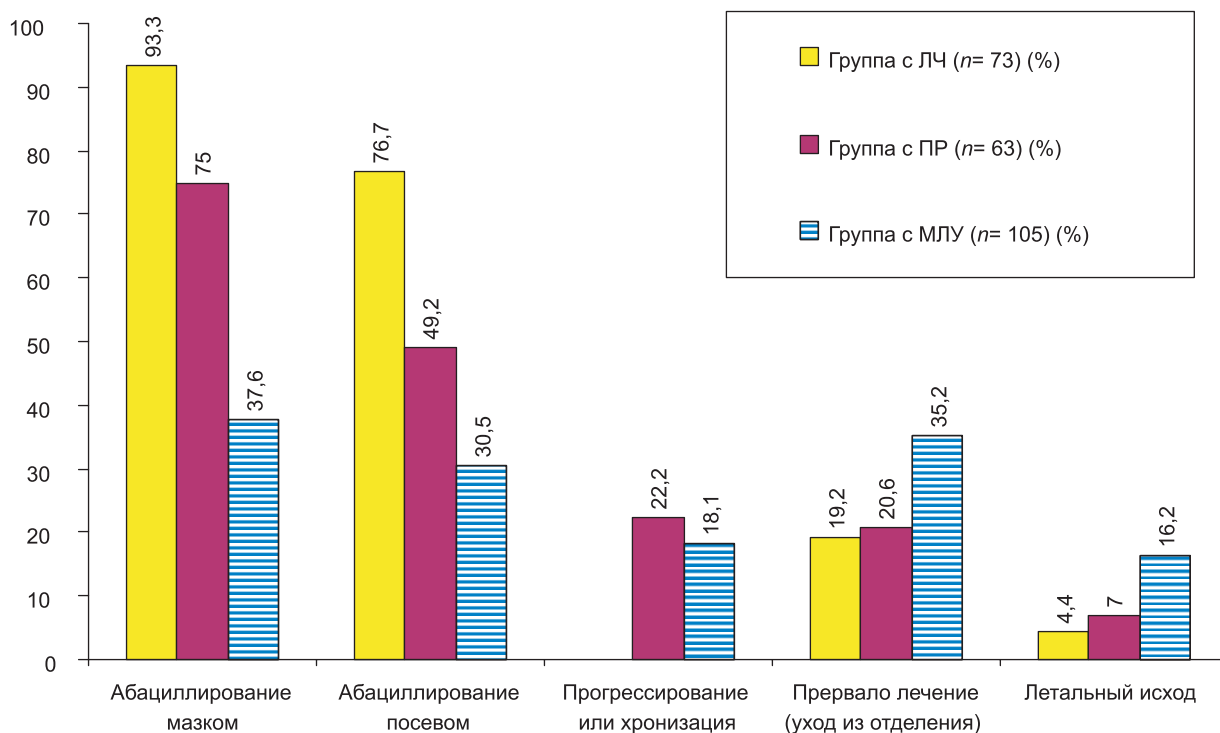


Рис. 3. Результаты стационарного этапа лечения впервые выявленных больных с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ), полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)

превысила аналогичный показатель при первичной МЛУ и составила 38,5% ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ причин формирования приобретенной МЛУ выявил значительную частоту амплификации ЛУ на фоне эмпирических, стандартных режимов химиотерапии (ХТ). Амплификация ЛУ на фоне эмпирических режимов ХТ (I-HRZE; IIA-SHRZE; IIB-RZEKPtFg) явилась причиной приобретенной МЛУ у 32 из 90 (35,5%) больных (табл. 5).

Причинами амплификации явилось широкое распространение ПР, особенно в виде SH или SHE, а

также высокий удельный вес одновременной ЛУ к 3 и более препаратам как среди впервые выявленных больных ТБ, так и контингентов ТБ, на фоне которой стандартизированные режимы ХТ (I-HRZE или IIA-SHRZE) приводили к быстрому присоединению ЛУ к R с формированием приобретенной МЛУ (амплификация к R встречалась наиболее часто — 47,3% среди всех случаев амплификации). Как видно из табл. 6, частота амплификации ЛУ на фоне различных режимов ХТ (I-HRZE-38,2%, IIA-SHRZE-23,6% и IIB-RZEKPtFg-38,2%) достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5

