



ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К РИФАМПИЦИНУ

А. В. ГОЛОВНИН², А. Л. ХАНИН^{1,2}, В. И. ГОЛОВНИН²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Новокузнецк, РФ

²ТКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер», г. Новокузнецк, РФ

Цель исследования: проанализировать частоту и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) по результатам микробиологической диагностики резекционного материала у пациентов, оперированных по поводу туберкулеза, сравнить их с результатами исследования мокроты в дооперационном периоде.

Материал и методы. Проанализированы данные операционного материала 170 пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза. Резекционный материал отправляли на гистологическое и микробиологическое (определение ДНК МБТ и резистентности к рифампицину в системе GeneXpert, посев на плотные питательные среды с проведением теста на лекарственную чувствительность МБТ) исследования.

Результаты. Исследование операционного материала молекулярно-генетическим методом в системе GeneXpert обладает высокой эффективностью по определению чувствительности к рифампицину, в 97,8% случаев получено совпадение с дооперационными данными по мокроте, полученными методом посева с определением ТЛЧ.

Молекулярно-генетические методы в операционном материале позволили обнаружить ДНК МБТ у 66,1% больных, у которых до операции МБТ и ДНК МБТ в мокроте и промывных водах бронхов не определялись, в том числе у 28,2% пациентов выявлена неизвестная до операции резистентность МБТ к рифампицину. Эти данные обеспечили назначение адекватной химиотерапии в ближайшие дни после операции.

Ключевые слова: молекулярно-генетический метод определения МБТ, коррекция терапии, хирургическое лечение туберкулеза

Для цитирования: Головнин А. В., Ханин А. Л., Головнин В. И. Хирургический этап лечения туберкулеза легких с применением молекулярно-генетических методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к рифампицину // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 31-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-31-34>

THE SURGICAL STAGE OF PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT USING MOLECULAR-GENETIC METHODS TO TEST SUSCEPTIBILITY TO RIFAMPICIN

A. V. GOLOVNIN², A. L. KHANIN^{1,2}, V. I. GOLOVNIN²

¹Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional Development – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia

²Novokuznetsk Clinical TB Dispensary, Novokuznetsk, Russia

The objective of the study: to analyze the frequency and patterns of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis (MTB) according to the results of microbiological tests of surgical specimens of the patients who underwent surgery due to tuberculosis, and to compare them with the results of sputum tests done in the pre-operative period.

Subjects and methods. The data of surgical specimens from 170 patients operated due to tuberculosis were analyzed. The surgical specimens were sent for histological and microbiological tests (detection of MTB DNA and rifampicin resistance by GeneXpert, culture on solid media with drug sensitivity testing).

Results. The molecular genetic testing of surgical specimens by GeneXpert was highly effective for detection of rifampicin resistance; in 97.8% of cases, there was a match with the results of sputum culture with consecutive DST performed before the surgery.

Molecular genetic tests of surgical specimens allowed detecting MTB DNA in 66.1% of patients in whom no MTB or MTB DNA was detected in sputum and bronchial washings prior to the surgery, and of them in 28.2% of cases, rifampicin resistance was detected, which was unknown before the surgery. These data allowed prescribing adequate chemotherapy immediately after surgery.

Key words: molecular genetic tests for MTB, correction of therapy, surgical treatment of tuberculosis

For citations: Golovnin A.V., Khanin A.L., Golovnin V.I. The surgical stage of pulmonary tuberculosis treatment using molecular-genetic methods to test susceptibility to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 31-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-31-34>

В РФ пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ТБ) составляют более 50% в структуре впервые выявленных больных с бактериовыделением, а доля больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) по разным регионам составляет от 8 до 25% [2-4]. Выяснить же истинную

распространенность этого явления невозможно, так как большинство пациентов к моменту выявления ТБ не являются бактериовыделителями. Микробиологическое исследование резецированного материала при хирургических операциях по поводу ТБ позволяет в некоторой степени восполнить эти

данные и понять причину его неудачного длительного лечения.

Цель исследования: проанализировать частоту и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) по результатам микробиологической диагностики резекционного материала у пациентов, оперированных по поводу ТБ, сравнить их с результатами исследования мокроты в дооперационном периоде.

Материал и методы

В исследование включены все 170 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет (мужчин – 118, женщин – 52), прооперированных по поводу ТБ в хирургическом торакальном отделении в течение года. До поступления в отделение пациентам проводили исследование мокроты или промывных вод бронхов на МБТ и лекарственную устойчивость с использованием молекулярно-генетических методов (МГМ; GeneXpert) и классического метода посева на плотные питательные среды. Показанием для операции было наличие у 136 (80%) пациентов туберкулем легкого(их), у 34 (20,0%) – ограниченного (не более 1 доли) кавернозного или фиброзно-кавернозного ТБ легких. Всего выполнено 136 сегментарных и 34 долевых резекционных операций. Резецированный материал отправляли на гистологическое и микробиологическое [1] исследования. При микробиологическом исследовании выполняли на аппарате GeneXpert анализ на ДНК МБТ с определением мутаций, указывающих на резистентность к рифампицину (R), и посев на плотные питательные среды с тестом на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ.

