

Оригинальная статья

УДК 616-711-16-002-093

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ СПОНДИЛИТЕ У ВИЧ - ПОЗИТИВНЫХ И ВИЧ-НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

С.С. Назаров, Е.В. Решетнева, Н.С. Соловьева, А.А. Вишнеvский, В.В. Олейник

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ Фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Россия.

THE STRUCTURE OF DRUG RESISTANCE IN HIV-POSITIVE AND HIV-NEGATIVE PATIENTS WITH WIDESPREAD TUBERCULOSIS SPONDYLITIS

S.S. Nazarov., E.V. Reshetneva, N.S. Solovieva, A.A. Vishnevsky, V.V.Oleinik

«Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology»,

Ministry of Public Health, Russian Federation», Saint-Petersburg, Russia.

Резюме.

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 115 пациентов с распространенным туберкулезным спондилитом, прошедших лечение в период 2008-2012 гг. Показано, что лекарственная устойчивость (ЛУ) штаммов микобактерии туберкулеза встречалась у 73,0% пациентов, в том числе у 87,5%, ВИЧ-инфицированных и у 69,2% пациентов без ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще, чем у пациентов без ВИЧ инфекции, выявлялись формы туберкулеза легких и внутригрудных лимфоузлов, в 9 раз чаще встречался активный процесс в легких, и в 5 раз чаще в мокроте обнаруживались микобактерии туберкулеза. Риск формирования множественной ЛУ у пациентов с иммунодефицитом был в 2,5 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Выделение ЛУ штаммов МБТ у больных с туберкулезным спондилитом является фактором риска возникновения распространенных форм поражения позвоночника (OR=3.11);

Ключевые слова. Туберкулезный спондилит, лекарственная устойчивость, ВИЧ-инфекция.

Resume

Retrospective clinical and laboratory data analysis of 115 patients with widespread tuberculosis spondylitis treated in 2008-2012 is presented. Drug resistant (DR) Mycobacterium tuberculosis strains were found in 73,0% of all patients, 87,5% in HIV-positive patients and 69,2% - in HIV-negative group. HIV-positive patients are more likely had additional TB loci in lungs and thoracic lymph nodes. Frequency of active tuberculosis process in lungs additionally to spondylitis was 9 times higher in HIV-positive patients, compared to HIV-negative group. The risk of multy drug resistance in immunocompromised patients was 2.45 times higher than in HIV-negative patients. The presence of DR in M. tuberculosis isolated from patients with tuberculosis spondylitis is a risk factor for spinal cord disease generalization (OR=3.11);

Keywords: tuberculosis spondylitis, drug resistance, HIV infection.

Введение. Туберкулезный спондилит (ТС) является одной из самых тяжелых форм костно-суставного туберкулеза, встречаемость которого составляет от 40 до 61,5% случаев [6]. Тяжесть течения заболевания обусловлена протяжённостью деструкции в позвоночнике и наличием осложнений. [1, 8]. В научной литературе имеются единичные сведения о встречаемости распространённых форм туберкулезного спондилита [5].

Туберкулез костно-суставной системы часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитом и количеством CD4+ клеток менее 100 кл\мл [12, 13]. Некоторыми авторами так же отмечено увеличение распространенных форм поражения позвоночника, связанных с пандемией ВИЧ-инфекции. Так, в работах Г.Е. Лобанова (2012) [7] отмечено преобладание яркой клинической симптоматики с развитием распространенных вертебральных поражений у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, ранее было отмечено, что спондилиты на фоне ВИЧ инфекции отличаются распространенным и множественным поражением позвоночника, что приводит к более быстрому развитию его деформаций и выраженным неврологическим нарушениям [10].

По данным официальной статистики, в последние 3 года продолжается рост показателя распространенности туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной чувствительностью (МЛУ), который в целом по РФ вырос в 2009-2012гг на 19,0% [11]. В то же время, наличие лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза – микобактерий туберкулеза (МБТ) приводит к увеличению числа осложненных форм туберкулезного спондилита, удлинению сроков госпитализации и значительному удорожанию проводимого лечения.

Целью исследования явилось изучение структуры

лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при моно- и полисегментарных спондилитах у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

Материал и методы.

Проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных пациентов, поступивших в СПб НИИФ с 2008 по 2012 г.г, исследование "группа наблюдений - контроль" (сравнение клинических групп) со сплошной Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериями:

1. наличие у больного диагноза "туберкулезный спондилит", подтвержденного только бактериологическими методами с определением лекарственной чувствительности штаммов МБТ;
2. факт первичной госпитализации больных в СПб НИИФ в период набора материала – с 2008 по 2012 гг.;
3. факт оперативного лечения, проведенного в СПб НИИФ;
4. поражение двух и более позвоночно-

двигательных сегментов (ПДС);

5. для больных ВИЧ-инфекцией – документированный факт проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), назначенной и проводимой под контролем соответствующих специализированных инфекционных учреждений.

Из исследования были исключены больные при наличии (возникновении как послеоперационного осложнения) свища.

Все включенные в исследование пациенты разделены на 2 группы:

- в группу 1 вошли 24 пациента с распространенным туберкулезным спондилитом и наличием ВИЧ-инфекции;
- в группу 2 были включены пациенты (91 случай) с распространенным туберкулезным спондилитом без сопутствующей ВИЧ инфекции.

Частота встречаемости среди включенных в исследование пациентов форм туберкулезного спондилита с различной распространенностью представлена на рисунке 1.

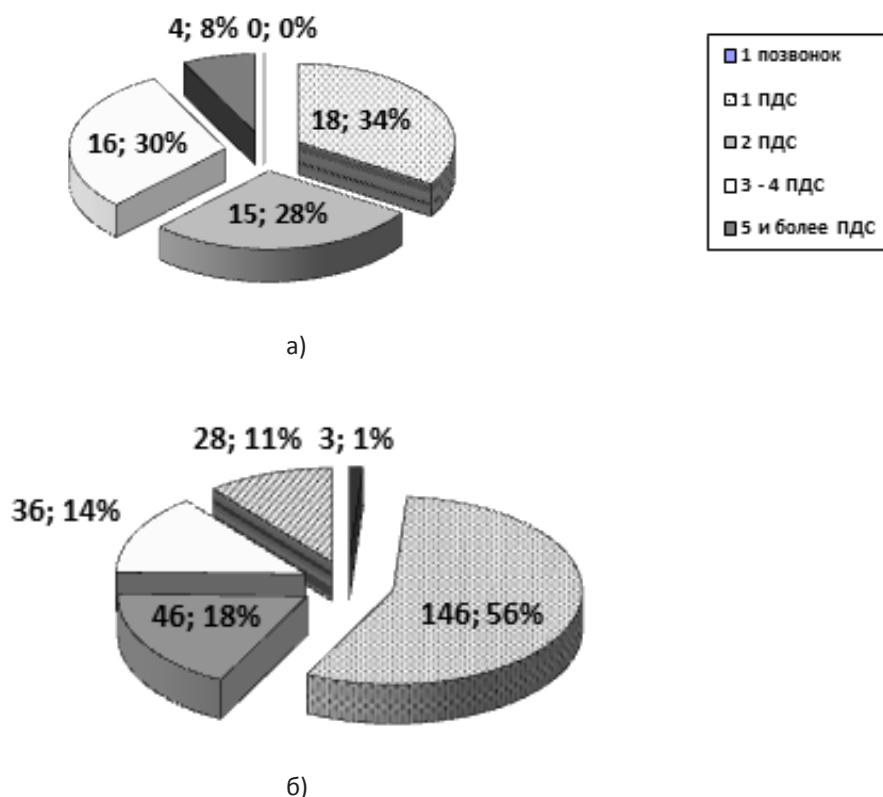


Рисунок 1. Структуры вертебрального поражения в исследованных группах больных со спондилитом: число пораженных позвонков (а - ВИЧ (+), б - ВИЧ (-))

Клинико-лучевая оценка туберкулезного спондилита проводилась в соответствии с критериями Клинической классификации внелегочного туберкулеза (2005) и с оценкой таких показателей, как распространенность спондилита (число пораженных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) позвоночника), наличием специфических воспалительных осложнений спондилита – паравертебральных и эпидуральных абсцессов. К распространенному спондилиту относили случаи с поражением 2 и более ПДС (число пораженных позвоночно-двигательных сегментов позвоночника)

Все лучевые исследования проведены на следующих аппаратах: МРТ - TOSHIBA Exelart Vantage 1,5 T, КТ - TOSHIBA AQUILION 32, Rg - GE Proteus XR.