**Причины формирования приобретенной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и социальная характеристика больных (n=90)**

Причины приобретенной МЛУ	Общее количество больных		Хронический алкоголизм		Пребывание в МЛС		Лица БОМЖ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
В результате амплификации (I гр.)	32	35,6	11	34,3	5	15,6	—	—
В результате перерывов и нерегулярной ХТ (II гр.)	53	58,8	26	49,1	21	39,6	8	16,7
В результате внутрибольничного заражения	5	5,6	—	—	—	—	—	—
Всего с приобретенной МЛУ	90	100	37	41,1	26	28,8	8	8,8
Достоверность различий между I и II гр. ( $X^2$ ), $p$	—		$>0,05$		$<0,05$		$<0,05$	

Таблица 6

**Частота амплификации на фоне различных режимов химиотерапии (ХТ)**

Режимы ХТ	Среди всех случаев амплификации		Среди случаев формирования приобретенной МЛУ	
	Абс.	%	Абс.	%
I (HRZE)	21	38,2	17	53
IIA (SHRZE)	13	23,6	7	21,9
IIB (RZEKPtFg)	21	38,2	8	25,0
Всего	55	100	32	100
Достоверность различий: $p^*$ ; $p^{**}$ ; $p^{***}$	$* > 0,05$ ; $** > 0,05$ ; $*** > 0,05$		$* > 0,05$ ; $** > 0,05$ ; $*** > 0,05$	

Примечание:  $p^*$  — достоверность различий между режимами I и IIA;  $p^{**}$  — достоверность различий между режимами IIA и IIB;  $p^{***}$  — достоверность различий между режимами IIB и I.



Среди случаев формирования приобретенной МЛУ достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) амплификация развивалась на фоне I режима ХТ (53%), чем на фоне IIA (21,9%) или IIB (25%), Полученные данные можно объяснить тем, что лечение впервые выявленных больных, как правило, проводилось с использованием I режима ХТ (HRZE), а среди них у абсолютного большинства имелась ЛУ в виде SH или SHE с развитием на фоне ХТ МЛУ в виде SHR или SHRE. Этим фактом объясняется также, что при МЛУ в абсолютном большинстве отмечалась тотальная или субтотальная ЛУ к препаратам 1-го ряда (тотальная ЛУ к препаратам 1-го ряда среди контингентов составила 83%). Выявлена четкая зависимость между частотой амплификации ЛУ и количеством препаратов, к которым изначально определялась ЛУ. Так, на фоне стандартных режимов ХТ амплификация в 2,7 раза чаще встречалась при наличии одновременной ЛУ к 3—4 препаратам, чем к 2 препаратам (69,1% и 25,5%), и только в 5,5% — при монорезистентности (рис. 4).

С другой стороны, причинами амплификации ЛУ и формирования МЛУ явились поздняя диагностика наличия ЛУ и ее спектра: информация о наличии ЛУ и ее спектре, как правило, приходила через 3 месяца и позднее от начала лечения. Подобная ситуация приводила к длительному и неадекватному лечению с развитием амплификации у значительного числа больных и формированию МЛУ (35,5% среди всех случаев приобретенной МЛУ). Мы не получили достоверных различий частоты амплификации на фоне режимов IIA и IIB (частота амплификации 21,9% и 25% соответственно). Данная ситуация связана с тем, что среди контингентов больных ТБ в абсолютном большинстве преобладали больные с МЛУ, при которой в 83% отмечалась тотальная устойчивость к препаратам 1-го ряда, в том числе в 62,9% и к канамицину (К). Назначение в данной ситуации дополнительно 2 резервных препаратов (Pt и Fg) не предотвращало развитие амплификации ЛУ. Таким образом, широкое использование при лечении контингентов в качестве эмпирического режима ХТ IIA (SHRZE), наряду с недостаточным контролем за приемом препаратов и частыми отрывами от лечения, способствовали амплификации ЛУ и резкому увеличению вторичной МЛУ среди контингентов с 11% до 77,3% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ТБ с МЛУ достоверно чаще, чем формы ТБ с сохраненной ЛЧ, сопровождался выраженными деструктивными изменениями и обильным и длитель-

