

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДН 616-002.5:618.2

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ БЕЗ БЕРЕМЕННОСТИ

А. В. НЕСТЕРЕНКО¹, В. Н. ЗИМИНА², Е. Н. БЕЛОБОРОДОВА², Н. Л. КАРПИНА³, С. И. КАЮКОВА³¹КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, Россия²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: сравнить эффективность химиотерапии и результаты лечения туберкулеза у женщин в зависимости от наличия беременности.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 218 женщин, больных туберкулезом с ВИЧ-негативным статусом: группа ТБ + Б – 109 беременных пациенток с туберкулезом, группа ТБ – 109 пациенток с туберкулезом, без беременности. Пациентки группы ТБ отобраны по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б с учетом возраста, социального статуса, характера течения туберкулезного процесса, деструкции легочной ткани, бактериовыделения и спектра лекарственной устойчивости возбудителя.

На фоне лечения туберкулеза беременность наступила у 72,5% ($n = 79$) пациенток основной группы. Беременность закончилась родами у 67,0% ($n = 73$) женщин, у 23,0% ($n = 25$) – искусственным прерыванием беременности по желанию женщины в сроках до 12 нед. беременности.

Лечение препаратами основного ряда назначали 55,0 и 42,2% пациенткам 1-й и 2-й групп ($p_{\chi^2} > 0,05$); комбинацию препаратов основного и резервного рядов (в случае лекарственной устойчивости к изониазиду) использовали 22,0 и 37,6% ($p_{\chi^2} > 0,05$); препаратами резерва (по поводу МЛУ/ШЛУ-ТБ) 22,9 и 23,9% ($p_{\chi^2} > 0,05$) пациенток. Длительность основного курса лечения туберкулеза у беременных женщин составила $11,6 \pm 4,7$ мес., у небеременных $14,3 \pm 3,8$. При этом у беременных женщин четверть курса химиотерапии пришлось на беременность.

Полученные результаты. Гепатотоксические реакции на противотуберкулезные препараты имели место только у беременных. При ВИЧ-негативном статусе эффективность лечения туберкулеза у беременных сопоставима с таковой у женщин без беременности ($58,7 \pm 4,7$ и $61,5 \pm 4,7\%$, $p_{\chi^2} > 0,05$). Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных не превышала летальность пациенток без беременности ($5,5 \pm 2,2$ и $7,4 \pm 2,1\%$, $p_{\chi^2} > 0,05$). Развитие рецидива туберкулеза регистрировали с одинаковой частотой у женщин, которые получали противотуберкулезную терапию во время беременности, и у женщин без беременности (3,1 и 4,4%, $p_{\chi^2} > 0,05$).

Ключевые слова: туберкулез, беременность, результаты лечения

Для цитирования: Нестеренко А. В., Зими́на В. Н., Белобородова Е. Н., Карпина Н. Л., Каюкова С. И. Эффективность лечения туберкулеза у беременных в сравнении с больными туберкулезом без беременности // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 52-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59

EFFECTIVENESS OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN THE PREGNANT TUBERCULOSIS PATIENTS VERSUS THOSE NONPREGNANT

A. V. NESTERENKO¹, V. N. ZIMINA², E. N. BELOBORODOVA², N. L. KARPINA³, S. I. KAYUKOVA³¹Krasnoyarsk Regional TB Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to compare the effectiveness of tuberculosis chemotherapy and treatment outcomes in the pregnant patients versus those nonpregnant.

Subjects and methods. Medical records of 218 HIV negative women ill with tuberculosis were analyzed: TB + Pregnancy Group included 109 pregnant tuberculosis patients; and TB Group included 109 nonpregnant female tuberculosis patients. The patients from TB Group were enrolled in order to match patients from TB + Pregnancy Group regarding the age, social status, specific features of the disease, lung tissue destruction, bacillary excretion, and drug resistance profile.

During treatment of tuberculosis, 72.5% ($n = 79$) of patients from the main group got pregnant. Pregnancy resulted in delivery in 67.0% ($n = 73$) of women, and in 23.0% ($n = 25$) of women, it was electively terminated before the 12th week of pregnancy.

First line drugs were prescribed to 55.0 and 42.2% of patients from Groups 1 and 2 ($p_{\chi^2} > 0.05$); combinations of first line and reserve drugs (due to resistance to isoniazid) were used in 22.0 and 37.6% ($p_{\chi^2} > 0.05$) respectively; and reserve drugs (due to MDR/XDR TB) were used in 22.9 and 23.9% ($p_{\chi^2} > 0.05$) of patients. The main course of tuberculosis treatment lasted for 11.6 ± 4.7 months in the pregnant patients and 14.3 ± 3.8 months in those nonpregnant. And pregnant patients had one forth part of their chemotherapy coinciding with their pregnancy.

