

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЗЕКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

Я. Р. БАТЫРШИНА, В. А. КРАСНОВ, Т. И. ПЕТРЕНКО

ФГБУ «Новосибирский ИИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск

Выполнено ретроспективное когортное исследование с целью оценки исходов лечения 476 больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, выявления факторов риска неблагоприятных исходов и оценки влияния резекционных хирургических вмешательств на результаты лечения. Излечение достигнуто у 71,8% больных, у 22,7% – лечение неаффективно, 5,5% – умерли во время лечения. Основными предикторами неблагоприятных исходов были наличие деструктивных изменений в легких (отношение шансов (ОШ) 10,0; 95%-ный ДИ 2,4-41,9), распространенность туберкулезного процесса более 2 сегментов легких (ОШ 6,8; 95%-ный ДИ 3,9-11,9), положительный результат микроскопии мокроты (ОШ 3,1; 95%-ный ДИ 2,0-4,9), пре-ШЛУ *M. tuberculosis* (ОШ 1,9; 95%-ный ДИ 1,3-2,9), сопутствующая ВИЧ-инфекция (ОШ 3,3; 95%-ный ДИ 1,3-8,2), алкоголизм или/и наркомания (ОШ 4,8; 95%-ный ДИ 3,1-7,5), прерывания курса лечения (ОШ 7,3; 95%-ный ДИ 4,6-11,8), назначение нестандартных схем химиотерапии (ОШ 2,2; 95%-ный ДИ 1,4-3,4), низкий доход (ОШ 3,4; 95%-ный ДИ 2,1-5,5), нахождение в местах лишения свободы (ОШ 2,2; 95%-ный ДИ 1,3-3,6). Применение резекционных хирургических вмешательств было статистически значимо связано со снижением риска неблагоприятных исходов, в том числе у пациентов с предикторами неудачи лечения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, хирургическое лечение туберкулеза, резекционные хирургические вмешательства.

TREATMENT OUTCOMES OF MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND EFFICIENCY OF SURGICAL RESECTIONS IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF UNFAVORABLE OUTCOMES

YA. R. BATYRSHINA, V. A. KRASNOV, T. I. PETRENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The retrospective cohort study was aimed to evaluate treatment outcomes of 476 patients suffering from multiple and extensive drug resistance, to detect risk factors of unfavorable outcomes and to assess the impact of surgical resections on treatment outcomes. 71.8% of patients were cured, in 22.7% treatment failed, and 5.5% died during treatment. Main predictors of the unfavorable outcome were destructive changes in the lungs (Odds ratio (OR) 10.0, 95% CI 2.4-41.9), more than 2 segments of the lungs affected by tuberculosis (OR 6.8; 95% CI 3.9-11.9), positive results of sputum smear microscopy (OR 3.1, 95% CI 2.0-4.9), pre-XDR of *M. tuberculosis* (OR 1.9; 95% CI 1.3-2.9), concurrent HIV infection (OR 3.3; 95% CI 1.3-8.2), addiction to alcohol and/or substances (OR 4.8; 95% CI 3.1-7.5), treatment interruption (OR 7.3; 95% CI 4.6-11.8), prescription of non-standard chemotherapy regimens (OR 2.2, 95% CI 1.4-3.4), low income (OR 3.4; 95% CI 2.1-5.5), incarceration (OR 2.2; 95% CI 1.3-3.6). Regarding statistical significance the use of surgical resections was related to the reduction of the risk of unfavorable outcomes also among the patients with treatment failure predictors.

Key words: Multiple and extensive drug resistant tuberculosis, surgical treatment of tuberculosis, resections.

С начала мониторинга туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в России в 1999 г. за последние 15 лет доля его возросла в 3,2 раза – с 6,7 до 21,1% (2013 г.) среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с бактериовыделением и в 3,8 раза – с 10,5 до 40,0% среди пациентов, состоящих на диспансерном учете [5, 6]. В Новосибирской области эти показатели к 2013 г. достигли 31,2 и 53,1% соответственно [2]. По данным когортного анализа, проводимого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в 2010 и 2011 г. глобально в мире излечение достигнуто только у 48% от числа больных МЛУ-ТБ, начавших лечение, в России – у 43 и 37%, в Новосибирской области – у 48,6 и 46,4% соответственно [2, 13].

