



Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*

Ю. А. ШЕЙФЕР, И. С. ГЕЛЬБЕРГ

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с деструктивным МЛУ-туберкулезом легких, закончивших интенсивную фазу химиотерапии с закрытием или сохранением полости распада.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациента с деструктивным туберкулезом легких и МЛУ, проходивших интенсивную фазу химиотерапии в стационаре в 2009-2012 и 2013-2015 гг. (отличавшиеся схемами лечения), в каждой из этих когорт сформированы группы в зависимости от сохранения/заживления деструкции (каверны) в интенсивной фазе химиотерапии: (CV-) – деструкция зажила, (CV+) – деструкция сохранилась.

Результаты исследования. По завершении 24-месячного срока эффективным было признано лечение лишь у 19/68 (27,9%) в группе (CV+) против 31/40 (77,5%) в группе (CV-), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), у 17/42 (40,5%) против 29/41 (70,7%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.). Результаты лечения в срок 48 мес. были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26/68 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29/40 человек), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.) и 23/42 (54,7%) и 33/41 (80,5%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Заключение. Учитывая вышесказанное, при оценке успешности лечения в интенсивной фазе химиотерапии у пациентов с деструктивным туберкулезом легких необходимо принимать во внимание показатель закрытия полости(ей) распада, не ограничиваясь только абациллированием. Следует не переводить пациентов с сохранившейся полостью распада на фазу продолжения, а ставить вопрос о применении хирургических и/или коллапсотерапевтических методов лечения.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, закрытие полости(ей) распада, абациллирование

Для цитирования: Шейфер Ю. А., Гельберг И. С. Анализ результатов лечения деструктивного туберкулеза легких у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 23-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-23-27>

Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of *M. tuberculosis*

YU. A. SHEYFER, I. S. GELBERG

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ABSTRACT

The objective of the study: to analyze treatment outcomes in patients with pulmonary destructive MDR tuberculosis who completed the intensive phase of treatment and had healed or persisting cavities.

Subjects and methods. Treatment outcomes were retrospectively analyzed in 191 patients suffering from destructive pulmonary MDR tuberculosis who underwent the intensive phase of chemotherapy in in-patient settings in 2009-2012 and 2013-2015 (treated by different regimens); in each of those cohorts, groups were formed depending on persistence/healing of destruction (cavities) during the intensive phase of chemotherapy: (CV-) – the destruction healed, (CV+) – the destruction persisted.

Results. In 24 months, treatment was found to be effective only in 19/68 (27.9%) in the (CV+) group versus 31/40 (77.5%) in the (CV-) group, $p < 0.05$ (cohort 2009-2012); 17/42 (40.5%) versus 29/41 (70.7%), respectively, $p < 0.05$ (2013-2015 cohort). Within 48 months, treatment outcomes were as follows: clinical cure in the (CV+) group was 38.2% (26/68 people), and in the (CV-) group – 72.7% (29/40 people), $p < 0.05$ (2009-2012) and 23/42 (54.7%) and 33/41 (80.5%), respectively, $p < 0.05$ (2013-2015 cohort).

Conclusion. Considering the above, when assessing treatment in the intensive phase of chemotherapy in destructive pulmonary tuberculosis patients, it is necessary to take into account the rate of cavity healing but not being limited to sputum conversion. Patients with persisting cavities should not be transferred to the continuation phase, the surgery or collapse treatment should be considered for such patients.

Key words: destructive tuberculosis, multiple drug resistance, cavity healing, sputum conversion

For citations: Sheyfer Yu.A., Gelberg I.S. Analysis of treatment outcomes for destructive pulmonary tuberculosis in patients with multiple drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 23-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-23-27>

Для корреспонденции:
Шейфер Юрий Альбертович
E-mail: jura-med@mail.ru

Correspondence:
Yury A. Sheyfer
Email: jura-med@mail.ru

Повышение эффективности лечения туберкулеза (ТБ) с лекарственной устойчивостью возбудителя продолжает оставаться актуальной проблемой мирового сообщества. Достигнутые результаты

остаются недостаточными для улучшения эпидемической ситуации. Высокая доля неэффективной терапии создает условия для распространения штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с мно-

жественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, при оценке исходов лечения оценивается только прекращение бактериовыделения, так как данный показатель наиболее эпидемически значим. Между тем такому фактору, как заживление полости распада в легком, подтвержденному рентгенологически, не во всех странах уделяется внимание. Хотя также распространено мнение, что ликвидация каверны – одно из главных условий излечения при деструктивном ТБ легких, особенно при лекарственной устойчивости возбудителя [1-3].

