

Эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом

П.К. Яблонский^{1,2}, А.А. Старшинова³, М.М. Назаренко^{1,4},
Е.Н. Беляева⁵, А.Л. Чужов⁶, Д.Ю. Алексеев⁶, М.В. Павлова¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁴Пушкинский противотуберкулезный диспансер

⁵Республиканский противотуберкулезный диспансер, Петрозаводск

⁶Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3, Санкт-Петербург

The efficacy of drug resistant tuberculosis treatment in patients with different comorbidity status

P. Yablonskiy^{1,2}, A. Starshinova³, M. Nazarenko^{1,4},
E. Beliaeva⁵, A. Chuzhov⁶, D. Alekseev⁶, M. Pavlova¹

¹St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg State University

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

⁴Pushkin TB healthcare dispensary

⁵Republic TB healthcare dispensary, Petrozavodsk

⁶Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary N 3, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Актуальность. Проблема эффективности лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя до настоящего времени не решена. Применение новых схем терапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq) может улучшить результаты лечения. Однако в условиях роста коморбидной патологии и при отсутствии возможности комплексной оценки ее тяжести затруднительно определить влияние данной патологии на эффективность лечения у данного контингента пациентов.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной (ТБ с МЛУ МБТ) и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ с ШЛУ МБТ) в возрасте от 18 лет с бактериовыделением (n=303), которые получали лечение с 2016 по 2019 г. Больные были распределены на две основные группы: I группа — больные туберкулезом с МЛУ МБТ (n=153); II группа — больные туберкулезом с ШЛУ МБТ (n=150). Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 10.0 с использованием программ SPSS 16.0 и GraphPad Prism 6. Приме-

нялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$. **Результаты.** Эффективный курс терапии достоверно чаще отмечался у больных ТБ с МЛУ МБТ (66,7% против 40,7%, где $\chi^2=20,6$, $p < 0,01$), в то же самое время у больных ТБ с ШЛУ МБТ на фоне низкой эффективности лечения отмечался достоверно высокий процент «отрывов» от лечения (16,7% против 3,9%, где $\chi^2=13,4$, $p < 0,01$). При этом тяжелый коморбидный статус имел существенное значение в снижении эффективности терапии при ТБ с ШЛУ МБТ, в особенности хроническая патология печени и заболевания ЖКТ. Однако включение в схему терапии препаратов Трр и Вq позволило достичь эффективности лечения ТБ с ШЛУ МБТ даже при индексе Чарлсона (ИЧ) от 3 до 4 баллов в 44,8 и 41,1% случаев соответственно. **Заключение.** Больные туберкулезом с ШЛУ МБТ являются наиболее тяжелой группой пациентов по коморбидности, которая оказывает влияние на низкую эффективность лечения. Однако включение в схему терапии Трр и Вq даже у больных с тяжелой коморбидной патологией позволяет достичь эффективности в 44,8 и 41,1% случаев соответственно. Согласно полученным данным при диагностике у пациентов хронической патологии со стороны ЖКТ и вирусных гепатитов В и С необходимо более тщательно оценивать соотношение пользы и риска перед назначением схемы терапии с включением Трр и Вq, что позволит предотвратить развитие нежелательных явлений и повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: коморбидность, лечение, больные туберкулезом, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, эффективность, индекс Чарлсона

Summary

Introduction. The efficacy of multidrug resistant (MDR) and extensive drug resistance (XDR) tuberculosis (TB) therapy is not yet resolved up to now. New regimens

including tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) and bedaquiline (Bq) can improve the efficacy of treatment, but due to the growing comorbidities and lack of comprehensive assessment of their severity it is difficult to define the impact of such comorbidities on the efficacy of treatment in this cohort of patients. **Materials and methods.** Retrospective study has been conducted to review the efficacy of therapy in MDR and XDR TB patients from 18 years of age and with bacterial excretion ($n=303$), who received therapy from 2016 to 2019. Patients were divided into two main groups: Group I — patients with MDR TB ($n=153$); Group II — patients XDR TB ($n=150$). Statistical analysis of the results was carried out via Statistica 10.0 and SPSS 16.0 & GraphPad Prism 6 software. Spearman's correlation coefficient was applied, with meaningful $p \leq 0.05$. **Results.** The efficacy of therapy was statistically significant higher in MDR TB patients (66.7% vs 40.7%, where $\chi^2=20.6$, $p < 0.01$), meanwhile XDR TB patients on the background of low efficacy of treatment show significantly high percent of defaulted treatment (16.7% vs 3.9%, where $\chi^2=13.4$, $p < 0.01$). Comorbidity impacts of therapy in XDR TB patients' treatment especially chronic liver pathology and gastrointestinal diseases (GIT). However, applying Tpp and Bq in scheme of therapy, the treatment outcomes in XDR TB patients with Charlson comorbidity index (ChI) from 3 to 4 improved in 44,8 and 41,1% of cases respectively. **Conclusions.** XDR TB patients are the most severe group of patients in terms of comorbidities that contribute to the low efficacy of treatment. Applying of Tpp and Bq in scheme of therapy allows to efficacy of treatment in 44,8 and 41,1% of cases respectively in severe comorbidity patients. It is recommended to use in scheme of therapy new anti-TB drugs (Tpp and Bq) after examination of chronic liver pathology and GIT diseases.