Столь низкая результативность лечения МЛУ-ТБ является одним из основных препятствий для эффективного контроля за туберкулезом и улучшения эпидемической ситуации.

В современных международных руководствах по программному ведению МЛУ-ТБ рекомендации по применению хирургического лечения ограничены случаями осложненного ТОД либо случаями туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, когда возможности этиотропной терапии исчерпаны [4]. Тем не менее в последние годы в отечественной и зарубежной литературе появляются публикации, в которых указывается на возрастание роли хирургического лечения в условиях роста распространенности туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя [3, 15]. Резекционные

хирургические вмешательства (РХВ) являются радикальным средством ликвидации очага поражения с высокой концентрацией (до 10^7 - 10^9 в полости распада) способных к размножению микобактерий туберкулеза (МБТ) [7]. Данные проведенных ранее исследований также свидетельствуют об эффективности резекционной хирургии в лечении больных этой категории [9, 10]. Но в настоящий момент имеются только один систематический обзор и мета-анализ нерандомизированных клинических исследований применения хирургии в лечении ЛУ-ТБ, соответствующие уровню доказательности 2 [8], включающие 24 сравнительных исследования и 23 наблюдательных исследования без контрольных групп с общим числом пациентов 5 284 и 1 572 соответственно. При этом суммарный метаанализ сравнительных исследований выявил значимую связь между хирургическими вмешательствами и успехом лечения ЛУ-ТБ (ОП 2,24; 95%-ный ДИ 1,68-2,97). Суммарный анализ несравнительных исследований продемонстрировал успех лечения в 92% (95%-ный ДИ 88,1-95%) и в 87% (95%-ный ДИ 83-91%) случаев при оценке непосредственных и отдаленных (> 12 мес.) исходов лечения МЛУ/ПЛЛУ-ТБ [12]. При этом значение РХВ в лечении МЛУ/ПЛЛУ-ТБ в настоящее время не является полностью определенным ввиду недостатка данных об оценке ее эффективности на приемлемом доказательном уровне.

Цель исследования: оценить исходы лечения больных МЛУ-ТБ в Новосибирской области, определить факторы риска неблагоприятных исходов и влияние РХВ на результаты лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследовании включено 476 больных с впервые диагностированным ТОД с бактериологически подтвержденной МЛУ возбудителя, состоявших на учете в Новосибирском ОПТД в 2003-2010 гг. и завершивших лечение. Исходы лечения оценивали по окончании основного курса полихимиотерапии (ПХТ) МЛУ-ТБ на основании заключений лечебно-консультативной комиссии как «излечение», «неэффективное лечение», «смерть от туберкулеза». Критериями излечения либо неудачи лечения служили, соответственно, стойкое прекращение либо наличие бактериовыделения, отсутствие либо наличие полостей распада в легких. Отдаленные исходы лечения в сроки от 1 до 5 лет прослежены у 294 больных.

Выполнен сбор клинико-терапевтических, микробиологических и социально-демографических данных пациентов. Источником информации служили «Медицинские карты больного туберкулезом» (форма № 081/у), персональные данные пациентов были обработаны анонимно. Для оценки собранных данных как потенциальных факторов риска неблагоприятных исходов лечения все пациенты

когорты были подразделены на две группы: с благоприятными (излечение) ($n = 342$) и неблагоприятными (неэффективное лечение, смерть) ($n = 132$) исходами. Далее в подгруппах пациентов с наличием выявленных факторов риска неблагоприятных исходов дополнительно была проведена оценка связи использования РХВ с исходами лечения.