Results: Only pregnant patients developed hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis drugs. In HIV negative patients, treatment effectiveness was compatible in the pregnant and nonpregnant patients (58.7 ± 4.7 and $61.5 \pm 4.7\%$, $p_{\chi^2} > 0.05$). Mortality due to progression of tuberculosis in the pregnant did not exceed the mortality in the nonpregnant ones (5.5 ± 2.2 and $7.4 \pm 2.1\%$, $p_{\chi^2} > 0.05$). The frequency of relapses was the same in the pregnant women receiving anti-tuberculosis therapy and those nonpregnant (3.1 and 4.4%, $p_{\chi^2} > 0.05$).

Key words: tuberculosis, pregnancy, treatment outcomes

For citations: Nesterenko A.V., Zimina V.N., Beloborodova E.N., Karpina N.L., Kayukova S.I. Effectiveness of tuberculosis treatment in the pregnant tuberculosis patients versus those nonpregnant. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 11, P. 52-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-52-59

Лечение туберкулеза во время беременности является одним из самых сложных разделов во фтизиатрии. Подходы к ведению беременных женщин, больных туберкулезом, в нашей стране отличаются от международной практики. В России действующие нормативные документы определяют абсолютные показания для прерывания беременности у больной туберкулезом женщины с относительными противопоказаниями при менингоэнцефалите и милиарном туберкулезе из-за высокого риска летального исхода [3, 4]. В мире не обсуждается необходимость прерывания желанной беременности у женщин, больных туберкулезом. Напротив, в клинических рекомендациях представлены разделы по лечению туберкулеза во время беременности [2, 6]. Данные зарубежных исследований [16, 17] демонстрируют, что беременность не оказывает негативного влияния на течение туберкулеза и эффективность его лечения. Замечено, что в послеродовом периоде достоверно повышается риск развития и прогрессирования туберкулеза, но при целенаправленном обследовании женщин после родов и своевременном назначении адекватной химиотерапии возможен благоприятный исход лечения туберкулеза, такой же как у небеременных женщин [12, 15, 18, 19]. Поэтому отечественные региональные исследования по сравнительному анализу течения и лечения туберкулеза у женщин со схожим социальным статусом при наличии/отсутствии беременности представляют несомненную актуальность.

Цель исследования: сравнить эффективность химиотерапии и результаты лечения туберкулеза у женщин в зависимости от наличия беременности.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с 2010 по 2014 г. под наблюдением в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» находилось 133 беременных, больных туберкулезом, из них 24 (18%) пациентки имели сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ВИЧ-и/ТБ). В соответствии с региональным порядком по оказанию противотуберкулезной помощи все пациентки с туберкулезом при установлении беременности госпитализированы в стационар КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» для определения тактики ведения и способа родоразрешения.

Учитывая известные особенности течения туберкулеза при ВИЧ-инфекции, для получения репрезентативных результатов ВИЧ-положительные женщины были исключены из исследования. Таким образом, в исследование включено 109 беременных, больных туберкулезом, с ВИЧ-негативным статусом. К ним по принципу «копия-пара» подбирали небеременных женщин, больных туберкулезом, находившихся на лечении в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» в данный период времени. Отбор пациенток группы

сравнения происходил с учетом: возраста, социального статуса (уровня образования, жилищно-бытовых условий проживания, трудовой занятости; наличия никотиновой, алкогольной и наркотической зависимости); особенностей туберкулезного процесса (даты регистрации случая туберкулеза на врачебной комиссии – ЦВКК; характера течения и распространенности туберкулезного процесса; наличия деструкции в легочной ткани; бактериовыделения и спектра лекарственной чувствительности возбудителя). В итоге сформировано две группы больных: группа ТБ + Б – 109 беременных больных туберкулезом; группа ТБ – 109 небеременных женщин, больных туберкулезом (отобраны по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б (рис.).

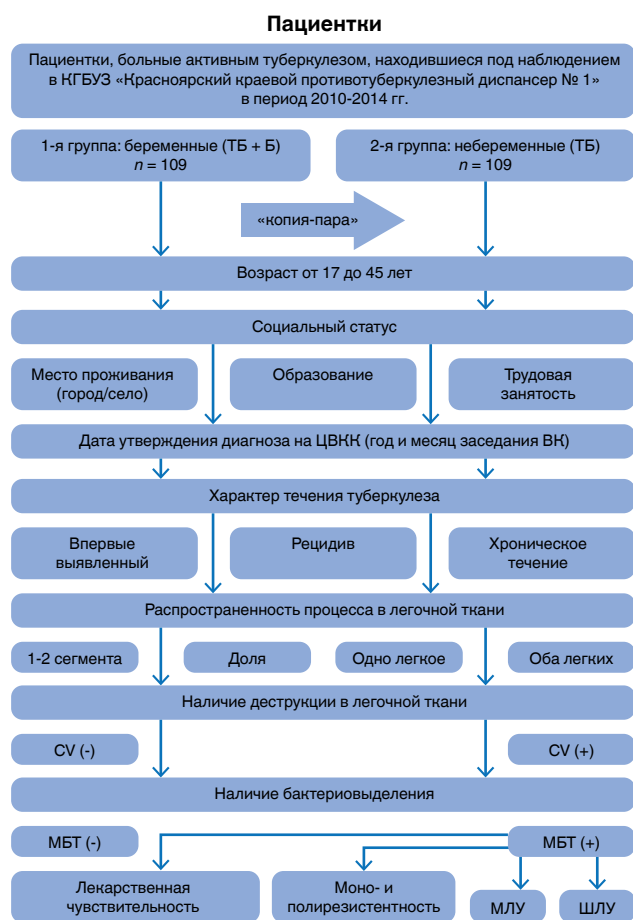


Рис. Схема подбора пациенток по принципу «копия-пара»

