



## Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

И. С. ЛАПШИНА<sup>1</sup>, Б. У. САЛИХОВ<sup>1</sup>, Т. В. МЯКИШЕВА<sup>2</sup>, С. В. КОСТРОМЦОВ<sup>1</sup>, А. В. ПАРАМОНОВ<sup>1</sup>, В. А. АНДРЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница», г. Калуга, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Смоленск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** определить факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

**Материалы и методы.** Проанализирована медицинская документация 107 больных туберкулезом (мужчин – 75, женщин – 32), 17 из них с ВИЧ-инфекцией, зарегистрированных на лечение по IV-V режимам химиотерапии (ХТ) в 2017 г. в Калужской области. Туберкулез с деструкцией легочной ткани был у 99 (92,5%) больных. У 60,7% (65 пациентов) была МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ), у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ. Только 58,2% пациентов имели подтверждение МЛУ МБТ с помощью полимеразной цепной реакции перед началом данного курса лечения.

**Результаты.** Через 24 мес. эффективно завершили курс ХТ 64/107 (59,8%) пациента. Самая высокая – 21/30 (70%) – частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая – 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный курс ХТ после прерывания лечения,  $p > 0,05$ . Среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) была сделана операция, а у 39 (60,9%) применялась только ХТ. Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%).

Эффективный исход лечения среди 17 больных с ТБ + ВИЧ-и был у 8 (47%), среди ВИЧ-негативных пациентов с ТБ – у 56/90 (62,2%),  $p > 0,05$ .

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная/широкая лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, туберкулез и ВИЧ-инфекция

**Для цитирования:** Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мякишева Т. В., Костромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>

## Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis

I. S. LAPSHINA<sup>1</sup>, B. U. SALIKHOV<sup>1</sup>, T. V. MYAKISHEVA<sup>2</sup>, S. V. KOSTROMTSOV<sup>1</sup>, A. V. PARAMONOV<sup>1</sup>, V. A. ANDREEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kaluga Regional Clinical TB Hospital, Kaluga, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to determine factors influencing treatment efficacy in patients with multiple (MDR) and extensive (XDR) drug resistant tuberculosis.

**Subjects and methods.** The medical files of 107 tuberculosis patients (men – 75, women – 32) were analyzed, 17 of them were HIV positive. Those 107 patients were registered for treatment as per chemotherapy (CT) regimens IV-V in 2017 in Kaluga Region. 99 (92.5%) patients suffered from tuberculosis with lung tissue destruction. 60.7% (65 patients) had MDR, while 20.8% (22 patients) had XDR. Only 58.2% of patients had MDR TB confirmed by polymerase chain reaction before treatment start.

**Results.** In 24 months, the effective course of treatment was registered in 64/107 (59.8%). The highest level of effective treatment was expectedly registered among new cases – 21/30 (70%); and the lowest level was among patients starting chemotherapy again after treatment interruption – 4/10 (40%),  $p > 0.05$ . Among 64 patients with effective treatment course, 25 (39.1%) had surgery and 39 (60.9%) had chemotherapy only. Surgical activity among the cohort of 2017 made 26/107 (24.3%).

The effective treatment outcome was achieved in 8 (47%) out of 17 patients with TB/HIV co-infection, and among HIV negative patients it was reached in 56/90 (62.2%),  $p > 0,05$ .

**Key words:** tuberculosis, multiple/extensive drug resistance, surgery, tuberculosis and HIV infection

**For citations:** Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakishcheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 28-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>

Для корреспонденции:

Лапшина Ирина Сергеевна  
E-mail: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)

Correspondence:

Irina S. Lapshina  
Email: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в 2015-2016 гг. как в Центральном федеральном округе (9,1-11,5-10,4-9,1 на 100 тыс. населения соответственно,  $p < 0,005$ ), так

и в Калужской области (8,3-9,0-8,0-8,3 на 100 тыс. населения,  $p < 0,001$ ) была достоверно ниже, чем в РФ в целом [1].