ным бактериовыделением, низкой эффективностью лечения (абациллирование мазком мокроты на стационарном этапе — 37,6%) и высокой летальностью (16,2%). Низкой эффективности лечения также способствовала поздняя диагностика МЛУ и частая амплификация ЛУ к противотуберкулезным препаратам, которая возникала на фоне стандартных режимов ХТ. ТБ с МЛУ ассоциировался с наиболее социально дезадаптированной группой больных, которые в силу особенностей поведения, частой алкоголизацией и отрывами от лечения представляют наибольшую эпидемиологическую опасность. Исследования проведенные в доантибактериальный период показали, что часть больных ТБ с бактериовыделением (по некоторым данным до 50% больных) могут прожить 5 лет и более без лечения, что создает реальную угрозу распространения ТБ с МЛУ. Эпидемической опасности ТБ с МЛУ способствует его ассоциированность с генотипом *Beijing*, обладающего повышенной вирулентностью и сохраняющего повышенную жизнеспособность [2, 3], несмотря на мутацию TCG(Ser)→TTG(Leu) в кодоне 531, обуславливающую его устойчивость к рифампицину. Полученные данные свидетельствуют о повышенной эпидемической опасности ТБ с МЛУ, способствующие его быстрому эпидемическому распространению на территории Карелии.

#### Выводы:

1. В течение последних 10 лет в Республике Карелия отмечается рост более чем в 2 раза одновременной ЛУ к 3 и более препаратам 1-го ряда как среди контингентов, так и среди впервые выявленных больных. Наиболее неблагоприятным является рост ТБ как с первичной МЛУ (с 2,8% до 30,9%), так и вторичной (с 11% до 77,3%).

2. Учитывая выявленную ассоциированность ТБ с МЛУ с наиболее социально дезадаптированной группой больных, необходимо использовать микроскопию мазка мокроты в качестве скрининга обследования маргинальных групп населения с целью раннего выявления бациллярных форм ТБ, в том числе с МЛУ, с учетом установленного обильного и длительного бактериовыделения при МЛУ ТБ.

3. Одной из частых причин формирования приобретенной МЛУ явилась амплификация ЛУ, возникавшая на фоне эмпирических режимов ХТ. Амплификация МЛУ МБТ обусловлена широкой распространенностью ЛУ одновременно к 3 препаратам (к SHE — 61,9% среди контингентов) и поздней диагностикой ЛУ. На этом фоне эмпирические, стандартизированные режимы

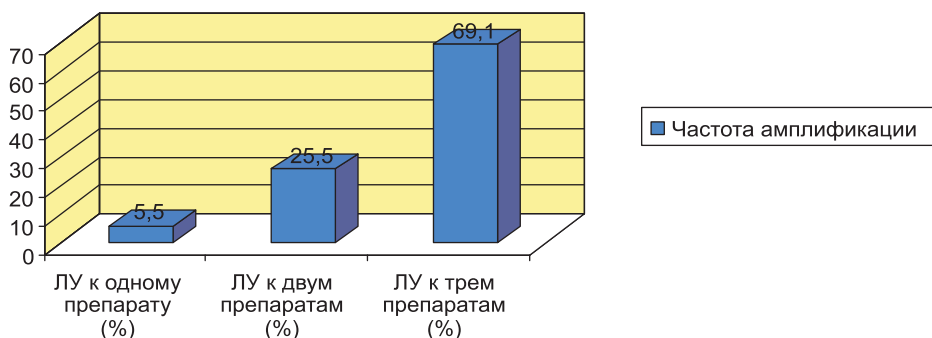


Рис. 4. Частота амплификации лекарственной устойчивости на фоне химиотерапии в зависимости от исходной лекарственной устойчивости

ХТ приводили к присоединению ЛУ к рифампицину и формированию приобретенной МЛУ.

4. Использование ИБ режима в качестве эмпирического для лечения больных с высоким риском множественной лекарственной устойчивости в Карелии не приводило к достоверно значимому уменьшению частоты амплификации ЛУ по сравнению с режимом ИА, в связи с превалированием тотальной устойчивости к препаратам 1-го ряда среди случаев МЛУ ТБ.