Fig. The chart for enrollment of patients to match characteristics of those from TB+Pregnancy Group

Наблюдение за женщинами продолжалось до 01.02.2016 г. включительно.

Данные о результатах наблюдения каждой женщины, полученные из медицинской документации, при сборе анамнеза, обследовании и динамическом наблюдении, вносили в базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2007.

Тип исследования: случай-контроль.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 19. Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовали критерий Шапиро – Уилка. При уровне значимости (p) меньше 0,05 гипотезу о нормальности распределения отвергали. Все количественные данные, полученные в результате исследования, не подчинялись закону нормального распределения, в связи с чем они представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей [Me (P_{25} ; P_{75})]. Категориальные (номинальные) данные указаны в виде доли (в процентах) и ошибки доли ($\% \pm$ ошибка $\%$). Различия между качественными (номинальными) признаками оценивали с помощью критерия χ^2 , p_{χ^2} – уровень значимости принят менее 0,05. Если хотя бы в одной строке показатель был менее 4, то использовали поправку Йейтса.

Характеристика клинического материала. Социально-демографическая характеристика пациенток в исследуемых группах практически не отличалась, так как группа ТБ набрана по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б (табл. 1).

Характеристики туберкулеза в группах представлены в табл. 2.

Характеристики процесса у пациенток с впервые установленным диагнозом туберкулеза и рецидивом приведены в табл. 3.

Среди пациенток обеих групп с наибольшей частотой регистрировали инфильтративную форму туберкулеза.

У пациенток с хроническим течением туберкулеза в обеих группах из клинических форм также преобладал инфильтративный туберкулез ($35,6 \pm 3,5$ и $48,9 \pm 4,8\%$, $\chi^2 = 0,018$; $p = 0,135$ соответственно) (табл. 4).

Как видно из табл. 3 и 4, характеристики туберкулезного процесса у женщин в группах сравнения по основным критериям существенно не различались.

У 72,5% ($n = 79$) пациенток группы ТБ + Б беременность наступила на фоне лечения туберкулеза. Из 64 женщин с впервые выявленным и рецидивом туберкулеза диагноз был установлен в I триместре беременности у 28,3% ($n = 18$).

У подавляющего большинства женщин беременность закончилась родами – 67,0% ($n = 73/109$), у 23,0% ($n = 25/109$) – искусственным прерыванием беременности по желанию женщины в сроках до 12 нед. Медицинские показания для прерывания беременности в сроках от 12 до 21 нед. определены в 10,0% ($n = 11$) случаев. Медицинские показания для прерывания беременности – прогрессирование туберкулезного процесса в сочетании с гемодинамическими нарушениями в плаценте.

Противотуберкулезную терапию проводили согласно действующему на указанный временной период приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика пациенток из групп

Table 1. Social and demographic characteristics of female patients from groups

Показатели	Группа ТБ + Б $n = 109$		Группа ТБ $n = 109$		P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст, лет (M \pm SD)*	26,7 \pm 4,8		26,7 \pm 5,7		-
Официальный брак	32	29,4 \pm 4,4	18	16,5 \pm 3,6	< 0,05
Наличие детей в семье	61	55,9 \pm 2,3	54	49,5 \pm 3,2	> 0,05
Место и условия проживания					
Город	59	54,1 \pm 4,8	56	51,4 \pm 4,8	> 0,05
Село	50	45,9 \pm 4,8	53	48,6 \pm 4,8	> 0,05
Общежитие	5	4,6 \pm 2,0	3	2,8 \pm 1,6	> 0,05
Благоустроенное жилье	48	44,4 \pm 4,8	47	43,1 \pm 4,7	> 0,05
Неблагоустроенное жилье	55	50,9 \pm 4,8	59	54,1 \pm 4,8	> 0,05
Собственное жилье	97	89,0 \pm 3,0	96	88,1 \pm 3,1	> 0,05
Съемное жилье	12	11,0 \pm 3,0	13	11,9 \pm 3,1	> 0,05
Образование					
Высшее	1	0,9 \pm 0,9	2	1,8 \pm 1,3	> 0,05
Среднее	92	84,4 \pm 3,5	84	70,0 \pm 4,5	> 0,05
Неоконченное среднее	16	14,7 \pm 3,4	22	20,1 \pm 4,2	> 0,05
Трудоспособность					
Не работают	83	76,1 \pm 4,1	73	67,0 \pm 4,5	> 0,05
Работают	7	6,4 \pm 2,4	24	22,0 \pm 4,0	< 0,01
Инвалиды по ТБ	16	14,7 \pm 3,4	8	7,3 \pm 2,5	> 0,05
Учащиеся	3	2,8 \pm 1,6	4	3,7 \pm 1,8	> 0,05
Вредные привычки					
Никотиновая зависимость	74	67,9 \pm 4,5	69	63,3 \pm 4,6	> 0,05
Алкогольная зависимость	35	32,1 \pm 4,5	47	43,1 \pm 4,7	> 0,05
Наркотическая зависимость	3	2,8 \pm 1,6	2	1,8 \pm 1,3	> 0,05
Продолжали прием ПАВ в период беременности	1	0,9 \pm 0,9	-	-	-
Контакт с больным ТБ					
Бытовой	46	42,2 \pm 4,7	50	45,8 \pm 4,8	> 0,05
В учреждениях ФСИН	10	9,2 \pm 2,8	8	7,3 \pm 1,3	> 0,05
Сопутствующие заболевания					
Хронический вирусный гепатит С	9	8,3 \pm 2,6	9	8,3 \pm 2,6	> 0,05