Цель исследования: определить факторы, влияющие на эффективность лечения больных тубер-

кулезом с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

### Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация (медицинские карты стационарных больных, формы 025/у) 107 больных туберкулезом, когорты зарегистрированных на лечение по IV-V режимам химиотерапии (РХТ) в 2017 г. в Калужской области. IV стандартный (эмпирический) РХТ назначался больным туберкулезом с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной лекарственной чувствительности (ЛЧ) к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском МЛУ возбудителя. IV индивидуализированный (тестовый) РХТ назначался при известных данных культурального или молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к препаратам первого ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второго ряда (канамицин/амикацин, офлоксацин). V РХТ назначался больным туберкулезом с ШЛУ возбудителя. Изучены половозрастной состав, клинико-рентгенологические характеристики туберкулезного процесса, полнота обследования перед назначением ХТ. Проведен анализ эффективности лечения у разных категорий пациентов: социальные группы риска, впервые выявленные больные, рецидив у лиц из III группы диспансерного учета (ГДУ), рецидив у лиц, снятых с диспансерного учета, больные после неэффективного курса химиотерапии (КХТ), больные после прерывания КХТ, больные туберкулезом, получившие хирургическое лечение, пациенты с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-и. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистической программы R Version 3.2.2 с использованием точного критерия Фишера (ТКФ). Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $> 95\%$  ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Возрастно-половой состав 107 больных имел следующую структуру: мужчин было 75 (70,1%), женщин – 32 (29,9%). Средний возраст составил  $44,50 \pm 1,02$  года. Городских жителей было 73 (68,2%), сельских – 34 (31,8%).

На момент регистрации на лечение по IV-V РХТ в когорте работающих пациентов было 14 (13,0%), неработающих – 93 (87,0%). Среди неработающих инвалиды составили 61,2% (57 человек), пенсионеры – 5,4% (5), студенты – 1,1% (1), остальные 32,3% (30) – безработные. В когорте было 20 (18,7%) человек, ведущих асоциальный образ жизни, и лиц БОМЖ. Судимость имели 27 (25%) человек, алкогольной зависимостью страдали 72 (67,3%),

наркоманией – 11 (10,3%) пациентов. В целом один или несколько социальных факторов риска имели 75 (70%) человек.

Таким образом, больные туберкулезом, зарегистрированные на лечение по IV-V РХТ в 2017 г., были представлены преимущественно неработающими мужчинами трудоспособного возраста, проживающими в городе и имеющими социальные факторы риска развития туберкулеза.

Среди 107 пациентов было 30 (28%) впервые выявленных больных, 8 (7,5%) – с рецидивом туберкулеза из III ГДУ и 16 (15%) – с рецидивом туберкулеза после снятия с диспансерного учета, а также 10 (9,3%) пациентов, взятых на лечение после прерывания КХТ, и 43 (40,2%) пациента после неэффективного КХТ.

Среди 107 пациентов, взятых на лечение по IV-V РХТ, 86 (80,4%) человек были зарегистрированы на IV индивидуализированный (тестовый) РХТ, 12 (11,2%) – на IV стандартный (эмпирический) режим, 9 (8,4%) – на V режим.

По клинико-рентгенологическим характеристикам у 60 (56%) больных установлен инфильтративный туберкулез, у 32 (30,1%) – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 13 (12,1%) – диссеминированный туберкулез, у 1 (0,9%) – казеозная пневмония и у 1 (0,9%) – цирротический туберкулез. В целом туберкулез с деструкцией легочной ткани был у 99 (92,5%) больных. У 17 (15,8%) человек туберкулез был выявлен на фоне ВИЧ-инфекции.

В соответствии с Приказом № 951 от 29.12.2014 г. перед назначением противотуберкулезного лечения, в том числе и по IV-V режимам, всем пациентам должно быть проведено двукратное культуральное исследование диагностического материала с последующим определением ЛЧ возбудителя на жидких и твердых питательных средах, а также молекулярно-генетическое исследование с определением ЛЧ [2].