Выявление этиологического агента туберкулезного спондилита проводили бактериологически, методом посева операционного материала (ткань из очага деструкции, гной, грануляции) на жидкую питательную среду (Middlebrook 7H9, Becton Dickinson) и на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна II. Лекарственную устойчивость (ЛУ) определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена и в системе ВАСТЕС с флуоресцентной детекцией роста микроорганизмов (ВАСТЕС MGIT 960, Becton Dickinson) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Оценку производили с

использованием дисперсионного многофакторного анализа с использованием программ STATPLUS 2009 и EXCEL 7.0, в том числе применяли анализ таблиц сопряженности, с применением критерия Пирсона (χ^2). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости «р» принимался равным 0,05. Меры эффекта оценивали с применением отношения факторов рисков (OR). Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

В исследовании проведен дисперсионный анализ влияния лекарственной устойчивости на развитие распространенных форм туберкулезного спондилита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов. Одним из изучаемых факторов был анализ давности заболевания от появления первых клинических признаков ТС до момента госпитализации в специализированную клинику для оперативного лечения. Изучение диагностической паузы в 2-х группах показало (рисунок 2), что при наличии ВИЧ-инфекции время развития диагностируемых распространенных поражений позвоночника в случае лекарственно устойчивых форм спондилита было более чем в два раза меньше, а в случае лекарственно чувствительных форм – почти в 3 раза меньше, чем в контрольной группе.

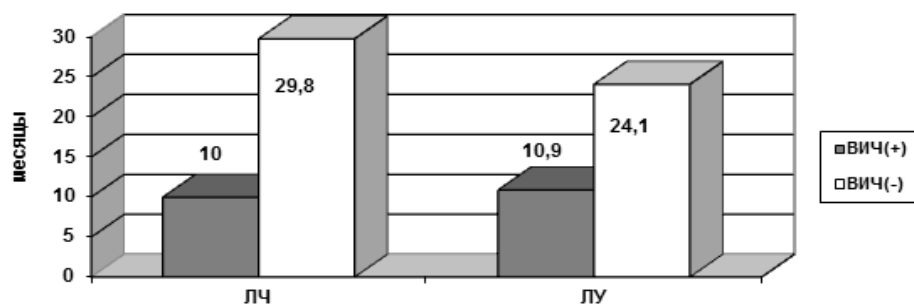


Рисунок 2. Давность заболевания туберкулезом позвоночника (диагностическая пауза).

При наличии ВИЧ-инфекции, давность заболевания достоверно в 2-3 раза короче, чем у ВИЧ-негативных больных. Объяснением этого факта может быть более быстрое и более тяжелое развитие болезни у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Одной из причин столь быстрого прогрессирования спондилита, вероятно, может быть и развитие остеопенического синдрома, поскольку и ВИЧ инфекция, и само проведение АРВТ являются факторами риска развития остеонекроза и остеопороза [15].

Характерным для сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза считается разнообразие проявлений туберкулеза с тенденцией к генерализации специфического процесса [4]. В исследовании проведен анализ зависимости встречаемости легочных форм при ЛУ и ЛЧ МБТ.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития активного легочного процесса был выше в 7 раз: 21 случай (87,5%), без сочетанной патологии – 44 (48,4%) ($\xi^2=11,84$, OR=7,48).

Таблица 1. Распределение пациентов с туберкулезным спондилитом по клиническим формам туберкулеза легких.