Примечание: * M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

мероприятий в Российской Федерации» с учетом спектра лекарственной устойчивости и критериям Food and Drug Administration (FDA, США) по использованию препаратов у беременных. Из схем химиотерапии для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возбудителя исключали аминогликозиды и гли-

Таблица 2. Характеристика туберкулезного процесса у пациенток исследуемых групп

Table 2. Specific features of the disease in the patients from the studied groups

Показатели	1-я группа ТБ + Б n = 109		2-я группа ТБ n = 109		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Характеристика туберкулезного процесса					
Впервые выявленный	56	51,4 ± 4,8	57	52,3 ± 4,8	> 0,05
Рецидив	8	7,3 ± 2,5	7	6,4 ± 2,3	> 0,05
Хроническое течение	45	41,3 ± 4,7	45	41,3 ± 4,7	> 0,05

Таблица 3. Характеристика впервые выявленного туберкулезного процесса и рецидивов среди пациенток сравниваемых групп

Table 3. Characteristic of new tuberculosis cases and relapses in the patients from the compared groups

Характеристика	Группа ТБ + Б n = 64		Группа ТБ n = 64		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Клинические формы туберкулеза органов дыхания					
Инфильтративная	41	64,0 ± 4,8	34	53,1 ± 4,8	> 0,05
Диссеминированная	21	32,8 ± 2,8	21	32,8 ± 2,8	> 0,05
Очаговая	1	1,6 ± 1,2	3	4,6 ± 1,8	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	0	0,0	4	6,3 ± 2,4	-
Кавернозная	0	0,0	2	3,2 ± 2,1	-
Туберкулема	1	1,6 ± 1,2	0	0,0	-
Эпидемиологическая характеристика туберкулезного процесса					
МБТ (+)	38	59,3 ± 3,6	36	56,2 ± 3,6	> 0,05
ТЛЧ**	25	65,7 ± 3,1	28	77,7 ± 2,3	> 0,05
ЛЧ***	8	32,0 ± 3,7	11	39,3 ± 4,8	> 0,05
Моно-резистентность***	3	12,0 ± 1,8	1	3,6 ± 2,1	0,687
Поли-резистентность***	4	16,0 ± 2,4	4	14,3 ± 2,4	> 0,05
МЛУ МБТ*** В т.ч. ШЛУ***	10 2	40,0 ± 2,3 8,0	12 3	42,8 ± 2,1 10,7	> 0,05 > 0,05
Наличие полости распада	30	46,8 ± 4,8	32	50,0 ± 4,7	> 0,05

Примечание: здесь и в табл. 4 * – $p < 0,05$;

** ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности;

*** – от числа протестированных

копептид ввиду потенциального тератогенного действия. Мониторинг за лечением осуществляли согласно приказу МЗ РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

Режимы химиотерапии (РХТ) в период беременности у пациенток с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом представлены в табл. 5. Лечение препаратами основного ряда получали 70,1 ± 4,8% ($n = 45$) женщин группы ТБ + Б и 54,6 ± 4,7% ($n = 35$) группы ТБ ($p_{\chi^2} = 0,046$). Комбинацию пре-

Таблица 4. Характеристика туберкулезного процесса у пациенток, имевших ранее неэффективный курс химиотерапии, в сравниваемых группах

Table 4. Features of the course of the disease in the patients with previous treatment failures from the compared groups