Методы статистического анализа. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0. Описательную статистику (частота, доля, медиана – Ме, межквартильный интервал – МКИ) использовали для характеристики выборки, непосредственных и отдаленных исходов лечения. Для оценки различий в группах использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Оценку факторов риска неблагоприятных исходов выполняли с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Этот же показатель использовали в качестве меры связи РХВ с исходами лечения у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов. Анализ выживаемости проводили в группах пациентов с РХВ и без таковых по методу Каплана – Мейера, для оценки различий выживаемости в группах использовали логранговый критерий и критерий Тейхана – Бреслоу – Вилкоксона. При всех методах анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика когорты. Основные социально-демографические, клинические и микробиологические параметры пациентов когорты представлены в табл. 1. Для пациентов выборки в целом характерно преобладание распространенных (более 2 сегментов легких) процессов (62,2% в сумме с двусторонними поражениями), деструктивные изменения описаны у каждого девятого. Дефицит массы тела ($ИМТ < 18,5$) имелся у 90 (18,9%) человек; 105 (22,1%) имели более одного (от 2 до 4) сопутствующего заболевания.

Начальная ЛУ МБТ у всех пациентов была определена культуральным методом с использованием плотных питательных сред. ЛУ только к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го ряда отмечена у 307 (64,5%) больных, с наибольшей частотой – 284/476 (59,7%) – встречалась устойчивость к сочетанию 3 ПТП (изониазид, рифампицин, стрептомицин). ЛУ к 4 ПТП была у 119 (25,0%), к 5 – у 43 (9,0%), к 6 – у 21 (4,4%), к 7 – у 6 (1,3%), к 8 – у 2 (0,4%), к 9 – у 1 (0,2%) больного.

После подтверждения диагноза МЛУ-ТБ 375/476 (78,8%) пациентам выборки были назначены стандартные схемы ПХТ в соответствии с 4-м режимом приказа № 109 МЗ РФ (140/375) или рекомендованные ВОЗ (235/375); 101/476 (21,2%) больным ПХТ

Таблица 1. Социально-демографические, клинические и микробиологические параметры пациентов когорты
Table 1. Social, demographic, clinical and microbiological characteristics of the cohort

Параметр		n (%)
Пол	Мужчины	329 (69.1)
	Женщины	147 (30.9)
Возраст, лет. Ме (МКИ). min-max		34 (25-46), 15-83
Место жительства	Город	279 (58.6)
	Село	185 (38.9)
	БОМЖ	12 (2.5)
Социальная группа	учащийся, студент	33 (6.9)
	рабочий или служащий	181 (38.0)
	не имеющий постоянной работы	196/377* (51.9)
	пенсионер	24 (5.0)
	инвалид	42 (8.8)
Среднемесячный доход на человека в семье	> 10 000 руб.	175 (36.8)
	< 10 000 руб.	301 (63.2)
Нахождение в местах лишения свободы и анамнезе		75 (15.8)
Сопутствующая патология 248 (52.1)	ВИЧ-инфекция	20 (4.2)
	Алкогольная и/или наркотическая зависимость	114 (23.9)
	Патология ЖКТ	101 (21.2)
	Дисфункция почек	12 (2.5)
	Сахарный диабет	44 (9.2)
	Психическая патология	20 (4.2)
	ХОБЛ	30 (6.3)
Клиническая форма при установлении диагноза МЛУ-ТБ	Очаговая	3 (0.6)
	Инфильтративная	329 (69.1)
	Казеозная пневмония	21 (4.4)
	Диссеминированная	92 (19.3)
	Фиброзно-кавернозная	27 (5.7)
	Туберкулезный плеврит	2 (0.4)
	Туберкулема(ы) легкого	1 (0.2)
	Туберкулез бронхов	1 (0.2)
Бактериовыделение	Положительный результат прямой микроскопии мокроты	250 (52.5)
	Положительный результат культурального исследования	476 (100)
Профиль первоначальной устойчивости МБТ	МЛУ	327 (68.7)
	пре-ШЛУ	141 (29.5)
	ШЛУ	8 (1.7)
Распространенность специфического процесса	1-2 сегмента легких	180 (37.8)
	> 2 сегментов	105 (22.1)
	двусторонняя	191 (40.1)
Деструктивные изменения легких	есть	429 (90.1)
	нет	47 (9.9)

*Примечание:** – в пересчете на число пациентов трудоспособного возраста.

проводили по индивидуализированным режимам. Общим свойством индивидуализированных режимов было изначальное назначение схемы ПХТ менее чем из 5 ПТП, к которым имелась чувствительность МБТ, а также частые отмены или замены ПТП 2-го ряда. В большинстве случаев назначение этих режимов было вызвано плохой переносимостью либо отсутствием ПТП по месту лечения пациентов.