Key words: comorbidity, treatment, TB patients, extensive drug resistance, efficacy, Charlson comorbidity index

Введение

Низкая эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ТБ с ШЛУ МБТ), которая по данным ВОЗ по-прежнему не превышает 36%, не решена в настоящее время [1]. Доказано, что широкий спектр сопутствующей патологии, а также наличие алкогольной зависимости и курения, способствуют формированию ШЛУ возбудителя, сопряженной с низкой приверженностью к терапии и отрывом от лечения [2]. В некоторых публикациях было показано, что у больных туберкулезом с множественной лекарственной устой-

чивостью (ТБ с МЛУ МБТ) и ШЛУ МБТ сопутствующая патология имела место в 68% случаев, которая чаще всего была представлена хронической обструктивной болезнью легких (32%), хроническими вирусными гепатитами (24%) и сердечно-сосудистой патологией (12%) [3], но их роль в оценке эффективности химиотерапии не исследовалась.

Разработка и внедрение новых противотуберкулезных препаратов [4], а также возможность применения уже известных антибактериальных препаратов, обладающих активностью против микобактерий туберкулеза [5], вселили надежду на возможность повышения эффективности лечения наиболее тяжелой

категории больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Применение тиоуреидоиминотетрапиридина перхлората (Трр) и бедаквилина (Вq) в отечественной практике позволило формировать схемы терапии в лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя с большей эффективностью [6–10]. Однако коморбидный статус больного нередко требует коррекции дозирования и сроков проводимой терапии, что, в свою очередь, усугубляет возможность формирования лекарственной устойчивости микобактерий у пациентов [2, 11]. При этом роль ВИЧ-инфекции, существенно влияющей на эффективность лечения туберкулезной инфекции, широко представлена в современных исследованиях [11–13], тогда как значению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хроническому гепатиту, сахарному диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям у больных туберкулезом уделяется меньше внимания, несмотря на существенное увеличение доли таких пациентов в последние годы [4, 14, 15].

Остается малоизученным вопрос, насколько эффективными окажутся Трр и Вq у больных с различным уровнем коморбидности при МЛУ и ШЛУ возбудителя, насколько велики риски расширения спектра лекарственной устойчивости МБТ у таких больных. Нельзя не отметить объективные трудности количественной оценки коморбидного статуса больного туберкулезом в связи с отсутствием общепринятых шкал и балльных оценок. Возможность применения уже зарекомендовавших в практике других специальностей методик может помочь в улучшении оценки наиболее тяжелой категории больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Цель исследования

Целью исследования было повышение эффективности различных схем терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с различным коморбидным статусом.

Материалы и методы исследования

Обобщен материал обследования, лечения и длительного динамического наблюдения 303 больных туберкулезом легких с бактериовыделением и доказанной МЛУ возбудителя, среди которых было 216 мужчин (71,3%) и 87 женщин (28,7%) в возрасте от 18 до 75 лет. Пациенты получали лечение с 2016 по 2019 г. в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга согласно данным о лекарственной чувствительности возбудителя по результатам бактериологического комплекса обследования. Не включались пациенты

старше 75 лет, с ВИЧ-инфекцией, генерализованными формами туберкулеза, получающие иммуносупрессивную терапию, беременные и кормящие матери.

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выписка из протокола № 27.5 (исходящий № 58 от 19.02.16).

Далее пациенты были распределены на две основные группы согласно результатам бактериологического обследования: I группу составили больные ТБ с МЛУ МБТ (n=153), II группу — больные ТБ с ШЛУ МБТ (n=150). Был проведен анализ данных об эффективности лечения пациентов согласно международным рекомендациям, в том числе с учетом коморбидного статуса.

Общая характеристика больных в исследовании представлена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в структуре клинических форм в половине случаев у больных отмечался инфильтративный туберкулез легких (48,3%), несколько реже был диагностирован фиброзно-кавернозный (29,2%) и диссеминированный туберкулез легких (20,1%), в единичных случаях имел место кавернозный (1,4%) и цирротический (1,0%) туберкулез легких.

Получали терапию впервые 127 больных (41,9%), а 176 (58,1%) — повторные курсы лечения со средней длительностью терапии $5,62 \pm 0,48$ года (95% ДИ 4,6–6,61). У большинства больных (n=228), включенных в исследование, имела место сопутствующая патология (72,2%).

Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом представлен в табл. 2.

Наиболее часто у больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя имели место вирусные гепатиты В и С (50,2%), заболевания ЖКТ (15,8%) и ХОБЛ (10,2%).

Далее пациенты были распределены на две группы согласно данным бактериологического обследования: больные туберкулезом с МЛУ МБТ (n=153) — I группа и с ШЛУ МБТ (n=150) — II группа, у которых был проведен анализ данных об эффективности лечения пациентов согласно международным рекомендациям, в том числе с учетом коморбидного статуса. Согласно дизайну исследования проведен анализ эффективности лечения после окончания курса терапии с оценкой полученных результатов по принятым в международной практике критериям.

Характеристика больных в группах сравнения представлена в табл. 3.

У больных ТБ с МЛУ МБТ (I группа) достоверно чаще диагностировали инфильтративный туберкулез легких (62,1% против 30,7%, где $\chi^2=30,8$; $p<0,001$), в то же время у больных ТБ с ШЛУ МБТ (II группа) — фиброзно-кавернозный туберкулез легких (7,8% против 50,7%, где $\chi^2=67,4$; $p<0,001$) (см. табл. 3).

Таблица 1

Характеристика больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (множественной и широкой) (n=303)

Характеристика больных	Значение
Мужчины, абс. число (%)	216 (71,3)
Женщины, абс. число (%)	87 (28,7)
Средний возраст, годы (M±m)	41,5±12,7
Инфильтративный туберкулез легких, абс. число (%)	146 (48,3)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. число (%)	88 (29,2)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. число (%)	61 (20,1)
Кавернозный туберкулез легких, абс. число (%)	4 (1,4)
Цирротический туберкулез легких, абс. число (%)	4 (1,0)
Сопутствующая патология, абс. число (%)	228 (72,2)
Длительность лечения, годы (M±m)	5,62±0,48

Таблица 2

Спектр сопутствующей патологии у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (множественной и широкой) (n=303)

Спектр сопутствующей патологии	Значение
Хроническая патология печени и вирусные гепатиты В и С, абс. число (%)	50,2 (152)
Заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, абс. число (%)	15,8 (47)
Хроническая алкогольная зависимость, абс. число (%)	10,2 (31)
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. число (%)	10,2 (31)
Сахарный диабет, абс. число (%)	5,3 (16)
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. число (%)	10,1 (3)
Заболевания глаз, абс. число (%)	8,3 (25)
Другая патология (заболевания центральной нервной системы, заболевания глаз, заболевания почек), абс. число (%)	10,2 (31)

Таблица 3

Характеристика больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в группах

Показатель	I группа — ТБ с МЛУ МБТ (n=153)		II группа — ТБ с ШЛУ МБТ (n=150)	
	абс. число	(%)	абс. число	(%)
Мужчины, абс. число (%)	105	68,6	110	73,3
Женщины, абс. число (%)	48	31,4	40	26,7
Средний возраст, годы (M±m)	42,1±12,2		44,1±12,3	
18–44 года, абс. число (%)	89	58,2	88	58,7
45–59 лет, абс. число (%)	56	36,6	53	35,3
60–74 лет, абс. число (%)	8	5,2	9	6,0
Инфильтративный туберкулез легких, абс. число (%)	95	62,1*	46	30,7
Диссеминированный туберкулез легких, абс. число (%)	46	30,1	22	14,6
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. число (%)	12	7,8	76	50,7*
Кавернозный туберкулез легких, абс. число (%)	0	0	4	2,7
Цирротический туберкулез легких, абс. число (%)	0	0	2	1,3
Сопутствующая патология, абс. число (%)	89	59,3	139	90,8
Длительность терапии, годы (M±m)	3,5±1,6		5,6±2,2	

* p<0,001 при сравнении данных в группах.

Здесь и в табл. 4–8: МБТ — микобактерии туберкулеза; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; ТБ — туберкулез; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

На этапе обследования и лечения пациентам проводился общепринятый диагностический комплекс с включением бактериологических и рентгенологических методов согласно существующим рекомендациям и нормативным документам [16, 17].

В настоящее время отсутствуют шкалы и индексы для оценки сопутствующей патологии у больных туберкулезом, что послужило основанием для применения используемого в онкологии индекса Чарлсона — ИЧ (1987) [18]. Проводилась балльная оценка коморбидного статуса больных с учетом тяжести и возраста.