	Кол-во ТЛ N=63	Клинические формы туберкулеза легких									
		ОТЛ		ИТЛ		ДТЛ		ФКТЛ		ТВГЛУ	
			%		%		%		%		%
ВИЧ(+)	ЛЧ (1)	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0
	ЛУ(18)	2	11,1	3	16,7	11	61,1	0	0	2	11,1
ВИЧ(-)	ЛЧ(14)	5	35,7	4	28,6	2	14,3	0	0	3	21,4
	ЛУ(30)	3	10	7	23,3	14	46,7	5	16,7	1	3,3
χ^2	5,16	2,5		1,5		0,12		0		3	
OR	0,12					1,57					

ОТЛ- очаговый туберкулез легких; ИТЛ-инфильтративный туберкулез легких, ДТЛ- диссеминированный туберкулез легких, ФКТЛ- фиброзно-кавернозный; ТВГЛУ- туберкулез внутригрудных лимфоузлов;

Нет достоверной связи между наличием туберкулеза легких у ВИЧ-негативных пациентов и ЛУ МБТ, в то время как, при ВИЧ-инфекции в 20 случаях при резистентных штаммах МБТ (95,2%) выявлен активный легочный процесс ($\chi^2=9,2$, OR=40). К тому же, в основной группе МБТ в мокроте обнаруживались в 5 раз чаще, чем у ВИЧ-негативных пациентов (OR=5,28). Тенденция к более частому выявлению активных форм туберкулеза легких у пациентов группы 1 с наличием ЛУ МБТ можно объяснить небольшим количеством наблюдений. Следует отметить тот факт, что данные о чувствительности штаммов МБТ в мокроте и операционном материале сопоставимы и не имели существенных различий.

При оценке посевов мокроты у больных 1 и 2 группы, а также лекарственной устойчивости МБТ и клинических форм туберкулеза легких (таблица 1) достоверной разницы по типу специфического процесса в органах грудной клетки не выявлено.

Лекарственная устойчивости штаммов МБТ в операционном материале в группах 1 и 2 была выявлена в 87,5% (21 пациент) и 69,2% (63 пациента), соответственно.

Бактериологическое изучение операционного материала у больных ТС показало, что монорезистентность штаммов МБТ встречалась крайне редко и только в 4 наблюдениях у ВИЧ негативных пациентов (6,3%) (таблица 2). Полирезистентность штаммов МБТ почти в 2 раза преобладала во 2-й группе (20,6%), в то время, как множественная ЛУ доминировала в группе пациентов с ВИЧ инфекцией (90,5% и 73% соответственно). Широкая ЛУ отмечена у трети пациентов (28,6% и 33,3%), однако, отличия в их выявлении у пациентов по группам были недостоверны.

Таким образом, проведенное исследование показало, что лекарственная устойчивость встречалась в обеих группах у 73,0% пациентов (84 случая), а риск формирования множественной лекарственной устойчивости у пациентов с иммунодефицитом был в 3,15 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов (OR=3,15).

Таблица 2. Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза из операционного материала у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезным спондилитом.

	n=84		Тип резистентности							
			Моно-		Поли-		МЛУ		В том числе ШЛУ	
			Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ВИЧ(+)	ЛУ	21	0	0	2	9,5	19	90,5	6	28,6
ВИЧ(-)	ЛУ	63	4	6,3	13	20,6	46	73	21	33,3
χ^2	3,22		6,19		3,92		2,74		0,59	
OR	3,11				0,44		3,15		0,79	

В проведенном исследовании распространенные поражения позвоночника при ТС у ВИЧ-позитивных пациентов встречались в 1,5 раза чаще, чем у ВИЧ – негативных (66% и 44% соответственно). Для оценки возможности влияния ЛУ на формирование распространенных форм туберкулезного спондилита у ВИЧ - положительных и ВИЧ-негативных пациентов, больные были распределены на 4 подгруппы (в зависимости от количества вовлеченных в патологический процесс ПДС) (Таблица 3). Подобное распределение пациентов показало, что при ЛЧ

МБТ преобладали 2-х сегментарные поражения (19 случаев - 62,2% от всех пациентов этой подгруппы), а при ЛУ МБТ в 2,5 раза чаще встречались полисегментарные формы ТС (>2ПДС). Поскольку ЛУ штаммы МБТ доминировали в обеих группах, как у ВИЧ-положительных, так и ВИЧ-негативных пациентов, то при количественном сравнении этих двух групп также было выявлено преобладание в 1,5 раза полисегментарных поражений позвоночника над 2-х сегментарными.

Таблица 3. Степень поражения позвоночника у ВИЧ- инфицированных и ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезным спондилитом (абс.)