Из 476 пациентов когорты только 38 (8.0%) ПТП 2-го ряда были назначены в течение первого месяца после установления диагноза туберкулеза. У остальных длительность лечения ПТП 1-го ряда до диагностики МЛУ МБТ и начала лечения резервными препаратами составляла: 1 мес. и 1 день – 3 мес. – у 152 (31.9%), 3 мес. и 1 день – 6 мес. – у 128 (26.9%), 6 мес. и 1 день – 12 мес. – у 86

(18.1%), 12 мес. и 1 день – 24 мес. – у 60 (12.6%), более 24 мес. – у 12 (2.5%). Отсроченное назначение ПТП 2-го ряда было связано с задержкой выявления бактериовыделения на 1-6 мес. и более у части пациентов, а также с неиспользованием в большинстве случаев для лабораторного подтверждения МЛУ МБТ метода культуральной диагностики на плотных питательных средах с длительным сроком получения результата. У части пациентов МЛУ МБТ была приобретенной в течение первых 6-12 мес. лечения туберкулеза, некоторым ПТП 2-го ряда назначали в более поздние сроки из-за изначального отсутствия приверженности к лечению.

Длительность курса ПХТ по поводу МЛУ-ТБ составила (Me (МКИ): интенсивной фазы – 9 (7-15) мес., фазы продолжения – 12 (9-13) мес. Прерывания курса ПХТ сроками от 2 нед. до 2,5 мес. зарегистрированы у 106 (22.3%) пациентов.

Выполнены РХВ у 96/476 (20.2%) больных. Из них: 66 – сегментарные, бисегментарные, комбинированные резекции, 28 – лобэктомии и 2 – плевропульмоэктомии. Показанием к операции в большинстве случаев (85/96, 88.5%) служила сохраняющаяся после 6-12 мес. и более ПХТ МЛУ-ТБ полости (полости) распада. 3 (3.1%) пациентам выполнены лобэктомии в связи с легочным кровотечением, 8 (8.3%) – резекции по поводу сформировавшихся туберкулем с распадом, 3 (3.1%) больным РХВ выполнены на обоих легких.

Среди пациентов с РХВ распространенные туберкулезные изменения имелись у 47 (49.0%), двусторонние – у 26 (27.1%) человек. Дефицит массы тела был у 16 (16.6%). Сопутствующие заболевания выявлены у 45 (46.9%), в том числе заболевания желудочно-кишечного тракта – у 21 (21.9%), сахарный диабет – у 7 (7.3%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 5 (5.2%), алкоголизм или/и наркомания – у 16 (16.7%), ВИЧ-инфекция – у 1 (1.0%) пациента; у 8 (8.3%) человек имелось сочетание двух сопутствующих патологий, у 1 (1.0%) – трех. Дополнительная к МЛУ резистентность МБТ к ПТП 2-го ряда была у 37 (38.5%) больных, в том числе пре-ПЛУ – у 28 (29.2%), ПЛУ – у 5 (5.2%); ЛУ к 4 ПТП была у 19 (19.8%), к 5 – у 12 (12.5%), к 6 – у 4 (4.2%), к 7 – у 3 (3.1%), к 8 – у 1 (1.0%). Сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда составили: ≤ 1 мес. – 11 (11.5%) пациентов, 1 мес. и 1 день – 3 мес. – 26 (27.1%), 3 мес. и 1 день – 6 мес. и 6 мес. и 1 день – 12 мес. – по 22 (22.9%), 12 мес. и 1 день – 24 мес. – 14 (14.6%), > 24 мес. – 1 (1.0%).

Возраст пациентов с РХВ был от 17 до 59 лет. Me (МКИ) – 32 (24-45), мужчины составили 66/96 (68.8%).

Непосредственные исходы лечения пациентов когорты продемонстрированы в табл. 2. В целом лечение достигнуто более чем у $\frac{2}{3}$ (71.1%) когорты, при этом доля излеченных среди пациентов с выполненными РХВ была на 24.9% больше, чем среди леченных консервативно. Доля смертей в группе пациентов с РХВ была меньше, но без статистической значимости. Летальный исход наступил у 1 пациента в группе с РХВ с распространенным инфильтративным туберкулезом легких, осложненным легочным кровотечением, с первичной ПЛУ МБТ, тяжелым течением сопутствующего сахарного диабета, нарушением функции печени и почек, в результате прогрессирования туберкулезного процесса.