В ходе данного исследования установлено, что люминесцентная микроскопия была проведена всем 107 пациентам: 21 (19,6%) пациент имел отрицательный результат, остальные 86 (80,4%) – были с положительным результатом люминесцентной микроскопии. Посев диагностического материала на твердые питательные среды осуществлен всем 107 пациентам: 17 (15,9%) – имели отрицательные результаты, 90 (84,1%) – положительные. Посев с помощью автоматизированной системы Bactec выполнен 93 (86,8%) пациентам: 79 (73,8%) – имели положительные результаты, 12 (11,2%) – отрицательные результаты, в 2 (1,8%) образцах произошла контаминация. Процент пациентов, не обследованных методом посева мокроты с помощью автоматизированной системы Bactec, составил 13,2% (14 пациентов).

Результаты определения ЛЧ возбудителя на жидких и твердых питательных средах были следующими: у 60,7% (65 пациентов) была МЛУ МБТ,

у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ, у 1,8% (2) – моноЛУ МБТ, у 3,7% (4) – полиЛУ МБТ. У 4,6% ЛЧ МБТ была сохранена ко всем препаратам. Не тестированы на ЛЧ МБТ 8,4% (9 пациентов), из них у 3,7% посева на жидкие и твердые питательные среды дали отрицательный результат, в 4,7% были отрицательные результаты посева на твердые среды, а посев на жидкие среды не проводился.

Молекулярно-генетическое исследование с определением ЛЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) перед назначением лечения проведено 97 пациентам, полученные результаты представлены в табл. 1. Важно отметить, что 9,3% пациентов не были обследованы методом ПЦР. Только 58,2% имели подтверждение МЛУ возбудителя с помощью ПЦР, то есть на ранних сроках лечения.

Таким образом, установлено, что только у 81,3% пациентов перед назначением IV-V РХТ зафиксирована МЛУ и ШЛУ возбудителя. При этом 8,4% больных перед назначением IV-V РХТ не обследованы методами посева на жидкие и твердые питательные среды и молекулярно-генетическими методами с определением ЛЧ.

По истечении 24 мес. изучена эффективность лечения по IV-V режимам среди когорты 2017 г. (табл. 2). Эффективно завершили КХТ 64/107 (59,8%) человека, то есть в изучаемой когор-

те эффективный КХТ регистрировался на 5% чаще, чем в РФ (2016 г.), и на 2% реже, чем в Центральном федеральном округе (ЦФО) (2016 г.). Неэффективный КХТ в Калужской области регистрировался у 12/107 (11,3%), что реже чем в РФ и ЦФО.

Среди больных, получавших лечение по IV стандартному (эмпирическому) РХТ, эффективный КХТ отмечен у 9/12 (75%) человек, по IV индивидуализированному (тестовому) РХТ – у 50/86 человек (58,1%), по V режиму – у 5/9 (55,5%) человек.

Сравнение частоты эффективного КХТ в разных категориях больных представлено в табл. 3. Самая высокая 21/30 (70%) частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный КХТ после прерывания лечения, статистически значимых различий не установлено,  $p_{\text{ТКФ}} > 0,05$ , вероятно, из-за недостаточного числа наблюдений.

За время лечения по IV-V РХТ 26/107 (24,3%) больным проведено хирургическое лечение туберкулеза. Из этих пациентов 25/26 (96,2%) человек завершили курс лечения эффективно и 1/26 человек (3,8%) умер от туберкулеза. Таким образом среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) проведена операция, а у 39 (60,9%) применялась только химиотерапия.