Характеристика	Группа ТБ + Б n = 45		Группа ТБ n = 45		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Клинические формы туберкулеза органов дыхания					
Инфильтративная	16	35,6 ± 3,5	22	48,9 ± 4,8	> 0,05
Диссеминированная	15	33,4 ± 4,5	13	28,8 ± 4,4	> 0,05
Фиброзно-кавернозная	13	28,8 ± 3,2	10	22,3 ± 2,2	> 0,05
Казеозная пневмония	1	2,2 ± 0,9	0	0,0	> 0,05
Эпидемиологическая характеристика туберкулезного процесса					
МБТ (+)	25	55,5 ± 4,4	29	64,4 ± 4,7	> 0,05
ТЛЧ**	20	80,0 ± 4,7	25	86,2 ± 4,8	> 0,05
ЛЧ***	4	20,0 ± 2,1	5	20,0 ± 3,4	> 0,05
Моно-резистентность***	1	5,0 ± 1,3	0	0,0	> 0,05
Поли-резистентность***	2	10,0 ± 1,8	8	32,0 ± 2,3	< 0,05
МЛУ МБТ*** В т.ч. ШЛУ***	14 4	70,0 ± 2,3 20,0 ± 2,1	12 2	48,0 ± 2,1 8,0 ± 1,4	> 0,05 > 0,05
Наличие полости распада	28	62,2 ± 4,2	32	71,1 ± 4,7	> 0,05

Таблица 5. Химиотерапия впервые выявленного туберкулеза и рецидивов у пациенток сравниваемых групп

Table 5. Chemotherapy of new tuberculosis cases and relapses in the patients from the compared groups

Показатели	Группа ТБ + Б n = 64		Группа ТБ n = 64		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Препараты основного ряда	45	70,1 ± 4,8	35	54,6 ± 4,7	> 0,05
Комбинация препаратов основного и резервного рядов	9	14,0 ± 4,7 (100,0)	17	26,7 ± 4,6 (100,0)	> 0,05
из них: HREZFq HREZFqCm/Km HREZPt HREZFqPt HREZFqPtCm/Km	4 0 2 3 0	44,4 0,0 22,2 33,4 0,0	5 7 0 3 3	29,4 36,8 0,0 15,7 15,7	> 0,05 < 0,05 > 0,05 > 0,05 -
Препараты резервного ряда (IV РХТ)	10	15,6 ± 4,0 (100,0)	12	18,7 ± 4,1 (100,0)	> 0,05
из них: ZPtFqPasCs ZPtFqPasCsCm/Km	10 0	100,0 0,0	6 6	50,0 50,0	< 0,01 -
Нежелательные явления					
Гепатотоксические реакции 3-4-й степени	5	7,8 ± 2,4	0	0,0	-

паратов основного и резервного рядов применяли чаще у пациенток группы ТБ (26,7 ± 4,6%; $n = 17$ против 14,0 ± 4,7%; $n = 9$ группы ТБ + Б, $p_{\chi^2} = 0,019$).

Препараты резервного ряда получали $15,6 \pm 4,0\%$ ($n = 10$) и $18,7 \pm 4,1\%$ ($n = 12$) женщин с впервые выявленным МЛУ-ТБ соответственно ($p_{\chi^2} = 0,482$).

Частота использования препаратов у ранее неэффективно леченных пациенток представлена в табл. 6.

Таблица 6. Химиотерапия туберкулеза у пациенток, имевших ранее неэффективные курсы лечения

Table 6. Chemotherapy in the female patients who had previous treatment failures

Показатели	Группа ТБ + Б $n = 45$		Группа ТБ $n = 45$		p_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Препараты основного ряда	15	$33,3 \pm 4,8$	15	$33,3 \pm 4,8$	$> 0,05$
Комбинация препаратов основного и резервного рядов	16	$35,6 \pm 4,8$ (100,0)	18	$40,0 \pm 4,6$ (100,0)	$> 0,05$
из них:					
HREZFq	4	26,7	3	16,6	$> 0,05$
HREZFqCm/Km	0	0,0	1	5,6	-
HREZPt	2	13,3	1	5,6	$> 0,05$
HREZPt Cm/Km	0	0,0	1	5,6	-
HREZFqPt	7	46,7	2	11,1	-
HREZFqPtCm/Km	0	0,0	3	16,6	-
HEZFqPt	2	13,3	3	16,6	-
HEZFqPtCm/Km	0	0,0	4	22,3	-
Препараты резервного ряда	14	$31,1 \pm 4,0$ (100,0)	12	$26,6 \pm 4,1$ (100,0)	$> 0,05$
из них:					
ZPtFqPasCs	14	100,0	6	50,0	$> 0,05$
ZPtFqPasCsCm/Km	0	0,0	6	50,0	-
Нежелательные явления					
Гепатотоксические реакции 3-4-й степени**	5	$11,1 \pm 2,4$	0	0,0	-

Таким образом, лечение препаратами основного ряда проводили больным без бактериовыделения и факторов риска МЛУ, а также по поводу туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя. Комбинацию препаратов основного и резервного рядов назначали в случае лекарственной устойчивости к изониазиду, препараты резерва использовали для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ.