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с деструктивным МЛУ-ТБ легких, закончивших интенсивную фазу химиотерапии (ХТ) с закрытием или сохранением полости распада.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 191 пациента с деструктивным ТБ легких и МЛУ *M. tuberculosis*, находившихся на стационарном лечении в УЗ «ГОКЦ «Фтизиатрия» в 2009-2015 гг.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета Statistica для Windows (версия 10,0) и офисного приложения Excel. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии включения в ретроспективное исследование: медицинские документы пациентов с ТБ легких, принятых на лечение с наличием деструкции легочной ткани при очаговом, инфильтратив-

ном, диссеминированном, кавернозном ТБ легких и туберкулемах, бактериовыделением и МЛУ МБТ.

Критерии исключения: беременность, возраст менее 18 лет и более 65 лет, наличие ВИЧ-инфекции.

Учитывая различия в схемах ХТ, применявшихся в разные годы в Республике Беларусь, пациенты разделены на когорту лечения 2009-2012 гг. ($n = 108$) (приказ МЗ РБ от 12.01.2009 г. № 11) и когорту 2013-2015 гг. ($n = 83$) (приказ МЗ РБ от 22.08.2012 г. № 939). Каждая когорта разделена на две группы в зависимости от исхода лечения по заживлению деструкции (каверны) в интенсивной фазе ХТ: (CV-) – деструкция зажила, (CV+) – деструкция сохранилась. Характеристики пациентов по когортам и группам представлены в табл. 1.

Как отражено в табл. 1, в обеих когортах преобладают лица с инфильтративным ТБ легких, распространенным процессом и высокой частотойотягщающих факторов. По возрасту и полу пациентов группы внутри когорт и между когортами были сопоставимы.

Оценка результатов основного курса лечения пациентов с МЛУ МБТ проводилась с использованием стандартных определений исходов лечения ТБ согласно клиническому руководству, утвержденному приказом МЗ РБ от 30. 05. 2017 г. № 601.

Излечение – лечение завершено без признаков неэффективного лечения и при наличии трех или более отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней после окончания интенсивной фазы ХТ.

Лечение завершено – лечение завершено без признаков неэффективного лечения, но без данных, что три или более последовательных посева, сделанные с перерывом в 30 дней как минимум после оконча-

Таблица 1. Характеристики пациентов по когортам и группам

Table 1. Characteristics of the patients as per cohorts and groups

Показатель	Когорта 2009-2012 гг.					Когорта 2013-2015 гг.				
	CV+ (n = 68)		CV- (n = 40)		p	CV+ (n = 42)		CV- (n = 41)		p
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Клиническая форма ТБ										
инфильтративная	57	83,8	34	85	> 0,05	37	88,1	37	90,3	> 0,05
кавернозная	8	11,8	6	15	> 0,05	2	4,8	1	2,4	> 0,05
диссеминированная	1	1,5	0	0	> 0,05	3	7,1	1	2,4	> 0,05
туберкулема	2	2,9	0	0	> 0,05	0	0	2	4,9	> 0,05
Количество полостей										
1 полость	46	67,6	32	80	> 0,05	35	83,3	34	82,9	> 0,05
2 и более полостей	22	32,4	8	20	> 0,05	7	16,7	7	17,1	> 0,05
Объем поражения										
ограниченный (не более 2 сегментов)	2	2,9	4	15	< 0,05	8	19,1	14	34,1	> 0,05
распространенный	66	97,1	36	85	> 0,05	34	80,9	27	65,9	< 0,05
Статус										
впервые выявлен	28	41,2	22	55	> 0,05	15	35,7	22	53,7	> 0,05
повторно леченный	40	58,8	18	45	> 0,05	27	64,3	19	46,3	> 0,05
Отягщающие факторы										
прибыл из заключения	8	11,8	4	10	> 0,05	6	14,2	3	7,3	> 0,05
зависимость от алкоголя	41	60,3	25	62,5	> 0,05	22	52,4	18	43,9	> 0,05
сахарный диабет	4	5,9	2	5	> 0,05	3	7,1	5	12,2	> 0,05
несколько факторов	23	33,8	13	32,5	> 0,05	15	35,7	11	26,8	> 0,05

Примечание: p – Fisher exact test «two tailed»

ния интенсивной фазы ХТ, имели отрицательные результаты.

Неэффективное лечение – лечение прекращено или в постоянной схеме лечения требуется замена как минимум двух противотуберкулезных препаратов (ПТП) вследствие хотя бы одного из следующих событий: отсутствие негативации мокроты к моменту окончания интенсивной фазы лечения; бактериологическая реверсия на поддерживающей фазе лечения после достижения негативации мокроты; получение данных, свидетельствующих о приобретении МБТ устойчивости к фторхинолонам или инъекционным ПТП второго ряда; развитие нежелательной реакции на ПТП.