Эффективность курса терапии оценивалась после 18–24 мес лечения и в периоде наблюдения более месяца по данным бактериологического обследования. Прекращение больным терапии по его желанию от двух и более месяцев с отсутствием проведения контрольного обследования в дальнейшем расценивалось как «отрыв» от лечения [19, 20]. Статистический анализ полученных результатов проводился с применением программы Statistica 10.0 с использованием программ SPSS 16.0 и GraphPad Prism 6. Рассчитывалось среднее значение показателей $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Проводился расчет критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, применялся метод Манна–Уитни для сравнения количественных показателей, а также метод Стьюдента (t) и метод Фишера. По соответствующим формулам рассчитывали показатель отношения рисков (ОР), отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (95% ДИ), положительного прогностического значения (ППЗ) и отрицательного прогностического значения. Значимыми критериями показателя считали величины ОШ и ОР более 1,0. Для оценки вза-

имозависимостей между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена, где значимым считалось значение $r \leq 0,05$. Для сравнения показателей общей и бессобытийной выживаемости между группами больных использовался тест логарифмического ранжирования Каплана–Мейера и тест Гехана–Бреслоу–Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе проведен анализ эффективности лечения у больных ТБ с МЛУ и ШЛУ МБТ (табл. 4).

Согласно представленным в табл. 4 данным эффективный курс терапии отмечался достоверно чаще в I группе при лечении больных ТБ с МЛУ МБТ (66,7% против 40,7%, где $\chi^2=20,6$; $p<0,001$). При этом в группе II частота «отрывов от лечения» отмечена достоверно чаще по сравнению с больными в группе I (16,7% против 3,9%, где $\chi^2=13,4$; $p<0,001$). В этой же группе в 4,6% случаев были летальные исходы заболевания.

На следующем этапе проведена балльная оценка коморбидности согласно ИЧ у 89 больных ТБ с МЛУ МБТ и 139 пациентов с ШЛУ МБТ с сопутствующей патологией, как указано в табл. 3. Результаты балльной оценки по ИЧ в группах представлены в табл. 5.

Из табл. 4 видно, что тяжелый коморбидный статус с оценкой 3–4 балла (43,9% против 24,7%, где $p<0,05$) и 5–6 баллов (10,7% против 0; $p<0,05$) у больных ТБ с ШЛУ МБТ определялся достоверно чаще, чем в группе больных ТБ с МЛУ МБТ. В то же время у больных в I группе ИЧ достоверно чаще по сравнению со II группой имел нулевое значение (41,6% против 20,9%, где $p<0,05$). Далее согласно дизайну исследования проведен анализ

Таблица 4

Результаты лечения у больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в группах наблюдения, абс. число (%)

Группы сравнения	Эффективный курс терапии	Неэффективный курс терапии	Отрывы от лечения	Смерть от туберкулеза
I группа — ТБ с МЛУ МБТ (n=153)	102* (66,7)	45 (29,4)	6 (3,9)	—
II группа — ТБ с ШЛУ МБТ (n=150)	61 (40,7)	57 (38,0)	25* (16,7)	7 (4,6)

* $p<0,001$ при сравнении данных I и II групп.

Таблица 5

Индекс коморбидности Чарлсона у больных в группах сравнения, абс. число (%)

Группы сравнения	Баллы			
	0	1–2	3–4	5–6
I группа — ТБ с МЛУ МБТ (n=89)	37* (41,6)	30 (33,7)	22 (24,7)	0
II группа — ТБ с ШЛУ МБТ (n=139)	29 (20,9)	34 (24,5)	61* (43,9)	15* (10,7)

* $p<0,05$ при сравнении данных в группах.

Таблица 6

Балльная оценка коморбидности у больных в группах с учетом эффективности лечения, абс. число (%)

Группы сравнения	Эффективная терапия в группах			Неэффективная терапия в группах		
	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов
I группа — ТБ с МЛУ МБТ (n=52)	20 (38,5)	8 (15,4)	0	11** (21,1)	13 (25,0)	0
II группа — ТБ с ШЛУ МБТ (n=110)	32 (29,1)	26 (23,6)	1 (0,9)	5 (4,5)	35 (31,9)	11* (10,0)

* $p < 0,01$ при сравнении данных в группах; ** $p < 0,05$ при сравнении данных в группах.