После завершения беременности 23,0% ($n = 10$) пациенток группы ТБ + Б с МЛУ-ТБ (7 – с впервые выявленным МЛУ-ТБ, 3 – с хроническим течением МЛУ-ТБ) в схему лечения по 4-му РХТ был введен капреомидин, 16,0% ($n = 7$) женщин, получавших лечение сочетанием основных и резервных препаратов (5 – с рецидивом ТБ, 2 – ранее леченным), был добавлен аминогликозид по клиническим показаниям.

Результаты исследования

Длительность основного курса лечения туберкулеза у женщин в группе ТБ + Б составила $11,6 \pm 4,7$ (медиана 12 (8,5; 14) мес.), а в группе ТБ – $14,3 \pm 3,8$ (медиана 12 (12; 18) мес.). У женщин группы ТБ + Б

четверть курса химиотерапии пришлась на беременность ($3,8 \pm 3,1$; Ме 3 ($P_{25} = 1$; $P_{75} = 7$) мес.).

Пациентки группы ТБ + Б в течение беременности и послеродовом периоде находились под круглосуточным наблюдением в условиях стационара (Ме 6 ($P_{25} = 4,5$; $P_{75} = 12$) мес.), что позволило проводить ежедневный мониторинг состояния женщины и плода, своевременно выявлять неблагоприятные тенденции и оперативно реагировать на развитие нежелательных явлений химиотерапии. В группе ТБ женщины находились в стационаре менее продолжительный период времени (Ме 4 ($P_{25} = 3$; $P_{75} = 9$) мес.).

Значимые нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (3-4-й степени токсичности) регистрировали только в группе ТБ + Б (9,2%; $n = 10$ против 0%, $\chi^2 = 10,433$; $p = 0,02$). Все нежелательные реакции носили гепатотоксический характер. В 80,0% ($n = 8$) случаев реакции регистрировали на фоне лечения препаратами резервного ряда (у 3 с впервые выявленным туберкулезом или рецидивом, у 5 с хроническим течением туберкулеза), в 20,0% ($n = 2$) – на фоне терапии по 1-му или 3-му режиму у женщин с впервые установленным диагнозом. Полная отмена химиотерапии на период более трех дней (среднее $3,6 \pm 1,3$ дня) зарегистрирована у 3,6% ($n = 4$) пациенток, получавших препараты резервного ряда (1 женщина – с впервые выявленным МЛУ-ТБ, 3 – с ранее неэффективными курсами).

В послеродовом периоде (в течение 42 дней после завершения беременности) прогрессирование туберкулезного процесса в виде отрицательной рентгенологической динамики регистрировали у 21,9% ($n = 16$) женщин, из них у 25,0% ($n = 4$) выявляли бактериовыделение и деструкцию в легочной ткани. Благодаря своевременной коррекции схем лечения удалось добиться стабилизации процесса.

В группе ТБ + Б основной курс лечения прервали 5,5% ($n = 6$) женщин, в группе ТБ – 1,8% ($n = 2$), $p_{\chi^2} = 0,280$.

Несмотря на прогрессирование туберкулезного процесса в послеродовом периоде практически у каждой пятой женщины, эффективность курса лечения в группе ТБ + Б составила $58,7 \pm 4,7\%$ ($n = 64$) и была сопоставима с результатами лечения женщин в группе ТБ – $61,5 \pm 4,7\%$ ($n = 67$), $p_{\chi^2} = 0,678$ (табл. 7).

У беременных женщин с МЛУ возбудителя эффективность лечения была несколько ниже, чем в группе ТБ (29,2% против 45,8%; $p = 0,136$), однако статистически значимых различий не выявлено.

Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных женщин не превышала летальность у пациенток без беременности ($5,5 \pm 2,2\%$; $n = 6$ и $7,4 \pm 2,1\%$; $n = 13$ соответственно, $p > 0,05$). Летального исхода от причин, не связанных с туберкулезом, в группе ТБ + Б не регистрировали, а в группе ТБ он наступил у 4,5% ($n = 5$): 2 женщины погибли трагически, у 2 – суицид, у 1 – тромбоэмболия легочной артерии.

Таблица 7. Результаты лечения туберкулеза у женщин сравнимых групп**Table 7. Treatment outcomes in the women from compared groups**

Анализируемые группы	Курс лечения закончен эффективно		Курс лечения неэффективный		Курс лечения прерван		Умерло	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа ТБ + Б (n = 109)	64	58,7 ± 4,7	33	30,3 ± 4,4	6	5,5 ± 2,2	6	5,5 ± 2,2
Группа ТБ (n = 109)	67	61,5 ± 4,7	27	24,8 ± 4,1	2	1,8 ± 1,3	13	12,0 ± 3,1
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05	
Из них пациентки с туберкулезом без МЛУ МБТ (лечение по 1,2,3-му РХТ)								
Группа ТБ + Б (n = 85)	57	67,1	21	24,7	6	7,0	1	1,2
Группа ТБ (n = 85)	56	65,8	16	18,8	2	2,3	7	8,2
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		> 0,05		< 0,05	
Из них пациентки с МЛУ-ТБ (лечение по 4-му РХТ)								
Группа ТБ + Б (n = 24)	7	29,2	12	50,0	0	0,0	5	20,8
Группа ТБ (n = 24)	11	45,8	11	45,8	0	0,0	1	4,2
P_{χ^2}	> 0,05		> 0,05		-		> 0,05	