Смерть – пациент с ТБ, умерший по любой из причин во время курса ХТ.

Потеря для последующего наблюдения – пациент с ТБ, лечение которого было прервано на 2 мес. подряд или более.

Успешное лечение – сумма случаев с результатом «излечение» и «лечение завершено».

Отдаленные результаты оценивали по следующим показателям: «клиническое излечение», «формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза», «смерть».

Результаты исследования

Когорта 2009-2012 гг. К моменту выписки из стационара по окончании интенсивной фазы ХТ показатель абацилирования составил 100%. Длительность стационарного лечения в обеих группах составила от 3 до 12 мес.

Статистически значимых различий в сроках пребывания пациентов групп CV+ и CV- в стационаре не было. Результаты лечения пациентов данных групп через 24 мес. от начала лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, к сроку 24 мес. частота эффективного лечения среди пациентов, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани – группа (CV+), составила 27,9% (19 пациентов), а среди выписанных из стационара с заживлением деструк-

ции легочной ткани – группа (CV-) – 77,5% (31 пациент), $p < 0,05$.

Отдаленные результаты лечения, в срок 48 мес., были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29 человек), $p < 0,05$. Прогрессирование туберкулезного процесса с последующим развитием фиброзно-кавернозного ТБ было в группе (CV+) 35,3% (24 человека) и в группе (CV-) – 5,0% (2 человека), $p < 0,05$, летальность, 36,7% (25 человек) и 7,5% (3 человека) соответственно, $p < 0,05$, в том числе смерть от ТБ – 30,9% (21 человек) и 5,0% (2 человека).

За период наблюдения более 4 лет в группе (CV+) среди 39 пациентов с неэффективным лечением у 32 (82%) пациентов наблюдался разный характер амплификации лекарственной устойчивости МБТ: у 6 (18,8%) пациентов диагностирована преШЛУ МБТ и у 26 (81,2%) – ШЛУ МБТ. В группе (CV-) среди 3 пациентов с неэффективным лечением амплификация лекарственной устойчивости наблюдалась у 2: у 1 – МЛУ МБТ перешла в преШЛУ, у 1 – в ШЛУ МБТ.

Когорта 2013-2015 гг. Сроки пребывания в стационаре более 8 мес. были в группе (CV+) у 17 (40,5%) из 42 пациентов, в группе (CV-) – у 13 (31,7%) из 41 пациента, $p > 0,05$. Результаты лечения пациентов разных групп когорты 2013-2015 гг. через 24 мес. после начала лечения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, частота успешного лечения составила в группе (CV+) 40,5% (17 пациентов), в то время как в группе (CV-) – 70,7% (29 пациентов), $p < 0,05$, неэффективное лечение – 28,6% (12 человек) и 7,3% (3 человека) соответственно, $p < 0,05$, летальность – 21,4% (9 человек) и 9,8% (4 человека) соответственно, $p < 0,05$. У лиц, выписанных с закрытием полостей распада, снижение эффективности лечения связано с «потерей для последующего наблюдения» и «смертью от других причин».

«Клиническое излечение» через 48 мес. составило в группе (CV+) 54,7% (23 человека) и в группе (CV-) – 80,5% (33 человека), $p < 0,05$, летальность – 21,4% (9 человек, из них 6 – от ТБ) и 9,8% (4 челове-

Таблица 2. Результаты лечения пациентов по группам к 24 мес., когорта 2009-2012 гг.

Table 2. Treatment outcomes in 24 months, 2009-2012 cohort

Исходы	CV+ (n = 68)		CV- (n = 40)		p
	абс.	%	абс.	%	
Эффективное лечение	19	27,9	31	77,5	< 0,05
излечение	16	23,5	25	62,5	< 0,05
лечение завершено	3	4,4	6	15,0	< 0,05
Неэффективное лечение	39	57,4	3	7,5	< 0,05
Смерть	2		1		
от туберкулеза	0	0	0	0	-
от других причин	2	2,9	1	2,5	> 0,05
Потеря для последующего наблюдения	8	11,8	5	12,5	> 0,05

Примечание: p – test χ^2

Таблица 3. Результаты лечения пациентов разных групп когорты 2013-2015 гг. через 24 мес.