Факторы риска неблагоприятных исходов. Из всех рассматривавшихся как потенциальные факторы риска неэффективного лечения значимую связь с неблагоприятными исходами имели только перечисленные в табл. 3. В их числе вирусные гепатиты В и С (35.6% от числа заболеваний желудочно-кишечного тракта). Наличие ЛУ МБТ к фторхинолонам или инъекционным аминогликозидам.

Из факторов терапии МЛУ-ТБ наиболее значимым предиктором неблагоприятных исходов выступают прерывания курса ПХТ, а также вышеописанные индивидуализированные режимы и история предшествовавшего ПХТ МЛУ-ТБ лечения ПТП 1-го ряда свыше 3 мес. и более.

Сопутствующая алкогольная и/или наркотическая зависимость, кроме непосредственного отрицательного влияния на результаты ПХТ, была связана с прерываниями курса ПХТ как одной из основных детерминант неблагоприятного исхода. Так, перерывы в лечении были зарегистрированы у 55/114 (48.2%) пациентов с сопутствующим алкоголизмом или наркоманией и у 51/362 (14.1%) пациентов без этой патологии, $p < 0.0001$. Кроме того, у этих больных чаще выявляли распространенные процессы (93/114 (81.6%) против 203/362 (56.1%), $p < 0.0001$), ВИЧ-инфекцию (9/114 (7.9%) против 11/362 (3.0%), $p = 0.047$), заболевания желудочно-кишечного тракта (41/114 (36.0%) против 60/362 (16.6%), $p < 0.0001$); чаще возникали побочные эффекты на ПТП (70/114 (61.4%) против 171/362 (47.2%), $p = 0.011$).

Таблица 2. Непосредственные исходы лечения пациентов когорты

Table 2. Immediate treatment outcomes in the cohort

Исходы лечения	Все пациенты (n = 476)	Пациенты с РХВ (n = 96)	Пациенты без РХВ (n = 380)	p
Излечение	342 (71.8)	88 (91.7)	254 (66.8)	< 0.0001
Неэффективное лечение	108 (22.7)	7 (7.3)	101 (26.6)	< 0.0001
Смерть	26 (5.5)	1 (1.0)	25 (6.6)	0.06

Таблица 3. Независимые факторы риска неблагоприятных исходов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ**Table 3. Independent risk factors of unfavorable treatment outcomes of MDR/XDR TB**

Фактор риска	Число пациентов, n (%)		ОШ* (95%-ный ДИ)	p
	с излечением (n = 342)	с неблагоприятными исходами (n = 134)		
Наличие полости(ей) распада в легких	297 (86,8)	132 (98,5)	10,0 (2,4-41,9)	0,002
Распространенность ТБ-процесса > 2 сегментов	178 (52,1)	118 (88,1)	6,8 (3,9-11,9)	< 0,0001
Положительный результат микроскопии мокроты	163 (47,7)	99 (73,9)	3,1 (2,0-4,9)	< 0,0001
Наличие пре-ШЛУ МБТ	87 (25,4)	54 (40,3)	1,9 (1,3-2,9)	0,002
ВИЧ-инфекция	9 (2,6)	11 (8,2)	3,3 (1,3-8,2)	0,009
Алкоголизм и/или наркомания	52 (15,2)	62 (46,3)	4,8 (3,1-7,5)	< 0,0001
Сопутствующие заболевания ЖКТ	62 (18,1)	39 (29,1)	1,9 (1,2-2,9)	0,009
Прерывания курса ПХТ	40 (11,7)	66 (49,3)	7,3 (4,6-11,8)	< 0,0001
Назначение индивидуализированных схем ПХТ	60 (17,5)	42 (31,3)	2,2 (1,4-3,4)	0,001
Сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда > 3 мес.	190 (55,5)	96 (71,6)	2,0 (1,3-3,1)	0,002
Проживание в сельской местности	118 (34,5)	67 (50,0)	1,9 (1,3-2,8)	0,002
Нахождение в местах лишения свободы в анамнезе	43 (12,6)	32 (23,9)	2,2 (1,3-3,6)	0,003
Доход менее 10 000 руб. на человека в семье	192 (56,1)	109 (81,3)	3,4 (2,1-5,5)	< 0,0001

Примечание: здесь и в табл. 4 * – отношение шансов для неблагоприятных исходов.