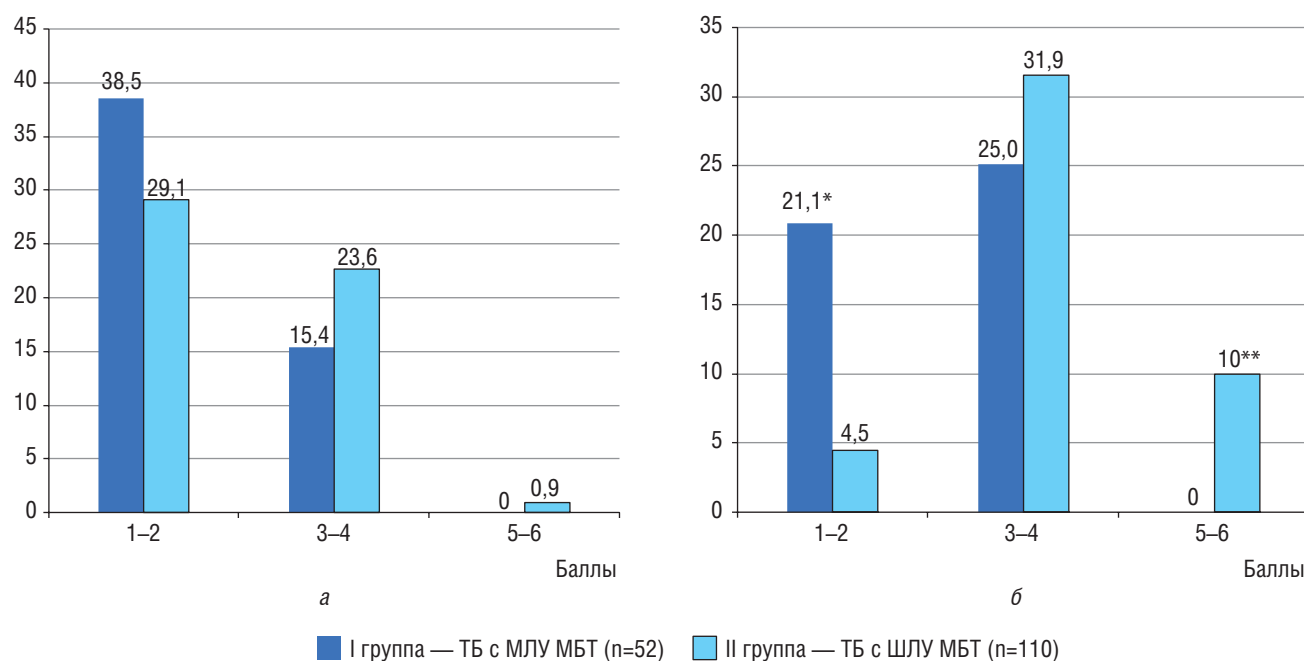


Рис. 1. Больные туберкулезом с различным уровнем коморбидности при эффективном (а) и неэффективном (б) курсе терапии (%).

* $p < 0,05$ при сравнении данных в группах; ** $p < 0,01$ при сравнении данных групп

уровня коморбидности в группах с учетом эффективной и неэффективной терапии при ИЧ > 1, который представлен в табл. 6.

Проведенный анализ показал, что в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) сопоставимо число больных с различным уровнем коморбидности при эффективном и неэффективном курсе терапии.

Равномерное снижение показателей ИЧ при эффективном курсе терапии в обеих группах наглядно представлено на рис. 1, а. Отмечается незначительное преобладание ИЧ от 3 до 4 баллов у больных во II группе (22,7%) по сравнению с больными в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (15,4%).

Однако, как показано на рис. 1, б, при неэффективном курсе лечения показатели ИЧ отличаются с достоверным преобладанием индекса с низкими значениями от 1 до 2 баллов в I группе (ТБ с МЛУ МБТ) (19,2% против 4,5%, где $p < 0,05$) и высоким ИЧ с суммой баллов от 4 до 5 во II группе (ТБ с ШЛУ МБТ) (10,0% против 0, где $\chi^2 = 33,7$, $p < 0,01$), т.е. с максимальным

значением показателя. Важно отметить практически сопоставимые показатели ИЧ от 3 до 4 баллов при неэффективной терапии в обеих группах. Проведенный статистический анализ коморбидности в группах с учетом эффективности лечения показал, что у больных ТБ с МЛУ МБТ (I группа) она значимо не влияла на достижение эффективности лечения. При этом у больных ТБ с ШЛУ МБТ сопутствующая патология оказывала достоверное влияние на низкую эффективность лечения ($p = 0,0004$, ОШ=1,320, ОР=7,467), где ее наличие, согласно показателям положительной и отрицательной прогностической значимости, неблагоприятно (ППЗ=0,9505, НПЗ=0,2800). Часть больных в группах сравнения получали схемы терапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) или бедаквилина (Вq). С целью определения эффективности схем терапии с включением Трр/Вq в группах с учетом коморбидного статуса больные в группах распределены на три подгруппы: IA подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ без включения

Трр/Вq (n=26); IB подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ с Трр (n=14); IC подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ с Вq (n=12); IIA подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ без включения Трр/Вq (n=64); IIB подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Трр (n=29); IIC подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Вq (n=17).

Анализ коморбидного статуса при эффективном и неэффективном курсе терапии у больных в подгруппах с учетом схемы терапии и ИЧ>1 представлен в табл. 7.