Table 3. Treatment outcomes in 24 months in different groups of patients, 2013-2015 cohort

Исходы	CV+		CV-		p
	n	%	n	%	
Эффективное лечение	17	40,5	29	70,7	< 0,05
излечение	16	38,1	25	61,0	< 0,05
лечение завершено	1	2,4	4	9,8	> 0,05
Неэффективное лечение	12	28,6	3	7,3	< 0,05
Смерть					
от туберкулеза	6	14,3	0	0	< 0,05
от других причин	3	7,1	4	9,8	> 0,05
Потеря для последующего наблюдения	4	9,5	5	12,2	> 0,05

Примечание: p – test χ^2

ка, из них ни одного от ТБ) соответственно. В группе (CV+) в 16,7% (7 человек) случаев сформировался фиброзно-кавернозный ТБ, в группе (CV-) таких случаев не было. Лишь у 3 пациентов в группе CV+ с неэффективным лечением при повторном лечении достигнуто клиническое излечение.

Амплификация лекарственной устойчивости МБТ в группе (CV+) наблюдалась у 12 (28,6%) человек: у 8/12 (66,7%) пациентов из МЛУ развилась преШЛУ МБТ и у 4/12 (33,3%) – ШЛУ МБТ. В группе (CV-) амплификация наблюдалась у 3 пациентов (7,3%, $p < 0,05$), МЛУ МБТ перешла в преШЛУ МБТ.

Полученные результаты лечения пациентов, выписанных из стационара с деструкцией легочной ткани, следует расценивать как неудовлетворительные с учетом того, что на стационарном этапе (интенсивная фаза ХТ) у абсолютного большинства прекратилось бактериовыделение и лечение было признано успешным с переводом на фазу продолжения. Кроме того, у них отсутствовали на начальных этапах лечения хронические формы заболевания, т. е. все пациенты могли рассматриваться как курабельные.

Закключение

Полученные в обеих когортах 2009-2012 и 2013-2015 гг., различающихся по схемам лечения,

результаты показали, что лечение в целом у пациентов, выписанных из стационара по окончании интенсивной фазы ХТ с сохранившейся деструкцией легочной ткани, следует расценивать как неудовлетворительное. Хотя эти пациенты за период интенсивной фазы в абсолютном большинстве прекратили бактериовыделение, этап был признан успешным и выполнен перевод на фазу продолжения. Кроме того, среди них не было пациентов с хронически текущим ТБ, то есть они имели хорошие шансы на излечение. Тем не менее по завершении 24-месячного срока эффективным было признано лечение лишь у 19/68 (27,9%) в группе (CV+) против 31/40 (77,5%) в группе (CV-), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), у 17/42 (40,5%) против 29/41 (70,7%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Результаты лечения в срок 48 мес. были следующими: клиническое излечение в группе (CV+) составило 38,2% (26/68 человек), а в группе (CV-) – 72,7% (29/40 человек), $p < 0,05$ (когорта 2009-2012 гг.), 23/42 (54,7%) и 33/41 (80,5%) соответственно, $p < 0,05$ (когорта 2013-2015 гг.).

Учитывая вышесказанное, при оценке успешности лечения в интенсивной фазе пациентов с деструктивным ТБ легких необходимо принимать во внимание показатель закрытия полости(ей) распада, не ограничиваясь только абациллированием, и ставить вопрос о применении хирургических и/или коллапсотерапевтических методик.

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. Поркулевич Н. И., Гурова Я. В. Факторы, способствующие хронизации туберкулеза у взрослых на примере Омской области // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2015. – № 3. – С. 236-241.
2. Сельцовский П. П., Плиева С. Л., Свистунова А. С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4-10.

REFERENCES

1. Porkulevich N.I., Gurova Ya.V. Factors contributing to development of chronic tuberculosis in adults in Omsk Region. *Rossiia Molodaya: Peredovye Tekhnologii – V Promyshlennost*, 2015, no. 3, pp. 236-241. (In Russ.)
2. Seltsovskiy P.P., Plieva S.L., Svistunova A.S. Risk factors of early relapses of respiratory tuberculosis. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)

3. Lange C. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Electronic resource] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2018. – Vol. 22. – P. 30-37. – doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.010. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605283>. – Date of access 30.11. 2018.
3. Lange C. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis [Electronic resource]. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 22, pp. 30-37. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.010. – Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605283>. Accessed 30.11. 2018.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Максима Горького, д. 80.
Тел.: 8 (0152) 43-43-92.*

Шейфер Юрий Альбертович
*старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: jura-med@mail.ru*

Гельберг Илья Самуилович
*профессор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: phthiza@grsmu.by*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Grodno State Medical University,
80, Maksima Gorkogo St.,
Grodno,
Belarus, 230009.
Phone: 8 (0152) 43-43-92.*

Yury A. Sheyfer
*Senior Teacher of Phthisiopulmonology Department.
Email: jura-med@mail.ru*

Ilya S. Gelberg
*Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: phthiza@grsmu.by*

Поступила 3.12.2019

Поступила 3.12.2019