5. Необходимо включить ускоренные методы определения ЛУ в алгоритм обследования бациллярных форм ТБ с целью быстрой верификации ЛУ, в том числе МЛУ и назначения адекватной ХТ в соответствии с выявленной резистогаммой, предотвращающей амплификацию ЛУ.

6. Учитывая ассоциированность ТБ с МЛУ с наиболее социально дезадаптированной группой больных, необходимо сочетать организацию раннего выявления и лечения легочного ТБ с МЛУ с различными мерами социальной поддержки для мотивации к обследованию и лечению.

7. Учитывая повышенную эпидемиологическую опасность ТБ с МЛУ, сопровождающегося массивным и длительным бактериовыделением, ассоциированность ТБ с МЛУ с генотипом *Beijing*, необходимо проводить лечение больных с МЛУ в специализированных стационарах с повышенными мерами инфекционного контроля, исключающих внутрибольничную передачу штаммов МЛУ и его дальнейшее распространение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев, А.В.* Особенности очагов туберкулеза в современных условиях крупного города / А.В. Васильев, А.Н. Гришко // 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 1—4 июля. — Новосибирск, 1996. — С.2188.

2. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа W-Beijing / О.С. Тунгусова, А.О. Марьяндышев, Д.А. Каугант [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2005. — № 11. — С.46—50.
3. *Маничева, О.А.* Лекарственная чувствительность мусcobacterium tuberculosis в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О.А. Маничева, Е.Б. Ласунская, В.Ю. Журавлев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 12. — С.18—22.
4. *Нарвская, О.В.* Геномный полиморфизм мусcobacterium tuberculosis и его значение в эпидемическом процессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Нарвская. — СПб., 2003. — 35 с.
5. Российская Федерация. М-во здравоохранения РФ. Приказ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. *Скворцова, Л.А.* Туберкулез сегодня: способность возбудителя, клиника и лечение / Л.А. Скворцова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2005. — № 11. — С.6—9.
7. *Тунгусова, О.С.* Бактериология и молекулярная генетика микобактерий туберкулеза / О.С. Тунгусова. — Архангельск: Изд-во Центр СГМУ, 2003. — 102 с.
8. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. Epidemiology and clinical outcomes / T.R. Frieden, L.F. Sherman, K.L. Maw [et al.] // JAMA. — 1996. — Vol. 276. — P.1229—1235.
9. *Glynn J., Whitley J., Bifani P.* [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 8. — P.843—849.
10. *Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A.* [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 22. — P.342—348.
11. *Van Embden J., Cave D., Crawford J.* [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 31. — № 2. — P.406—409.
12. CDC. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons — Florida and New-York // MMWR. Morb. Mortal Wkly. Rep. — 1999. — Vol. 40. — P.585—591.

© А.В. Потанин, И.Ю. Визель, В.П. Потанин, А.А. Визель, 2011

УДК 616.428-072.1+616.24-002.5-072.1

## ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ СИНДРОМАХ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ И ДИССЕМИНАЦИИ

**АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ ПОТАНИН**, канд. мед. наук, врач 1-го торакального отделения ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

**ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ ПОТАНИН**, докт. мед. наук, профессор, зав. 1-м торакальным отделением ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**Реферат.** Клинические диагнозы 321 больного с рентгенологическими синдромами внутригрудной лимфаденопатии, диссеминации и их сочетаниями были сопоставлены с результатами биопсии. Показана целесообразность гистологической верификации диагноза. Наиболее частыми окончательными диагнозами были саркоидоз и лимфома.

**Ключевые слова:** видеоторакоскопическая хирургия, диссеминация, лимфаденопатия.

## INVASIVE DIAGNOSIS AT INTRATHORACIC SYNDROMES OF LYMPHADENOPATHY AND DISSEMINATIONS

**A.V. POTANIN, I.YU. VIZEL, V.P. POTANIN, A.A. VIZEL**

**Abstract.** The clinical diagnoses of 321 patients with radiological syndromes of an intrathoracic lymphadenopathy, a dissemination and their combinations have been compared with results of biopsy. The expediency of histological verification of the diagnosis is shown. The sarcoidosis and a lymphoma were the most frequent definitive diagnoses.

**Key words:** Videoassist thoracic surgery, dissemination, lymphadenopathy.