Проживание в сельской местности как фактор риска неудачного лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, вероятно, связано с территориальной удаленностью пациентов от фтизиатрической, в том числе хирургической помощи, нерегулярным обследованием, несвоевременной коррекцией ПХТ.

Влияние резекционной хирургии на исходы лечения. Проведенный далее аналогичным методом анализ обнаружил, что применение РХВ у пациентов с вышеперечисленными предикторами неблагоприятных исходов лечения ассоциировано со снижением риска их развития. Результаты его приведены в табл. 4. Следует отметить, что у 8 па-

циентов с РХВ с неудачей лечения имелось более одного (3-6) фактора риска. Из 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в когорту, только одному было выполнено РХВ, что не позволило провести оценку эффективности РХВ в этой подгруппе больных выбранным методом. Данный пациент – мужчина 30 лет, лечившийся по поводу инфильтративного туберкулеза обоих легких с МЛУ (HRS) возбудителя, не получавший антиретровирусную терапию. Полусегментарная резекция по поводу множественных туберкулем с распадом была выполнена после 15 мес. консервативного лечения. Исходом курса ПХТ МЛУ-ТБ

Таблица 4. РХВ у пациентов с наличием факторов риска неблагоприятных исходов**Table 4. Surgical resections in the patients with the advanced risk of unfavorable outcome**

Подгруппы пациентов	Пациенты с исходами		ОШ* (95%-ный ДИ)	p
	излечение	неблагоприятный		
С наличием полостей распада	76/297(25,6)	8/132(6,1)	0,19 (0,09-0,4)	< 0,0001
С распространенным ТБ-процессом	40/178(22,5)	7/118(5,9)	0,22 (0,09-0,5)	0,0004
С положительным результатом бактериоскопии мокроты	31/155(20,0)	3/95(3,2)	0,13 (0,04-0,44)	0,001
С пре-ШЛУ МБТ	29/93(31,2)	4/56(7,1)	0,17 (0,06-0,51)	0,002
С алкоголизмом/наркоманией	19/62(30,7)	2/39(5,1)	0,12 (0,03-0,55)	0,007
С заболеваниями ЖКТ	55/190(28,9)	4/96(4,2)	0,11 (0,04-0,3)	< 0,0001
С прерыванием курса ПХТ	8/40(20,0)	2/66(3,0)	0,13 (0,03-0,61)	0,011
С нестандартными режимами ПХТ	20/60(33,3)	2/42(4,8)	0,1 (0,02-0,45)	0,003
С начальной ПХТ ПТП 1-го ряда > 3 мес.	12/52(23,1)	4/62(6,5)	0,23 (0,07-0,76)	0,016
Сельские жители	34/118 (28,8)	1/67 (1,5)	0,04 (0,01-0,28)	0,0014
Находившиеся в МЛС	9/43(20,9)	1/32(3,1)	0,12 (0,02-0,99)	0,052
С низким/очень низким доходом	44/192(22,9)	5/109(4,6)	0,16 (0,06-0,42)	0,0002
Вся когорта	88/342(25,7)	8/134(6,0)	0,18 (0,09-0,39)	< 0,0001

явилось излечение, длительность ПХТ составила 22 мес.; на момент окончания исследования безрецидивный срок наблюдения в III группе диспансерного учета составил 2,5 года. В зарубежной литературе в настоящее время представлена одна публикация о результатах применения резекционной хирургии у больных ВИЧ-инфекцией, МЛУ/ШЛУ-ТОД. По данным Y. S. Kwon et al., из 35 пациентов с РХВ (14 пневмоэктомии, 29 лоб-билобэктомии и 1 сегментэктомиа) успешное лечение отмечено у 31 (89%) из 35, послеоперационная летальность составила 2,9% (1 человек), послеоперационные осложнения наблюдались у 10 (29%) больных [11].