Как представлено в табл. 7, у больных ТБ с МЛУ МБТ достоверные различия получены внутри подгруппы IA. Достижение эффективности в подгруппе IA при балльной оценке ИЧ от 1 до 2 получено в 34,6% случаев, что сопоставимо с данными в подгруппах, где в схему терапии включался Трр (IB) или Вq (IC). Противоположный результат получен при анализе коморбидности у больных ТБ с МЛУ МБТ при неэффективной терапии, где в подгруппе IA при высоком уровне коморбидной патологии (3–4 балла по ИЧ) у больных отмечался неэффективный курс терапии в 38,5% случаев ($p<0,05$). При этом необходимо учитывать низкий уровень коморбидности у больных ТБ с МЛУ МБТ в целом по сравнению с больными ТБ с ШЛУ МБТ.

Согласно проведенному анализу у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в подгруппе IIA, где не применялись Вq и Трр, ИЧ при неэффективной терапии был достоверно выше по сравнению с данным показателем в подгруппах IIB и IIC (39,1% против 6,9% (IIB) и 5,9% (IIC), где $p<0,01$). При этом у больных ТБ с ШЛУ в подгруппах IIB и IIC, где были включены в схему терапии Трр и Вq, при ИЧ с 3–4 баллами эффективность лечения была получена в 44,8% и в 41,1% случаев соответственно.

Полученные данные показали, что при отсутствии в схемах терапии Трр/Вq коморбидность имеет существенное значение в качестве причины неэффективной терапии в большей степени при лечении ТБ с ШЛУ МБТ. В этой связи важно определить спектр коморбидной патологии, снижающей эффективность лечения у данной категории больных, что проведено на следующем этапе исследования. В табл. 8 представлен анализ коморбидной патологии только у больных ТБ с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом лечения.

Из представленных в табл. 8 данных следует, что у больных ТБ с ШЛУ МБТ во всех подгруппах при неэффективной терапии достоверно часто определялись патология со стороны ЖКТ и хроническая патология печени: в 72,7% (IIA), в 88,9% (IIB) случаев. Следует отметить, что наиболее часто среди хронических заболеваний печени имели место вирусные гепатиты В и С. Наличие данной патологии на фоне противотуберкулезной терапии может сопровождаться развитием нежелательных явлений, особенно при включении Трр в схему терапии [21, 22].

Таким образом, больные ТБ с ШЛУ МБТ по сравнению с больными ТБ с МЛУ МБТ являются наиболее тяжелой группой пациентов по структуре клинических форм заболевания и коморбидному статусу, что отражается на низкой эффективности проводимой терапии (40,7% против 66,7%, где $\chi^2=20,6$; $p<0,01$) и высоком уровне отрывов от лечения (16,7% против 3,9%, где $\chi^2=13,4$; $p<0,01$).

Проведенный анализ показал, что при ТБ с МЛУ МБТ уровень коморбидности значимо не влияет на эффективность лечения, в особенности при включении Трр и Вq в схему терапии. Существенно отличается

Таблица 7

Оценка коморбидности у больных в подгруппах при эффективном и неэффективном курсе терапии с учетом применяемых схем

Подгруппы сравнения	Эффективная терапия, абс. число (%), χ^2			Неэффективная терапия, абс. число (%), χ^2		
	1-2	3-4	5-6	1-2	3-4	5-6
IA подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ без включения Трр/Вq (n=26)	9 (34,6)	2 (7,7)	0	5 (19,2)	10* (38,5) $\chi^2=9,93$	0
IB подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ с Трр (n=14)	5 (35,7)	4 (28,6)	0	3 (21,4)	2 (14,3)	0
IC подгруппа — ТБ с МЛУ МБТ с Вq (n=12)	6 (50,0)	2 (16,7)	0	3 (25,0)	1 (8,3)	0
IIA подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ без включения Трр/Вq (n=64)	20 (19,6)	6 (21,7)	1 (2,2)	2 (6,5)	28*** (39,1) $\chi^2=19,4$	7 (10,9)
IIB подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Трр (n=29)	4 (13,8)	13 (44,8)	0	2 (6,9)	6 (20,7)	4 (13,8)
IIC подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Вq (n=17)	8 (47,1)	7 (41,1)	0	1 (5,9)	1 (5,9)	0

* $p<0,01$ при сравнении данных в IIA подгруппе при балльной оценке 3–4; ** $p<0,05$ при сравнении данных в подгруппах IA при балльной оценке 3–4 и при сравнении данных в подгруппах IIA и IIB.