**Таблица 1.** Результаты молекулярно-генетического исследования лекарственной чувствительности МБТ у пациентов

**Table 1.** Results of molecular genetic drug susceptibility tests in the patients

Единицы измерения	Результат ПЦР на ДНК МБТ и ЛЧ к Н, R						
	не проводилось	ДНК МБТ-	ДНК МБТ+ без ТЛЧ	ДНК МБТ+, ЛЧ сохранена	ДНК МБТ+уст. Н	ДНК МБТ+уст. R	ДНК МБТ+уст. HR
Абс. (%)	10 (9,3%)	6 (5,6%)	13 (12,1%)	2 (1,9%)	3 (2,8%)	1 (0,9%)	72 (67,4%)

*Примечание:* Н – изониазид, R – рифампицин, ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности, ЛЧ – лекарственная чувствительность

**Таблица 2.** Исходы лечения к 24 мес. 107 пациентов, зарегистрированных на лечение в Калужской области в 2017 г., в сравнении с РФ и ЦФО (2016 г.)

**Table 2.** Treatment outcomes in 24 months in 107 patients registered for treatment in Kaluga Region in 2017 versus RF and Central Federal District (2016)

Территории	Исход лечения						
	эффективный КХТ	неэффективный КХТ	умер от туберкулеза	умер от других причин	прервал	выбыл	продолжает лечение
Калужская область, 2017 г., абс. (%)	64 (59,8%)	12 (11,3%)	9 (8,4%)	9 (8,4%)	10 (9,3%)	3 (2,8%)	-
РФ, 2016 г., %	54,7	12,5	6,2	10,5	8,8	4,8	2,4
ЦФО, 2016 г., %	61,8	12,7	5,2	8,0	6,1	5,1	1,1

**Таблица 3.** Частота эффективного курса лечения у пациентов когорты 2017 г.

**Table 3.** The frequency of effective treatment in patients from the cohort of 2017

Эффективный КХТ	Приняты на лечение как					
	в/в	рецидив из III ГДУ	рецидив из снятых с ДУ	после неэффективного КХТ	после прерывания лечения	всего
Число пациентов с эффективным КХТ абс./ число пациентов, принятых на лечение, абс., %	21/30 70%	4/8 50%	10/16 62,5%	25/43 58,1%	4/10 40%	64/107 59,8%

Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%), а среди пациентов с деструктивным туберкулезом – 26/99 (26,3%), что является высоким показателем.

Среди пациентов когорты 2017 г. на момент регистрации на лечение у 17 (15,8%) из 107 пациентов туберкулез был на фоне ВИЧ-инфекции. Сравни-

тельный анализ параметров больных с туберкулезом и больных с туберкулезом (ТБ) и ВИЧ-инфекцией (ТБ + ВИЧ-и) представлен в табл. 4.

Только два фактора – судимость и наркомания – наблюдались статистически значимо чаще ( $p = 0,03375$  и  $p = 0,00193$  соответственно) среди больных ТБ + ВИЧ-и. Эффективный исход лечения в

**Таблица 4. Характеристики и эффективности лечения пациентов в группах ТБ + ВИЧ-и и ТБ когорты 2017 г.**

**Table 4. Characteristics and treatment efficacy in patients from Group TB/HIV and Group TB in the cohort of 2017**

Характеристики	ТБ+ВИЧ-и (n = 17)	ТБ (n = 90)	Всего (n = 107)	$P_{\text{ТНФ}}$
Наличие деструкции	16 (94,1%)	83 (92,2%)	99 (92,5%)	1,00
Не работает	7 (41,1%)	23 (25,5%)	30 (32,3%)	0,24
БОМЖ	3 (0,1%)	17 (18,9%)	20 (18,7%)	1,00
Судимость	8 (47%*)	19 (21,1%)	27 (25%)	0,03
Алкоголизм	14 (82,3%)	58 (64,4%)	72 (67,3%)	0,17
Наркомания	6 (35,3%*)	5 (5,5%)	11 (10,3%)	0,001
Эффективный курс лечения	8 (47%)	56 (62,2%)	64 (59,8%)	0,28610

*Примечание:* \* – показатели достоверно чаще встречаются в группе больных ТБ + ВИЧ-и

группе больных ТБ + ВИЧ-и регистрировался реже, чем в группе ТБ, но достоверной разницы не достигнуто. Полученные данные согласуются с данными других авторов [3].