Отдаленные результаты лечения пациентов когорты. В отдаленном периоде наблюдения среди эффективно леченных рецидивы выявлены у 5 (10,0%) из 50 пациентов с РХВ и у 10 (7,3%) из 136 без оперативного лечения, $p = 0,776$. Из 101 пациента с неудачей лечения в группе без РХВ умерли 18 (17,8%) человек, у 39 (38,6%) наблюдалось хроническое, относительно стабильное течение туберкулеза, у 44 (43,6%) отмечено дальнейшее прогрессирование туберкулезного процесса. Среди 7 неэффективно леченных больных с РХВ в обозначенные сроки летальных исходов не зафиксировано, прогрессирование хронического туберкулеза было у 2, стабильное течение – у 5 человек ($p = 0,19$).

Анализ выживаемости с помощью метода Каплана – Мейера, представленный на рис., выявил значимые различия между группами пациентов с РХВ и без таковых. Кумулятивная выживаемость составила 98,6 и 73,8% соответственно.

Сбор данных о видах оперативных вмешательств при туберкулезе с 2009 г. исключен из формы № 33 государственной статистической отчетности, что затрудняет оценку эффективности РХВ в лечении туберкулеза [6]. Но и имеющиеся данные статистики показывают, что возможности хирургии в лечении туберкулеза используются недостаточно. Так, хирургические методы впервые выявленным больным ТОД в 2013 г. применялись в 6,7% случаев (в 2012 г. – 6,9%), больным с рецидивами – в 2,4% (РФ, 2008 г.) [6]. В Новосибирской области доля оперированных больных от среднегодовой численности больных составила 8,9 и 7,9% в 2013 и 2012 г. соответственно [2].

В «Национальных клинических рекомендациях по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких», разработанных совместно Национальной ассоциацией фтизиатров и Ассоциацией торакальных хирургов России, в качестве показаний к РХВ при туберкулезе легких с полостью распада указываются три клинические формы – туберкулема с распадом, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких и сроки принятия решения о применении хирургического метода – не менее 6 мес. при наличии бактериовыделения [1]. Вопрос же о расширении показа-

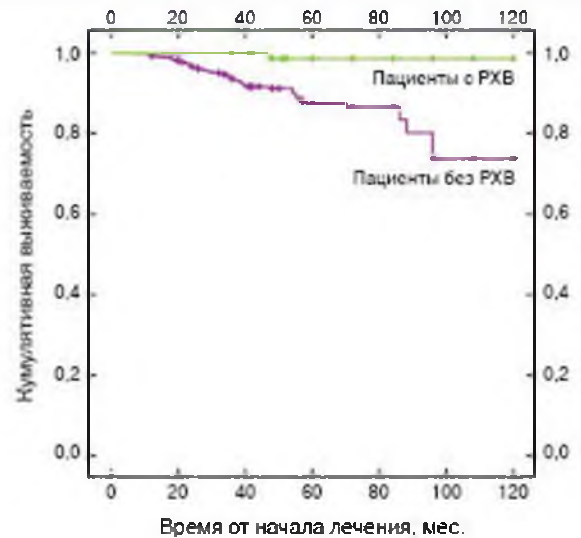


Рис. Выживаемость пациентов с РХВ и без РХВ в отдаленном периоде наблюдения; $p = 0,001$ – лог-ранговый критерий; $p = 0,001$ – критерий Гехана – Бреслоу – Вилкоксона

Fig. Survival rate of patients with surgical resection and without it during the postponed follow-up, $p = 0,001$ – log-rank test, $p = 0,001$ – Gehan – Breslow – Wilcoxon test

ний к РХВ, особенно при туберкулезе с первичной МЛУ/ШЛУ МБТ, и о сокращении сроков принятия решения остается малоизученным.