Таблица 8

Сопутствующая патология у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с неэффективным курсом терапии

Больные ТБ с ШЛУ МБТ	Сопутствующая патология, абс. число (%), χ^2			
	сердечно-сосудистые заболевания*	хроническая обструктивная болезнь легких	заболевания желудочно-кишечного тракта** и хроническая патология печени	хронический алкоголизм
IIA подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ без включения Трр/Вq (n=22)	2 (9,1)	2 (9,1)	16* (72,7) $\chi^2=18,4$	2 (9,1)
IIB подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Трр (n=18)	1 (5,6)	0	16* (88,9) $\chi^2=25,01$	1 (5,6)
IIC подгруппа — ТБ с ШЛУ МБТ с включением Вq (n=2)	0	0	2(100,0)	0

* $p < 0,01$ — достоверные различия при сравнении признака внутри группы.

** Ишемическая болезнь сердца; * — хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит.

ситуация по тяжести коморбидности у больных ТБ с ШЛУ МБТ, где при неэффективном курсе терапии ИЧ достоверно часто имеет значение от пяти до шести баллов (10,0% против 0, где $\chi^2=33,7$; $p < 0,01$). На этом фоне возможность применения Трр или Вq позволяет добиться эффективности в 44,8 и 41,1% соответственно даже при ИЧ от 3 до 4 баллов. В подгруппе IIA с аналогичным ИЧ эффективность лечения была достигнута только в 21,7% случаев. Больные ТБ с ШЛУ МБТ с неэффективным курсом терапии достоверно часто имели хроническую патологию печени и заболевания ЖКТ, которая может оказывать влияние на развитие нежелательных явлений на фоне терапии с ее последующей отменой [21, 22]. Оценка коморбидного статуса на этапе назначения схемы терапии и диагностика хронической патологии позволят предупредить развитие нежелательных явлений с последующей отменой всей схемы терапии, что будет способствовать уменьшению рисков формирования устойчивости уже к новым препаратам.

Заключение

Больные туберкулезом с ШЛУ МБТ являются наиболее тяжелой группой больных по тяжести коморбидной патологии в сравнении с больными ТБ с МЛУ МБТ, что определяет низкую эффективность лечения. При ТБ с МЛУ МБТ коморбидный статус больных значимо не влияет на эффективность лечения. В то же время у больных ТБ с ШЛУ МБТ высокий уровень коморбидности являлся одной из причин низкой эффективности лечения. Применение Трр и Вq в данной группе пациентов даже при ИЧ от трех баллов и более позволяет получить эффективность лечения в 44,8% и 41,1% случаев соответственно. Согласно полученным данным у больных с хронической патологией со стороны печени и ЖКТ необходимо тщательно оценивать существующие риски и пользу перед назначением терапии с включением Трр и Вq, что позволит предотвратить развитие нежелательных явлений и повысить эффективность проводимой терапии.

Список литературы

- Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (1): 19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
- Mokrousov I., Akhmedova G., Molchanov V., Fundovnaya E., Kozlova E., Ostankova Y., Semenov A., Maslennikova N., Leontev D., Zhuravlev V., Turkin E., Vyazovay A. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Russia during long-term treatment. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 27 (3): 478–480. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.030.
- Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Назаренко М.М., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Факторы, predisposing to the development of extensive drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Medicinskij al'yans* 2017; 4: 51–56 (In Russ.).
- Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторов Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (7): 56–62 [Stavickaya N.V., Fel'ker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. Multivariate analysis of the results of the use of bedaquiline in the treatment of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2020; 98 (7): 56–62 (In Russ.).]

5. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018 Sep 8; 392 (10150): 821–834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
6. Conradie F., Diaco H.A., Ngubane N. et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 24, 2376–2377. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
7. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., Павлова М.В., Зильбер Э.К., Старшинова А.А., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Заболотных Н.В., Витовская М.Л. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлосон. *Терапевтический архив* 2016; 88 (3): 111–115.12 [Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Levashev Yu.N., Pavlova M.V., Zil'ber E.K., Starshinova A.A., Sapozhnikova N.V., Chernohaeva I.V., Archakova L.I., Zabolotnyh N.V., Vitovskaya M.L. Preclinical and clinical studies of a new anti-tuberculosis drug Perchloson. *Terapevticheskij arhiv* 2016; 88 (3): 111–115.12 (In Russ.)].
8. Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., Залетаева Г.Е., Подгаева В.А., Луговкина Т.К., Охтяркина В.В., Кравченко М.А., Фадинова О.В., Щипунов С.В., Гуцин А.С. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Регулярные выпуски «РМЖ»* 2017; (18): 1288–1295 [Kil'dyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskij I.D., Zaletaeva G.E., Podgaeva V.A., Lugovkina T.K., Ohtyarkina V.V., Kravchenko M.A., Fadina O.V., Shchipunov S.V., Gushchin A.S. Clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens for multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Regulyarnye vypuski «RMZH»* 2017; (18): 1288–1295 (In Russ.)].
9. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких* 2019; 97 (8): 38–45 [Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis, including those with long-term use of bedaquiline, in the Tomsk region: immediate and long-term results. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2019; 97 (8): 38–45 (In Russ.)].
10. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., Филиппов А.В., Литвинова Н.В., Родина О.В., Гармаш Ю.Ю., Сафонова С.Г., Богородская Е.М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и социально значимые заболевания* 2015; (3): 30–49 [Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A., Filippov A.V., Litvinova N.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Safonova S.G., Bogorodskaya E.M. Efficacy and safety of six-month chemotherapy regimens including bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis. *Tuberkulyoz i social'no znachimye zabolevaniya* 2015; (3): 30–49 (In Russ.)].
11. Лапшина И.С., Салихов Б.У., Мьякишева Т.В., Костромцов С.В., Парамонов А.В., Андреев В.А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких* 2020; 98 (10): 28–32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32> [Lapshina I.S., Salihov B.U., Myakisheva T.V., Kostromcov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors affecting the effectiveness of the treatment of patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2020; 98 (10): 28–32 (In Russ.)].
12. Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н., Гладунова Е.П. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2019; 11 (4): 70–78. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78> [Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Kuznecova A.N., Gladunova E.P. Features of comorbid pathology (HIV/tuberculosis) in lethal outcomes. *VICH-infekciya i immunosupressii*. 2019; 11 (4): 70–78 (In Russ.)].
13. Peltzer K. Tuberculosis non-communicable disease comorbidity and multimorbidity in public primary care patients in South Africa. *Afr. J. Prm. Health Care Fam. Med.* 2018; 10 (1), a1651. doi: 10.4102/phcfm.v10i1.1651.
14. Fløe A., Hilberg O., Wejse Ch., Ibsen R., Løkke A. Comorbidities, mortality and causes of death among patients with tuberculosis in Denmark 1998–2010: a nationwide, register-based case-control study. *Thorax* 2018; 73: 70–77. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209240.
15. Bridson T., Matthiesson A., Owens L. et al. Diabetes: a Contributor to tuberculosis in Tropical Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 93: 547–548.
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью РОФ. М., 2015; 26 [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Extensively Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis ROF. М., 2015; 26 (In Russ.)].
17. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 240 [Yablonskiy P.K. Phthisiology. National clinical guidelines. М.: GEOTAR-Media, 2015; 240 (In Russ.)].
18. Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *CardioСоматика* 2019; 10 (1): 19–23. doi: 10.26442/22217185.2019.1.180073 [Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to assessing comorbidity in patients. *CardioSomatika* 2019; 10 (1): 19–23 (In Russ.)].
19. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020; 40. ISBN-9789241505345.
20. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resi-stant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
21. Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И. Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения. *Медицинский альянс* 2018; 2: 23–27 [Pavlova M.V., Ershova E.S., Chernohaeva I.V., Sapozhnikova N.V., Archakova L.I. Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation drugs. *Medicinskij al'yans* 2018; 2: 23–27 (In Russ.)].
22. Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Пантелеев А.М., Павлова М.В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований. *Туберкулез и болезни легких* 2018; 96 (10): 63–69. [Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Panteleev A.M., Pavlova M.V. The use of hepatoprotectors against the background of tuberculosis chemotherapy: a review of domestic and foreign studies. *Tuberkulez i bolezni legkih* 2018; 96 (10): 63–69 (In Russ.)].

Поступила в редакцию: 25.01.2022 г.

Сведения об авторах:

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

Старшинова Анна Андреевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, начальник Управления научными исследованиями Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; e-mail: starshinova_777@mail.ru, starshinova_aa@almazovcentre.ru; ORCID 0000-0002-9023-6986;

Назаренко Михаил Михайлович — начальник медицинской части Пушкинского противотуберкулезного диспансера, младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 196602, Санкт-Петербург, Павловское ш., д. 14; e-mail: drpulmone@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6681-6411;

Беляева Екатерина Николаевна — заведующая отделением для лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью Городской туберкулезной больницы № 2; 194214, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 93; e-mail: ekaterina_83@bk.ru;

Чужов Александр Львович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16; e-mail: chuzhov@mail.ru; ORCID 0000-0002-7023-8984;

Алексеев Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, и.о. главного врача Межрайонного Петроградско-Приморского противотуберкулезного диспансера № 3; 197343, Санкт-Петербург, Студенческая ул., 16; e-mail: Alexeev466@yandex.ru; ORCID 0000-0002-6303-4430;

Павлова Мария Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mv@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-9472-8136.

**Подписчики 2022 года
получат 4 номера за 2021 год
бесплатно!**

Научно-практический медицинский журнал
ISSN 2307-6348

МЭД Альянс

**Журнал выходит 4 раза в год
Импакт-фактор 1,19
Включен в перечень ВАК**

Подписной индекс «Пресса России» 41443
<http://www.med-alyans.ru/>