### Заключение

В когорту больных туберкулезом, зарегистрированных на лечение по IV-V РХТ в 2017 г., в Калужской области вошли 107 пациентов. Мужчин было 75 (70,1%), женщин – 32 (29,9%). В основном это были неработающие мужчины трудоспособного возраста, проживающие в городе и имеющие социальные факторы риска развития туберкулеза.

У 60 (56%) больных установлен инфильтративный туберкулез, у 32 (30,1%) – фиброзно-кавернозный туберкулез, у 13 (12,1%) – диссеминированный туберкулез, у 1 (0,9%) – казеозная пневмония и у 1 (0,9%) – цирротический туберкулез. Туберкулез с деструкцией легочной ткани был

у 99 (92,5%) больных. У 60,7% (65 пациентов) была МЛУ МБТ, у 20,8% (22 пациента) – ШЛУ МБТ. Только 58,2% пациентов имели подтверждение МЛУ МБТ с помощью ПЦР, то есть на ранних сроках лечения. Через 24 мес. эффективно завершили КХТ 64/107 (59,8%) пациента. Самая высокая – 21/30 (70%) – частота ожидаемо зарегистрирована среди впервые выявленных больных, самая низкая – 4/10 (40%) – среди больных, зарегистрированных на повторный КХТ после прерывания лечения,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Среди 64 пациентов, завершивших эффективно курс лечения, у 25 (39,1%) проведена операция, а у 39 (60,9%) применялась только химиотерапия. Хирургическая активность среди когорты 2017 г. составила 26/107 (24,3%), а среди пациентов с деструктивным туберкулезом 26/99 (26,3%).

Эффективный исход лечения среди 17 больных с ТБ + ВИЧ-и регистрировался реже – у 8 (47%), чем среди ВИЧ-негативных пациентов с ТБ – 56/90 (62,2%), но достоверной разницы не достигнуто.

**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. Нечаева О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19.
2. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62.

### REFERENCES

1. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
3. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Калужской области «Областная клиническая туберкулезная больница»,  
248025, г. Калуга, ул. Луговая, д. 70.

**Лапина Ирина Сергеевна**

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.  
E-mail: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)

**Салихов Бехруз Умаркулович**

заведующий хирургическим отделением.  
E-mail: [bekhruz80@rambler.ru](mailto:bekhruz80@rambler.ru)

**Костромцов Станислав Витальевич**

врач-фтизиатр.  
E-mail: [kostromtsov\\_s@mail.ru](mailto:kostromtsov_s@mail.ru)

**Парамонов Андрей Викторович**

заместитель главного врача.  
E-mail: [andrey\\_paramonov@mail.ru](mailto:andrey_paramonov@mail.ru)

**Андреев Владимир Алексеевич**

главный врач.  
E-mail: [andreev.vladimir@list.ru](mailto:andreev.vladimir@list.ru)

**Мякишева Татьяна Владимировна**

ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой фтизиопульмонологии.  
E-mail: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kaluga Regional Clinical TB Hospital,  
70, Lugovaya St.,  
Kaluga, 248025.

**Irina S. Lapshina**

Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.  
Email: [geparin.86@yandex.ru](mailto:geparin.86@yandex.ru)

**Bekhruz U. Salikhov**

Head of Surgery Department.  
Email: [bekhruz80@rambler.ru](mailto:bekhruz80@rambler.ru)

**Stanislav V. Kostromtsov**

Phthisiologist.  
Email: [kostromtsov\\_s@mail.ru](mailto:kostromtsov_s@mail.ru)

**Andrey V. Paramonov**

Deputy Head Physician.  
Email: [stepdoc@mail.ru](mailto:stepdoc@mail.ru)

**Vladimir A. Andreev**

Head Physician.  
Email: [andreev.vladimir@list.ru](mailto:andreev.vladimir@list.ru)

**Tatiana V. Myakisheva**

Smolensk State Medical University,  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor,  
Head of Phthisiopulmonology Department.  
Email: [tatya-myakisheva@yandex.ru](mailto:tatya-myakisheva@yandex.ru)

Поступила 19.01.2020

Submitted as of 19.01.2020