Примечание: * – $p < 0,05$

Рецидивы туберкулеза у женщин в исследуемых группах. Длительность наблюдения за пациентками после успешного завершения курса лечения туберкулеза (64 и 67 пациенток в группах ТБ + Б и ТБ) составила 12-24 мес. Рецидив туберкулезного процесса был зарегистрирован у 3,1% ($n = 2$) женщин группы ТБ + Б и у 4,4% ($n = 3$) пациенток группы ТБ, статистически значимых различий не было ($p_{\chi^2} = 0,390$). Рецидивы у женщин из группы ТБ + Б развились через 11 и 13 мес., у женщин группы ТБ – через 13, 15 и 26 мес. после перевода в III группу диспансерного учета.

Заключение

В это исследование включены все беременные пациентки с туберкулезом и ВИЧ-негативным статусом за пять лет одного из крупнейших регионов РФ (Красноярский край), в группу сравнения

включены небеременные пациентки с ВИЧ-негативным статусом, больные туберкулезом, отобранные по принципу «копия-пара» к пациенткам группы ТБ + Б. При сравнении параметров этих групп получены следующие данные.

Эффективность лечения туберкулеза сопоставима у беременных и небеременных женщин (58,7 ± 4,7 и 61,5 ± 4,7%, $p_{\chi^2} = 0,68$).

Летальность от прогрессирования туберкулеза у беременных не превышала летальность пациенток без беременности (5,5 ± 2,2 и 7,4 ± 2,1%; $p_{\chi^2} = 0,41$).

Частота рецидивов туберкулеза статистически значимо не различалась у женщин, которые получали противотуберкулезную терапию во время беременности, и у женщин без беременности (3,1 и 4,4%, $p_{\chi^2} = 0,390$).

Наши данные согласуются с исследованиями [10, 11, 13, 14, 19] и противоречат некоторым национальным исследованиям [1, 7, 8, 9].

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. Мордык А. В., Кравченко Е. Н., Валева Г. А., Пузырева Л. В. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности // Кубанский науч. мед. вестник. - 2014. - № 2. - С. 87-91.
2. Официальные данные Американского Торакального общества (ATS)/центры по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ)/инфекционные болезни общества США (idsa) руководство по клинической практике: лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза - Официальный сайт CDC, доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
3. Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня показаний для медицинского прерывания беременности». Консультант Плюс: справочная правовая система. Режим доступа: Available at: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.

REFERENCES

1. Mordyk A.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. A specific course of tuberculosis during pregnancy. *Kubanskiy Nauch. Med. Vestn.*, 2014, no. 2, pp. 87-91. (In Russ.)
2. Official data of American Thoracic Society/CDC/IDSA Guidelines on clinical practice: Treatment of drug resistant tuberculosis. Available at <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Accessed as of 10.10.2017.
3. Edict no. 736 by RF MoH as of 03.12.2007 On Approval of the Medical Indications for Induced Abortion. Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
4. Edict no. 572n by RF MoH as of 01.11.2012 On Approval of the Procedure for Medical Care in Obstetrics and Gynecology Profile (Excluding Assisted