	Тип ЛУ n=115		Количество пораженных позвоночно-двигательных сегментов			
			2	3	4	5 и более
ВИЧ(+)	ЛЧ	3	1	1	1	0
	ЛУ	21	8	9	2	2
ВИЧ(-)	ЛЧ	28	18	8	2	0
	ЛУ	63	19	16	21	7
χ^2	3,22		4,21	1,97	6,85	0
OR	3,11		7,58	4,5	21	

Заключение

1. Лекарственная устойчивость штаммов МБТ встречалась у 73,0% изученных случаев распространенных туберкулезных спондилитов;
2. У ВИЧ-положительных пациентов чаще, чем у ВИЧ-негативных выявляются генерализованные формы туберкулеза. К тому же в 1 группе, по сравнению со 2 группой, в 7 раз преобладал риск наличия активного легочного процесса и в 5 раз чаще обнаруживались МБТ (OR=9.33);
3. Риск формирования множественной лекарственной устойчивости у пациентов с иммунодефицитом был в 3,15 раза выше, чем у ВИЧ-негативных пациентов;
4. Наличие лекарственной устойчивости

штаммов МБТ у больных является фактором риска возникновения распространенных форм поражения позвоночника (OR=3.11);

Список литературы

1. Беллендир Э.Н. Экспериментально-теоретическое обоснование развития современной хирургии внелёгочного туберкулёза // Туберкулёз: проблема диагностики, лечения и профилактики: Труды Всеросс. науч.-практ. Конф.-СПб., 2003.-С. 30-34;
2. Вишневецкий Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Проблемы туберкулеза, 2008- № 12.-С. 5-8;
3. Вязовая, А. А., Соловьева, Н. С., Журавлев, В. Ю.

и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и микробиологии, 2013. – №. 005. – С. 20-26;

4. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А.. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни.-2010.-Т.8№3.-С.5-8;

5. Ковешникова Е.Ю. Кульчавеня Е.В., Куряченко Ю.Т. Неврологические осложнения внелегочного туберкулеза. // Бюллетень сибирской медицины.-2008. С. 38-43;

6. Куклин Д.В., Баулин И.А., Беяков М.В., Дорофеев Е.А., Мушкин А.Ю. Эффективность хирургического лечения распространенного туберкулеза позвоночника с применением титановых блок-решеток для переднего спондилодеза// Хирургия позвоночника. - 2013. № 3. С.62-67;

7. Лобанов Г.Е., Мясников Д.А. Особенности выявления костно-суставного туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы Российской Федерации» (Материалы I Национального конгресса фтизиатров под ред П.К. Яблонского)- Спб, 2012 –с. 234-236;

8. Олейник В.В., Гусева В.Н., Беллендир Э.Н. и др. Восстановление опороспособности позвоночника у больных туберкулезным спондилитом // Актуальные

вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Труды Всеросс. научн.-практ. Конф.-СПб., 2006.-С. 203-207;

9. Оттен. Т.Ф. И.В.Мокроусов, О.В.Нарвская и др. Возможности и перспективы бактериологической диагностики микобактериоза // Проблемы туберкулеза и болезни легких.- 2004.- №5.- С.32-35;

10. Решетнева Е. В. Соловьева, Н. С., Макаровский и др. Особенности течения туберкулеза позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией //ББК 55.14 С 56 Сборник научных трудов – 2012. – С. 158;

11. Яблонский П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития// Медицинский альянс -2013-№3 –С.5-25

12. Dos Santos RP, Deuschendorf C, Scheid K, et al. In-Hospital Mortality of Disseminated Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. // Clin Dev Immunol. 2011[электрон. Ресурс: 2011. pii: 120278. Epub 2010 Aug 4];

13. Kahlon S.S., EastJ.W, SarriaJ.S. Mycobacterium-avium-intracellulare complex immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS presenting as osteomyelitis // AIDS Read, 2008-V. 18-N.10-P.515-518;

14. Sharma S.K., Liu J.J. Progress of DOTS in global tuberculosis control // Lancet.-2006.-Vol. 367.-P. 950-952;

15. Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV infected patients in a large U.S. healthcare system // J Clin Endocrinol Metab- 2008-V.93-N.9-P.3499–3504.