Заключение

Выполненное ретроспективное когортное исследование с включением 476 пациентов с впервые диагностированным ТОД с МЛУ/ШЛУ возбудителя показало, что по результатам законченного курса ПХТ излечение достигнуто у 71,8% больных, 22,7% имели неэффективный курс ПХТ, 5,5% умерли во время лечения. Независимыми предикторами неблагоприятных исходов лечения выступают: деструктивные и распространенные туберкулезные процессы легких, массивность популяции МБТ в очаге (очагах) поражения, ЛУ возбудителя тина пре-ШЛУ, сопутствующие ВИЧ-инфекция, алкоголизм и/или наркомания, патология желудочно-кишечного тракта, прерывание курса и назначение нестандартных схем ПХТ, сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда более 3 мес., низкий материальный достаток и социальная дезадаптированность пациентов, проживание в сельской местности. Применение резекционных методов хирургического лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ позволяет улучшить результаты лечения, в том числе у пациентов с наличием факторов риска неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. 2013. http://nasph.ru/index/klinicheskie_rekomendacii/0_30

2. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. ФГБУ НИИИТ МЗ РФ. Сборник таблиц. – Новосибирск, 2013. – 89 с.
3. Стрелас А. К. и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2009. – № 1. – С. 85-93.
4. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
5. Шилова М. В. Туберкулез в России в 1999 г. – М., 2000. – 48 с.
6. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М., 2014. – 244 с.
7. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1965. – Vol. 92. – P. 687-703.
8. Harbour R., Miller J.A. A new system for grading recommendation in evidence based guidelines // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323. – P. 334-336.
9. Kang M. W. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 1597-1602.
10. Kir A. et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Cardiovas. Surgery*. – 2006. – Vol. 131, № 3. – P. 693-696.
11. Kwon Y.S., Kim Y.H., Suh G.Y. et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Diseases*. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 496-502.
12. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*. – 2013, vol. 17, no. 1, pp. 6-16.
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08 / Geneva, 2014. – 118 p.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402 / Geneva, 2008. – 247 p.
15. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB/ Geneva, 2014. – 23 p.
11. Kwon Y.S., Kim Y.H., Suh G.Y. et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Diseases*. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 496-502.
12. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 6-16.
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08 / Geneva, 2014. – 118 p.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402 / Geneva, 2008. – 247 p.
15. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB/ Geneva, 2014. – 23 p.

REFERENCES

1. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh. Natsionalnaya assotsiatsiya fiziatrov. Assotsiatsiya torakalnykh khirurgov Rossii*. [National clinical guidelines for surgical treatment of pulmonary tuberculosis. National Association of TB Doctors. Association of Thoracic Surgeons of Russia]. 2013. http://masph.ru/index/klinicheskie_rekomendacii/0-30
2. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health Publ., Collection of Tables, Novosibirsk, 2013, 89 p.
3. Strelas A.K. et al. Efficiency of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis within DOTS Plus Programme. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny* 2009, no. 1, pp. 85-93. (In Russ.)
4. Federal Service of State Statistics. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
5. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 1999 g.* [Tuberculosis in Russia in 1999]. Moscow, 2000, 48 p.
6. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2012-2013 godu*. [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, 2014, 244 p.
7. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965, vol. 92, pp. 687-703.
8. Harbour R., Miller J.A. A new system for grading recommendation in evidence based guidelines. *BMJ*, 2001, vol. 323, pp. 334-336.
9. Kang M.W. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann. Thoracic Surgery*, 2010, vol. 89, no. 5, pp. 1597-1602.
10. Kir A. et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovas. Surgery*, 2006, vol. 131, no. 3, pp. 693-696.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

ФГБУ «НИИИТ» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Батыршина Яна Рэмовна
врач-бактериолог.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-62.
E-mail: bairshina@inbox.ru

Краснов Владимир Александрович
директор.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-65.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Петренко Татьяна Игоревна
заместитель директора по науке.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-58, 8 (383) 203-78-25.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

Поступила 16.03.2015

FOR CORRESPONDENCE

*Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health
81a, Okhorskaya St., Novosibirsk, 630040*

Yana R. Batyrshina
Bacteriologist.

Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25; +7 (383) 203-83-62.
E-mail: bairshina@inbox.ru

Vladimir A. Krasnov
Director.

Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25; +7 (383) 203-83-65.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Tatiana I. Petrenko
Deputy Director for Research.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58; +7 (383) 203-78-25.
E-mail: tipetrenko@gmail.com

Submitted on 16.03.2015