Результаты исследования

Пациенты были распределены в две группы в зависимости от наличия у них данных о возбудителе до операции.

Первая группа – 46 пациентов с наличием данных о МБТ. У 37 (80,4%) пациентов клинической формой была туберкулема, у 6 (13%) – фиброзно-кавернозный ТБ, у 3 – кавернозный ТБ.

По данным, полученным до операции: у 20 пациентов МБТ сохраняли лекарственную чувствительность ко всем определяемым препаратам. У 10 пациентов была сохранена чувствительность МБТ к рифампицину при наличии лекарственной устойчивости к некоторым препаратам 1-го ряда: у 4 – к изониазиду (H), у 3 – к изониазиду и стрептомицину (HS), у 3 – к изониазиду, этамбутолу и стрептомицину (HES). У 16 пациентов определялась устойчивость МБТ к рифампицину (R).

Исследование резекционного материала дало положительный результат только при МГМ, данные о чувствительности/устойчивости к рифампицину совпали с дооперационными (посев мокроты

и ТЛЧ) у 45/46 (97,8%) больных. Лишь у 1 пациента с известной устойчивостью МБТ к рифампицину (посев и ТЛЧ) до операции, по данным молекулярно-генетического исследования резекционного материала, чувствительность к рифампицину была сохранена. У этого пациента врачебная комиссия приняла решение – учитывать данные посева и продолжить 4-й режим химиотерапии.

Во вторую группу включено 124 пациента с туберкулезом легкого, с отрицательным результатом мокроты и промывных вод бронхов на МБТ (МГМ и посев). У 99 (79,8%) пациентов была туберкулема(ы), у 19 (15,3%) – ФКТ, у 6 – кавернозный ТБ.

Микробиологическое исследование резекционного материала во второй группе выявило следующее:

- у 6/124 (4,9%) пациентов ДНК МБТ не обнаружена;

- у 77/124 (62,1%) – ДНК МБТ обнаружена, генетических детерминант резистентности к рифампицину нет, посев на МБТ отрицательный;

- у 6/124 (4,85%) – ДНК МБТ обнаружена, генетических детерминант резистентности к рифампицину нет, посев на МБТ положительный, ЛЧ МБТ к рифампицину сохранена; у 35/124 (28,2%) пациентов обнаружена ДНК МБТ с наличием детерминант резистентности к рифампицину, лишь у 10/35 (28,5%) пациентов это подтвердил результат посева с определением ТЛЧ МБТ, полученный через 2-3 мес., у остальных 25 пациентов результат посева был отрицательным.

У всех 35 пациентов второй группы с выявленной при исследовании резекционного материала лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину была патогистологическая картина активного туберкулезного процесса: у 25/35 (71,4%) больных – фаза прогрессирования туберкулезного процесса, у 10/35 (28,6%) – активный туберкулез в фазе неполной ремиссии. Такой результат патоморфологического исследования являлся следствием неэффективного лечения, выбранного врачом эмпирически из-за незнания об устойчивости МБТ к рифампицину. У 17/35 (48,3%) больных предоперационное лечение длилось 3-6 мес., у 8/35 (22,8%) пациентов – 1-2 мес., у 1 пациента – более 12 мес., у 9/35 (25,7%) пациентов с туберкулемами химиотерапию перед операцией не проводили.

Внедрение исследования резекционного материала МГМ для выявления ДНК МБТ и резистентности к рифампицину позволило назначить в ближайшие сроки после операции эффективный режим химиотерапии, что особенно важно для 35/124 (28,2%) пациентов, взятых на операцию в активной фазе туберкулезного процесса.

Клиническое наблюдение. Пациент С., 47 лет. Работавший, социально благополучный. Ранее туберкулезом не болел. О контакте с больными ТБ не знает. Выявлен в октябре 2013 г. при обращении

в многопрофильную больницу с травмой грудной клетки. Рентгенологически выявлены патологические изменения в верхних долях легких. Обследован в противотуберкулезном диспансере по месту жительства, 11.11.2013 г. взят на учет с диагнозом «множественные туберкулемы 1-2 сегментов обоих легких, МБТ(-)». Начато лечение по 1-му режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол) в дозах, соответствующих массе тела пациента. Перед началом лечения и позже получено 7 отрицательных посевов мокроты на МБТ. В связи с тем что на фоне проводимой химиотерапии (142 дозы АБП) не отмечалось положительной рентгенологической динамики, пациент представлен на хирургический консилиум, принято решение о необходимости хирургического лечения.

При рентгеновском обследовании крупные округлой формы образования (более 3 см в диаметре) определялись в первом сегменте правого легкого и во втором сегменте левого легкого.