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Консультант Плюс: справочная правовая система. Режим доступа: Available at: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
5. Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае. – Официальный сайт МЗ Красноярского края – 27.12.2011 г., доступно по ссылке: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
6. Рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновление 2016) – Официальный сайт ВОЗ: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Ссылка активна на 10.10.2017 г.
7. Рымашевский А. Н., Волков А. Е., Нечаюк В. И. Сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у «практически здоровых» женщин и женщин, страдающих туберкулезом // Сибирское мед. обозрение. – 2007. – № 2. – С. 113-116.
8. Якимова А. В., Шкурупиц В. А. Беременность и роды у больных туберкулезом органов дыхания женщин: особенности развития и исход // Ж. акуш. и жен. болезн. – 2009. – № 4. – С. 70-78.
9. Яковлева А. А., Мордык А. В., Жукова Н. В., Антропова В. В., Леонтьев В. В., Николаева И. И. Анализ течения и исходов туберкулеза и беременности при их сочетании у пациенток репродуктивного возраста // Сибирское мед. обозрение. – 2012. – № 1. – С. 67-70.
10. Dr. J. A. McIntyre, Anova Health Institute. Tuberculosis in pregnancy // BJOG. – 2011. – № 2. – P. 226-231.
11. Gupta A., Mathad J. S., Abdel-Rahman S. M. et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel // Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2016. – Vol. 62, № 6. – P. 761-769. doi:10.1093/cid/civ991.
12. Jana N., Vasishta K., Jindal S. K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1994. – Vol. 44, № 2. – P. 119-124.
13. Loto O. M. Awowole. Tuberculosis in pregnancy: a review // J. Pregnancy. – 2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.
14. Mathad J. S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Mayer KH // Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1532-1549. doi:10.1093/cid/cis732.
15. Ricardo Figueroa-Damian1 Jose L., Arredondo-Garcia. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome // Am. J. Perinatol. – 1998. – Vol. 15, № 5. – P. 303-306.
16. Snider D. Pregnancy and tuberculosis // Chest. – 1984. – № 86. – P. 10S-13S.
17. Tripaty S. N., Tripaty S. N. Tuberculosis and pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2003. – № 80. – P. 247-253.
18. Vallejo J. G., Starke J. R. Tuberculosis and pregnancy // Clin. Chest Med. – 1992. – Vol. 13, № 4. – P. 693-707.
19. Zenner D., Kruijshaar M. E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – № 185. – P. 779-784. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1083OC> PubMed: 22161161.
- Reproductive Technology). Available at: <http://www.consultant.ru>. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
5. The Procedure for Obstetric and Gynecological Care Provision in Krasnoyarsk Krai. The website of the Krasnoyarsk Ministry of Health. Available at: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. Accessed as of 10.10.2017. (In Russ.)
6. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (Revision of 2016). Available at: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Accessed as of 10.10.2017.
7. Rymashevskiy A.N., Volkov A.E., Nechayuk V.I. Comparative analysis of the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in the apparently healthy women and those ill with tuberculosis. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2007, no. 2, pp. 113-116. (In Russ.)
8. Yakimova A.V., Shkurupiy V.A. Pregnancy and delivery in the women suffering from respiratory tuberculosis: specific development and outcomes. *J. Akush. I Zhen. Bolezni.*, 2009, no. 4, pp. 70-78. (In Russ.)
9. Yakovleva A.A., Mordyk A.V., Zhukova N.V., Antropova V.V., Leontiev V.V., Nikolaeva I.I. Analysis of the course and outcomes of concurrent tuberculosis and pregnancy in patients of the reproductive age. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2012, no. 1, pp. 67-70. (In Russ.)
10. Dr. J.A. McIntyre, Anova Health Institute. *Tuberculosis in pregnancy*. BJOG, 2011, no. 2, pp. 226-231.
11. Gupta A., Mathad J.S., Abdel-Rahman S.M. et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel. *Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2016, vol. 62, no. 6, pp. 761-769. doi:10.1093/cid/civ991.
12. Jana N., Vasishta K., Jindal S.K. et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1994, vol. 44, no. 2, pp. 119-124.
13. Loto O.M. Awowole. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012:379271. doi:10.1155/2012/379271.
14. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. Mayer KH. *Clin. Infect. Dis.: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2012, vol. 55, no. 11, pp. 1532-1549. doi:10.1093/cid/cis732.
15. Ricardo Figueroa-Damian1 Jose L., Arredondo-Garcia. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. *Am. J. Perinatol.*, 1998, vol. 15, no. 5, pp. 303-306.
16. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. *Chest*, 1984, no. 86, pp. 10S-13S.
17. Tripaty S.N., Tripaty S.N. Tuberculosis and pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2003, no. 80, pp. 247-253.
18. Vallejo J.G., Starke J.R. Tuberculosis and pregnancy. *Clin. Chest Med.*, 1992, vol. 13, no. 4, pp. 693-707.
19. Zenner D., Kruijshaar M.E., Andrews N. et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care based cohort and self-controlled case series study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, no. 185, pp. 779-784. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1083OC> PubMed: 22161161.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Нестеренко Анна Викторовна

КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1»,

заместитель главного врача по медицинской части.

660078, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 26.

Тел./факс: 8 (3912) 61-76-65.

E-mail: nesterenko.a@list.ru**Anna V. Nesterenko**Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.

26, 60 let Oktyabrya St.,

Krasnoyarsk, 660078.

Phone/Fax: +7 (3912) 61-76-65.

Email: nesterenko.a@list.ru

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Зими́на Вера Николаевна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Белобородова Елена Николаевна

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами
эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: lenor.schmidt@gmail.com

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва,
Яузская аллея, д. 2.

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, заведующая
клинико-диагностическим отделом.
E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Каюкова Светлана Ивановна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник фтизиатрического отдела.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

People's Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
at the Infectious Diseases Department with Training Courses
in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.
Email: vera-zim@yandex.ru

Elena N. Beloborodova

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses in Epidemiology and Phthisiology of the Medical
Institute.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
Email: lenor.schmidt@gmail.com

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Clinical Diagnostic Department.
Email: natalya-karpina@rambler.ru

Svetlana I. Kayukova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Phthisiology Department.
Email: kajukovalnp@gmail.com

Поступила 30.11.2017

Submitted as of 30.11.2017