3.04.2014 г. проведен первый этап хирургического лечения – резекция первого сегмента правого легкого. Гистологическое заключение: множественные туберкулемы с распадом, фаза прогрессирования. Из операционного препарата взят материал на посев МБТ и экспресс-диагностики МГМ (система GeneXpert). 4.04.2014 г. получен результат МГМ: ДНК МБТ(+), резистентность к рифампицину. Устойчивость МБТ к рифампицину является предиктором МЛУ МБТ, поэтому 9.04.2014 г. назначен IV стандартный режим: пиразинамид, амоксициллин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин и ПАСК в рекомендуемых дозах. 15.05.2014 г. проведен второй этап хирургического лечения – резекция второго сегмента левого легкого. Гистологическое заключение: конгломератная туберкулема в фазе неполной ремиссии.

Пациент был выписан из хирургического отделения и продолжил лечение в диспансерном отделении по вышеприведенной схеме химиотерапии.

16.06.2014 г. получен результат посева на плотные питательные среды и ТЛЧ МБТ из операционного материала: выявлена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу,

ПАСК, циклосерину и этионамиду. Проведена очередная коррекция химиотерапии, назначены капреомицин, пиразинамид, левофлоксацин, теризидон, ампициллин/клавулановая кислота, кларитромицин в рекомендуемых дозах. Интенсивная фаза по индивидуальному режиму шестью препаратами продолжалась 8 мес., затем пациента перевели на фазу продолжения, общий курс химиотерапии составил 15 мес., нежелательных побочных реакций не отмечено. 8.07.2015 г. – курс лечения завершен и признан эффективным. Пациент переведен в третью группу диспансерного наблюдения, а через два года снят с учета с выздоровлением.

Таким образом, в результате двухэтапного хирургического лечения были ликвидированы туберкулемы в верхних долях обоих легких, получен материал для микробиологического исследования, что позволило выявить устойчивость к большинству противотуберкулезных препаратов, которые пациент получал до операции, и подобрать индивидуализированную химиотерапию, что сократило срок химиотерапии до 15 мес., позволив излечить пациента от туберкулеза.

Выводы

1. Исследование операционного материала МГМ в системе GeneXpert обладает высокой эффективностью по определению чувствительности к рифампицину, в 97,8% случаев имелось совпадение с дооперационными данными, полученными методом посева с определением ТЛЧ.
2. МГМ исследования операционного материала позволяют выявить ДНК МБТ у 66,1% больных, у которых до операции МБТ и ДНК МБТ в мокроте и промывных водах бронхов не определялись, в том числе у 28,2% пациентов выявлена неизвестная до операции резистентность МБТ к рифампицину.
3. Получение из резекционного материала данных о наличии ДНК МБТ с устойчивостью к рифампицину обеспечивает назначение адекватной химиотерапии в ближайшие дни после операции.

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. Белоусова К. В. Патент РФ на промышленный образец «Схема проведения исследования резецированных участков легких» № 82727. - 16.08.2012.
2. Васильева И. А., Таран Д. В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ведения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких (спецвыпуск). - 2014. - № 1. - С. 1-6.
3. Нечаева О. Б. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf.

REFERENCES

1. Belousova K.V. *Skhema provedeniya issledovaniya rezetsirovannykh uchastkov legkikh*. [Procedure for testing of resection specimens of the lungs]. RF Patent no. 82727, 16.08.2012
2. Vasilyeva I.A., Taran D.V. «The best practices in prevention and control of TB (including MDR-TB) and TB/HIV co-infection in the Russian Federation» project. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 1-6. (In Russ.)
3. Nechaeva O.B. *Osnovnyye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation]. http://mednet.ru/images/stories/files/news/tb_za_2016.pdf.

4. Ханин А. Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири // Вестн. совр. клин. медицины. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
4. Khanin A.L., Dolgikh S.A., Viktorova I.B. The problem of drug resistant tuberculosis. Possible ways of solving this problem in a big industrial city of Siberia. *Vestn. Sovr. Klin. Meditsiny*, 2011, no. 1, pp. 9-17. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный диспансер»,
654055, г. Новокузнецк, ул. Клубная, д. 60Б.
Тел./факс: 8 (3843) 37-83-05.

Головнин Антон Васильевич

врач-ординатор, торакальный хирург.

Головнин Василий Иванович

заведующий отделением торакальной хирургии.

Ханин Аркадий Лейбович

Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей –
филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8 (3843) 45-48-73, 8 (3843) 45-49-19.
E-mail: prof.khanin@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novokuznetsk Clinical TB Dispensary,
60B, Klubnaya St.,
Novokuznetsk, 654055
Phone/Fax: +7 (3843) 37-83-05.

Anton V. Golovnin

Resident Physician, Thoracic Surgeon.

Vasily I. Golovnin

Head of Thoracic Surgery Department.

Arkadiy L. Khanin

Novokuznetsk State Institute for Doctors' Professional
Development – Branch of Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education,
Professor, Head of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005
Phone/Fax: +7 (3843) 45-48-73; +7 (3843) 45-49-19.
Email: prof.khanin@yandex.ru

Поступила 15.05 2018

Submitted as of 15.05 2018